

ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΕΝΤΕΡΟΥ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΔΙΛΗΜΜΑΤΑ

ΠΑΝΤΕΛΗΣ Σ. ΚΑΡΑΤΖΑΣ

ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ

ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟΣ ΥΠΟΤΡΟΦΟΣ

ΓΝΑ ΛΑΪΚΟ



10^η Επιστημονική Διημερίδα

Σύγχρονη Γαστρεντερολογία - Ηπατολογία:
Από τις Κατευθυντήριες Οδηγίες στην Κλινική Πράξη

Ερωτήματα

- Έχει τελικά ρόλο η μεσαλαζίνη στη νόσο του Crohn;
- Πόσο ρεαλιστικός στόχος είναι σήμερα η ιστολογική ύφεση;
- Ποια είναι η θέση των νεότερων αναστολέων (IL12/23, IL23, εκλεκτικοί αναστολείς JAK);

Ερωτήματα

- **Έχει τελικά ρόλο η μεσαλαζίνη στη νόσο του Crohn;**
- Πόσο ρεαλιστικός στόχος είναι σήμερα η ιστολογική ύφεση;
- Ποια είναι η θέση των νεότερων αναστολέων (IL12/23, IL23, εκλεκτικοί αναστολείς JAK);

5-ΑΣΑ στη νόσο Crohn

Recommendation 1.1. ECCO CD Treatment GL [2019]

We suggest against the use of 5-ASA for induction of remission of Crohn's disease [weak recommendation, moderate-quality evidence].

Recommendation 2.1. ECCO CD Treatment GL [2019]

We recommend against the use of oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically induced remission in patients with Crohn's disease [strong recommendation, low-quality evidence].

Recommendation	Strength of recommendation	Certainty of evidence
9. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA recommends against the use of 5-aminosalicylates or sulfasalazine over no treatment for the induction or maintenance of remission.	Strong	Moderate

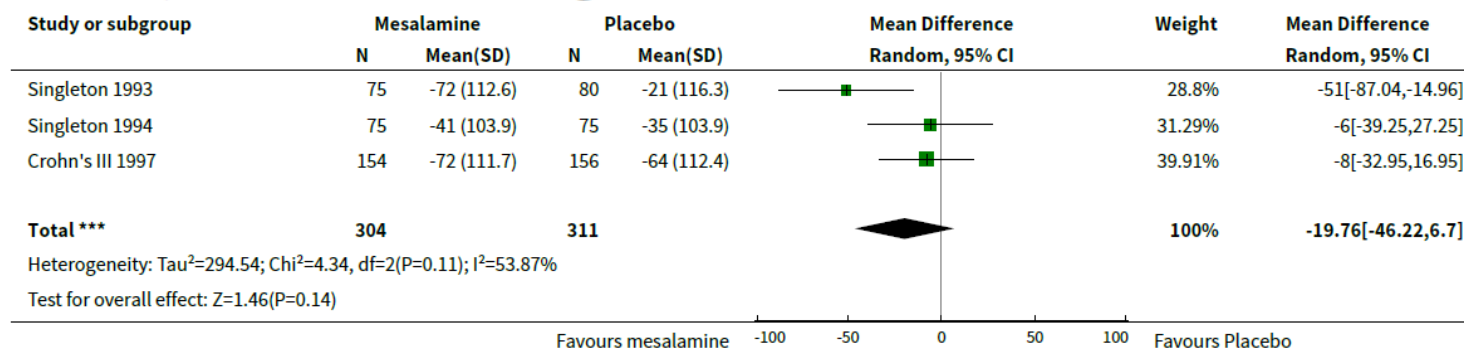
10. Sulfasalazine is effective for treating symptoms of colonic Crohn's disease that is mild to moderately active and can be used as treatment for this patient population (170–174) (conditional recommendation, low level of evidence).

11. Oral mesalamine has not consistently been demonstrated to be effective compared with placebo for induction of remission and achieving mucosal healing in patients with active Crohn's disease and should not be used to treat patients with active Crohn's disease (strong recommendation, moderate level of evidence).

Υψηλή δόση μεσαλαζίνης vs Placebo

- ✓ 3 μελέτες από το 1986 – 1997
- ✓ Δόση 4gr/ημέρα
- Μόνο μία μελέτη δείχνει σημαντική διαφορά
 - Πτώση CDAI -72 vs -21 placebo
 - Μέγιστη διαφορά στην L1!!!
 - 42.7% κλινική ύφεση vs 17.5% placebo
- Οι υπόλοιπες μελέτες δεν ανέδειξαν διαφορά

Analysis 5.1. Comparison 5 Controlled-release mesalamine (4 g/day) versus placebo, Outcome 1 Mean change in CDAI from baseline (random-effects model).



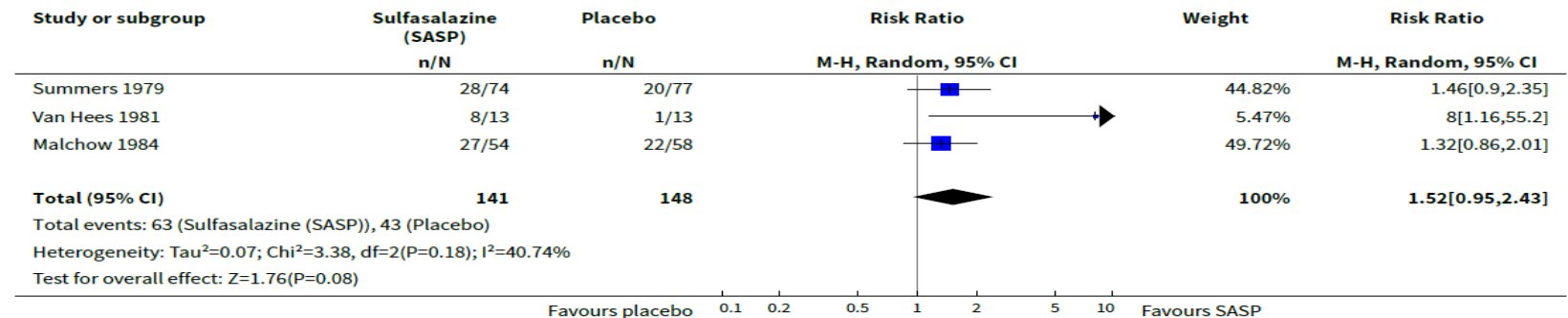
Σουλφασαλαζίνη vs Placebo

- Δόση 1gr/15kg ΒΣ
- Ανταπόκριση ορίστηκε ως πτώση του CDAI < 150
 - 38% (28/74)sulfasalazine vs 26% (20/77) placebo (P = 0.12)
- ✓ Οι ασθενείς με Crohn κολίτιδα ανεξαρτήτως προσβολής λεπτού εντέρου ήταν πιο πιθανό να εμφανίσουν ανταπόκριση

Pooled analysis

- 289 ασθενείς από 3 μελέτες
- Ουδεμία υπεροχή της σουλφασαλαζίνης στις 17 έως 26 εβδομάδες θεραπείας για επίτευξης ύφεσης

Analysis 1.1. Comparison 1 Sulfasalazine versus placebo, Outcome 1 Induction of remission (CDAI <150), therapeutic response (VHI decrease \geq 25%) or clinical improvement.

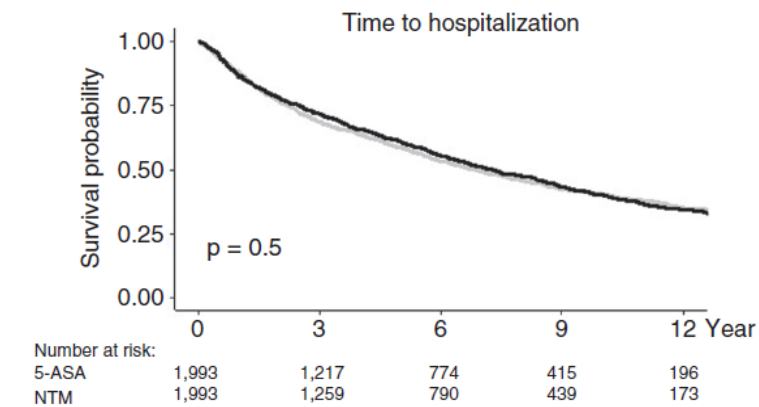
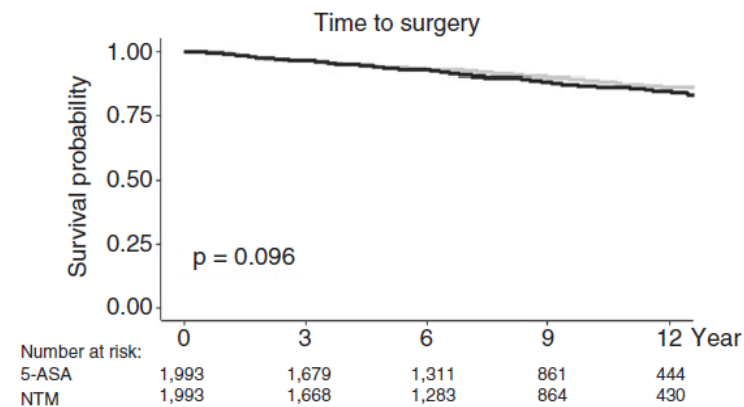
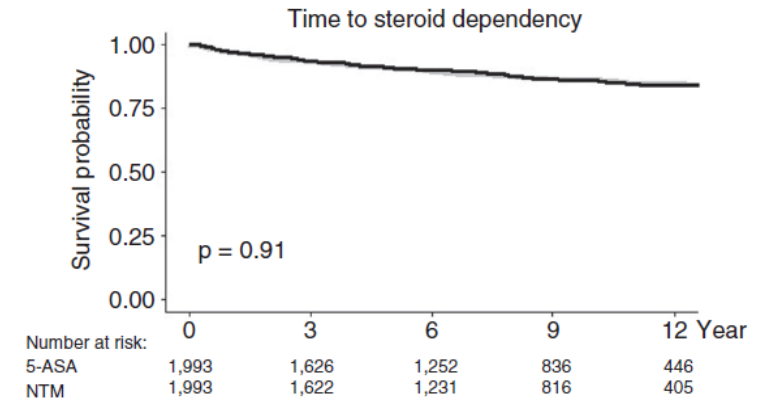
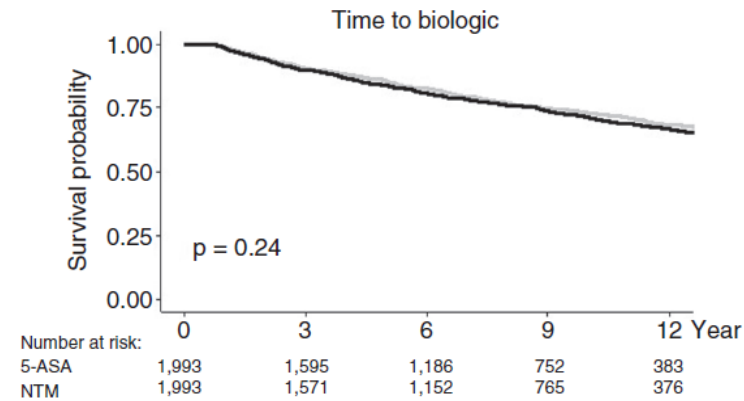


5ASA = καθόλου θεραπεία (;)

- Αναδρομική μελέτη 15 ετών (2005-2020)
- Propensity score matching
- 8610 ασθενείς
- 5ASA vs καθόλου αγωγή

✓ Μείωση και των 2 επιλογών

✓ Ουδεμία διαφορά στα καταληκτικά σημεία



— No-maintenance therapy
- - 5-ASA-maintenance therapy

Αντίλογος....

- Ισπανική πολυκεντρική αναδρομική μελέτη
- 545 ασθενείς με μενομωμένη προσβολή παχέος εντέρου
 - 109 έλαβαν μόνο 5-ΑΣΑ χωρίς λήψη AZA ή βιολογικού παράγοντα
 - ✓ 48% συνέχιση θεραπείας
 - ✓ 2/3 είχαν ενδοσκοπική ύφεση κατά τον τελευταίο ενδοσκοπικό έλεγχο!!!!

P429

Mesalazine has no place in the treatment of Crohn's disease. Really?

G. Mantzaris MD- PhD- AGAF- FEBG- MACG*¹, E. Archavlis¹, A. Christidou¹, N. Viazis¹, G. Karampekos¹

¹GHA Evangelismos-Polykliniki, Department of Gastroenterology, Athens, Greece

- Ελληνική προοπτική παρατήρηση
- 55 ασθενείς που είχαν ήδη ύφεση νόσου
- Ήπια νόσος
- Προοπτική παρακολούθηση 15ετών
- ✓ 33/55 διακοπή μεσαλαζίνης που οδήγησε σε αύξηση ΗΒΙ και καλπροτεκτίνης

Μετεγχειρητική νόσος Crohn

➤ 1 μελέτη 5-ΑΣΑ vs καθόλου θεραπεία

➤ 6 μελέτες 5-ΑΣΑ vs placebo

✓ Η μεσαλαζίνη υπερέχει του placebo στην πρόληψη της κλινικής υποτροπής

❖ ΑΛΛΑ: καμία διαφορά στην ενδοσκοπική υποτροπή
Μήπως ήταν απλά νωρίς?

❖ Οι υψηλότερες δόσεις μεσαλαζίνης δεν υπερέχουν

Τελικά έχει ρόλο η μεσαλαζίνη στην N. Crohn;

➤ Ίσως μόνο σε ασθενείς:

- ✓ με προσβολή παχέος εντέρου
- ✓ με ήπια νόσο
- ✓ χωρίς αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες
- ✓ που ανταποκρίνονται στη χορήγηση μεσαλαζίνης

Ερωτήματα

- Έχει τελικά ρόλο η μεσαλαζίνη στη νόσο του Crohn;
- **Πόσο ρεαλιστικός στόχος είναι σήμερα η ιστολογική ύφεση;**
- Ποια είναι η θέση των νεότερων αναστολέων (IL12/23, IL23, εκλεκτικοί αναστολείς JAK);

Ιστολογική ύφεση

➤ Πρόβλημα ορισμού

- ✓ Περίπου 30 διαφορετικά συστήματα ταξινόμησης της ιστολογικής δραστηριότητας
- ✓ Τα πλέον αναγνωρισμένα(και στανταρισμένα) είναι το Robart's Histopathology Index και το Nancy Index για την ελκώδη κολίτιδα
- ✓ Στις κλινικές μελέτες χρησιμοποιείται συνήθως το Geboes score
- ✓ IBD-DCA score – κατάλληλο και για την ΕΚ και για τη ΝΚ

Είναι στόχος;

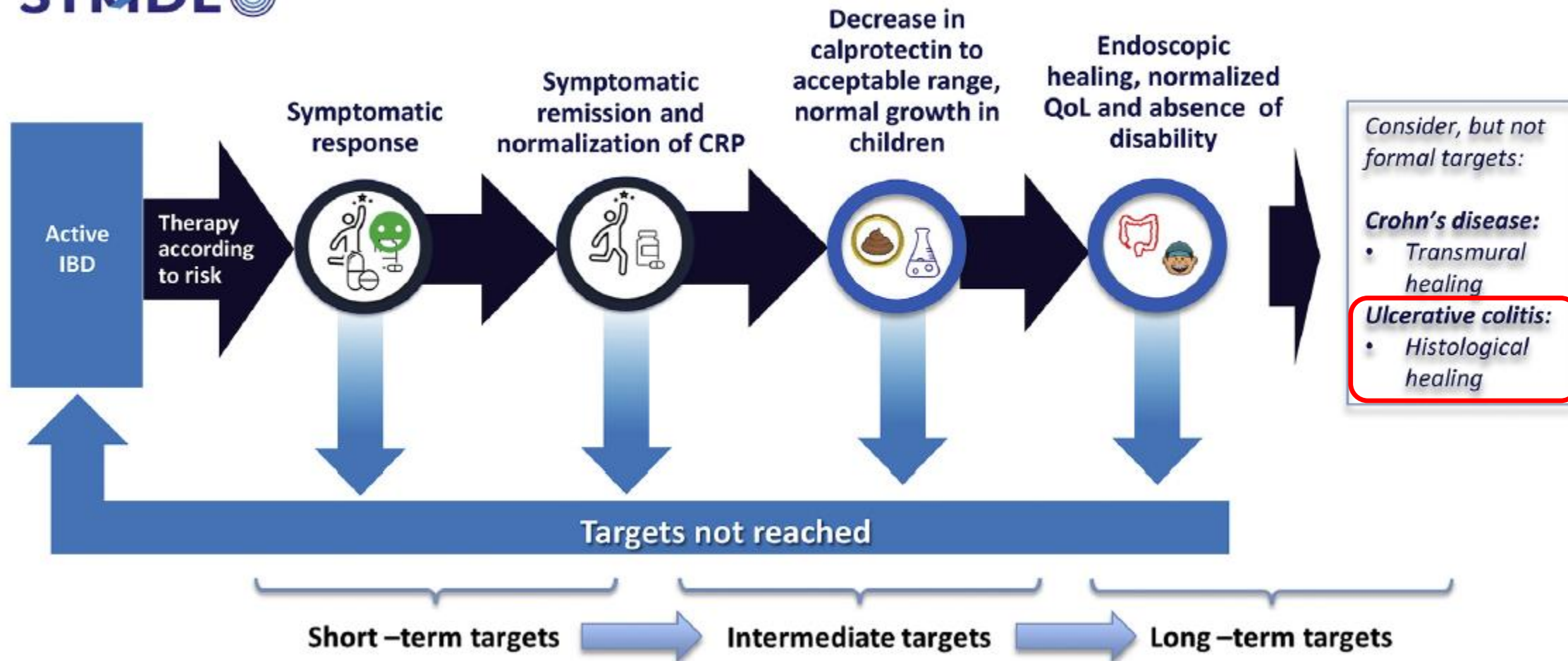
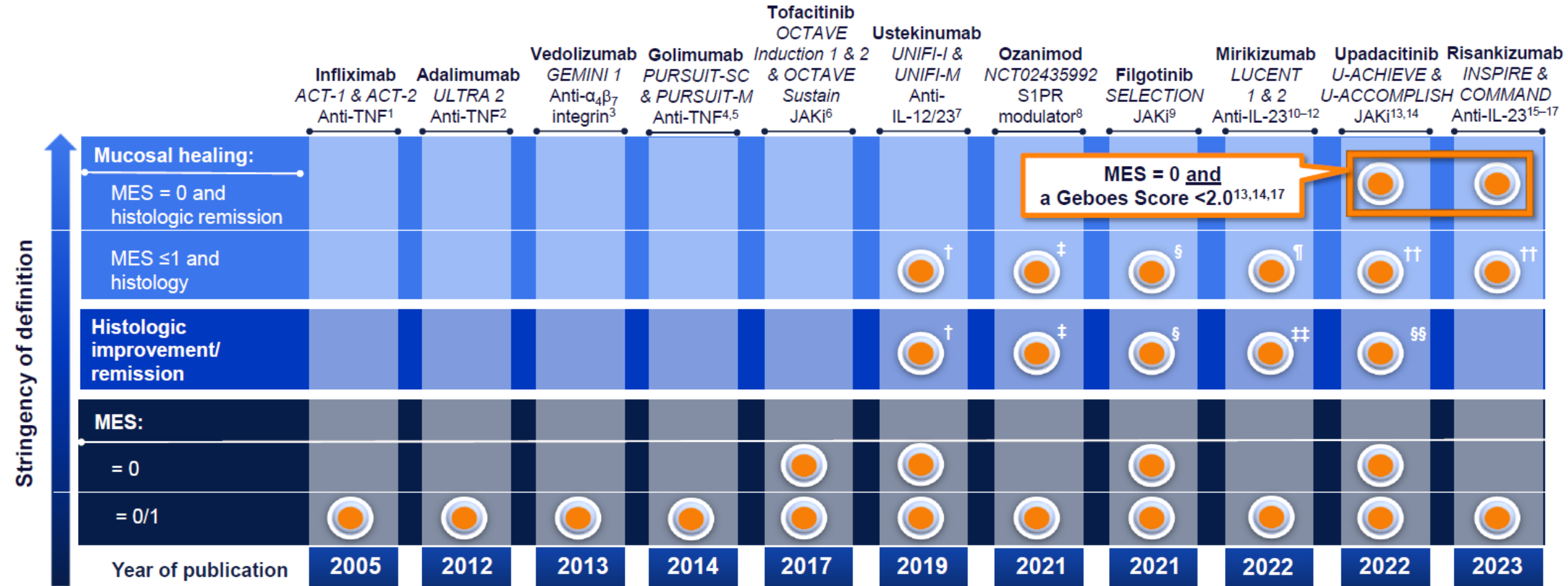


Figure 2. Treatment targets in CD and UC.

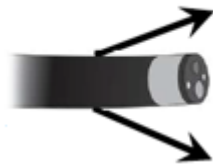
Η εξέλιξη των καταληκτικών σημείων στις κλινικές εγκριτικές μελέτες



Η σημασία της Ιστολογικής Ύφεσης

Ασθενείς που εμφανίζουν ενδοσκοπική και ιστολογική ύφεση έχουν χαμηλότερο κίνδυνο κλινικής υποτροπής σε σύγκριση με ασθενείς που επιτυγχάνουν μόνο ενδοσκοπική ύφεση

Ασθενείς υπό Κλινική Ύφεση
[συμπτωματική Ύφεση
+Mayo endoscopy
subscore (MES) 0 ή 1]

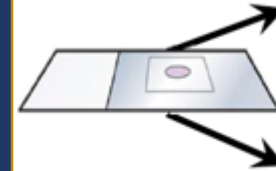


43% Mayo Endoscopy Subscore 1

- Οι ασθενείς με Κλινική Ύφεση και MES=1 εμφάνισαν ετήσια κλινική υποτροπή σε ποσοστό 29%

57% Mayo Endoscopy Subscore 0

- Οι ασθενείς με Κλινική Ύφεση και MES=0 εμφάνισαν 52% μικρότερη πιθανότητα υποτροπής από ότι με MES=1
- Εκτιμώμενη ετήσια κλινική υποτροπή με MES=0 ήταν 14%



Εμμένουσα Ιστολογική Δραστηριότητα

- 25% των ασθενών με MES=0
- Ετήσιος κίνδυνος υποτροπής: 15%

Ιστολογική Ύφεση

- 75% των ασθενών
- Ετήσιος κίνδυνος υποτροπής με MES=0 ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΥΦΕΣΗ: 5%

Η σημασία της Ιστολογικής Ύφεσης

➤ Η ιστολογική ύφεση έχει σχετιστεί με:

- ↓ κίνδυνο κλινικής υποτροπής
- ↓ πιθανότητα νοσηλείας
- ↓ ανάγκη για χειρουργική επέμβαση (κολεκτομή)
- ↓ απόδοση στην εργασία και τις κοινωνικές δραστηριότητες
- ↑ πιθανότητα ύφεσης ελεύθερης ΚΣ
- ↓ κίνδυνος ανάπτυξης κακοήθειας

Ποσοστά ιστολογικής ύφεσης με τις διαθέσιμες θεραπείες

- ✓ Μεσαλαζίνη 35% - 41% ιστολογική ύφεση
- ✓ Υποκλυσμός βουδεσονίδης 43%
- ✓ Anti-TNF
 - ✓ Infliximab 27% - 59%
 - ✓ Adalimumab 20%
- ✓ Vedolizumab 29% έως 38% στις 52εβδ
- ✓ Ustekinumab έως 38% στις 44εβδ
- ✓ Ozanimod έως 31% στις 32εβδ
- ✓ Upadacitinib 45% την εβδ 8

Η ιστολογική ύφεση:

- Δεν αποτελεί ακόμα στόχο
- Είναι επιτεύξιμο καταληκτικό σημείο σε (μικρό) ποσοστό ασθενών
- Δεν είναι ένδειξη αλλαγής θεραπείας η μη επίτευξη της
- Τροποποιεί την παρακολούθηση των ασθενών

Ερωτήματα

- Έχει τελικά ρόλο η μεσαλαζίνη στη νόσο του Crohn;
- Πόσο ρεαλιστικός στόχος είναι σήμερα η ιστολογική ύφεση;
- **Ποια είναι η θέση των νεότερων αναστολέων (IL12/23, IL23, εκλεκτικοί αναστολείς JAK);**

Νεότεροι αναστολείς

- IL12/23 – Ustekinumab
- IL23 – Risankizumab
- sJAKi – Upadacitinib, Filgotinib

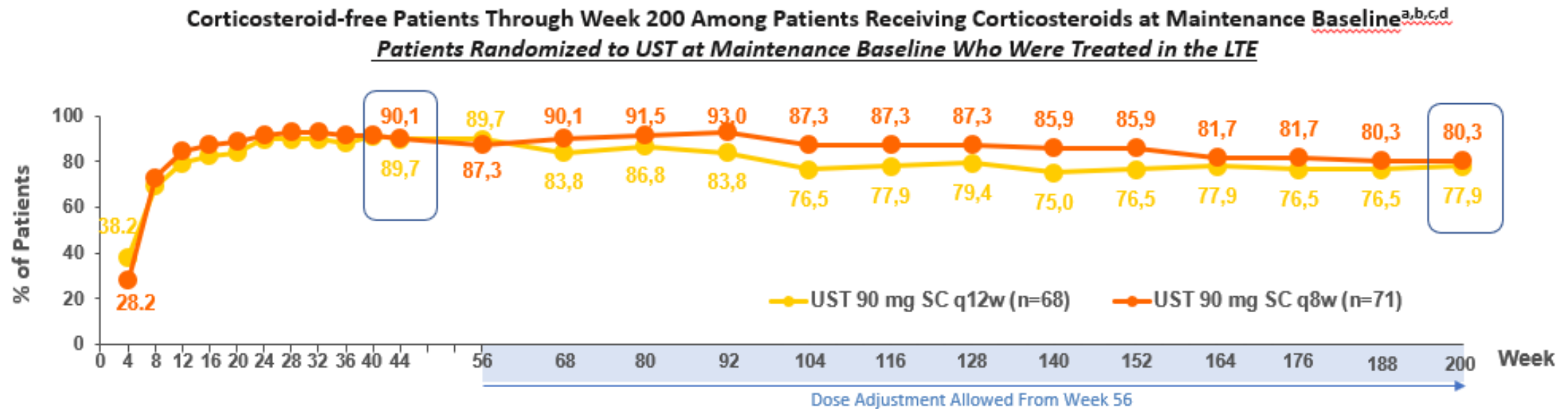
USTEKINUMAB ΣΤΗΝ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ - ΑΣΦΑΛΕΙΑ

- Υψηλά ποσοστά κλινικής ανταπόκρισης στην εβδ 8 (57-67%)
- Υψηλά ποσοστά κλινικής ύφεσης την εβδ 44 (39-49%)
- Μειωμένη αλλά ικανοποιητική ανταπόκριση σε bio-failures
- Εξαιρετικό προφίλ ασφαλείας

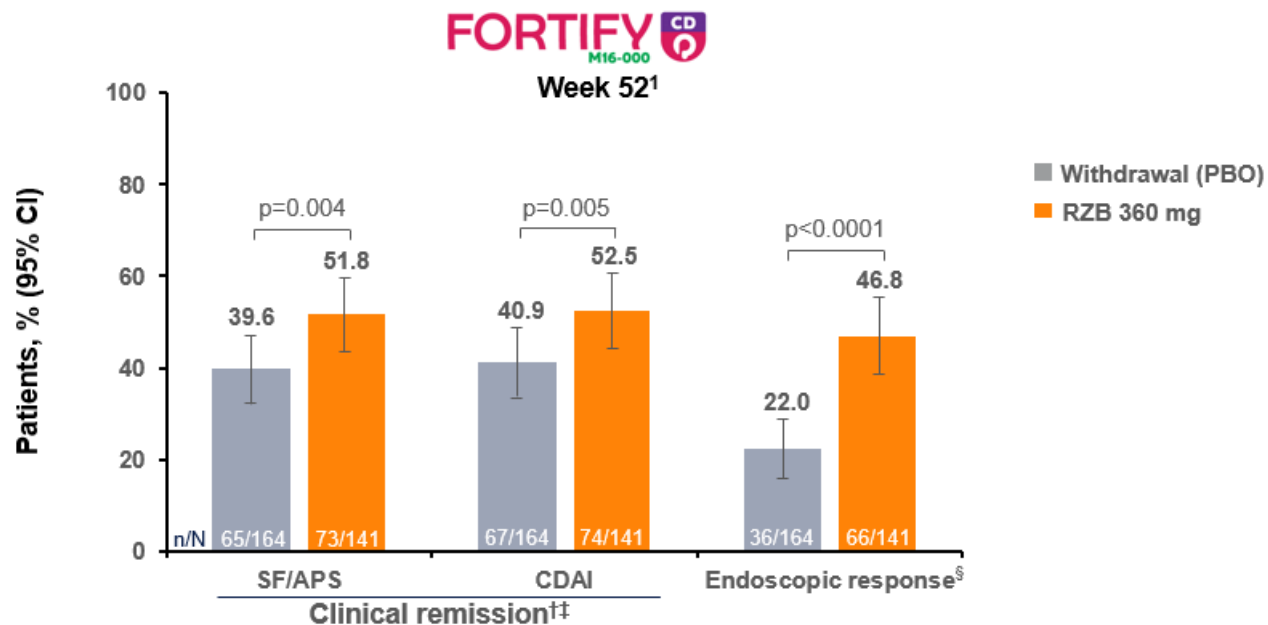
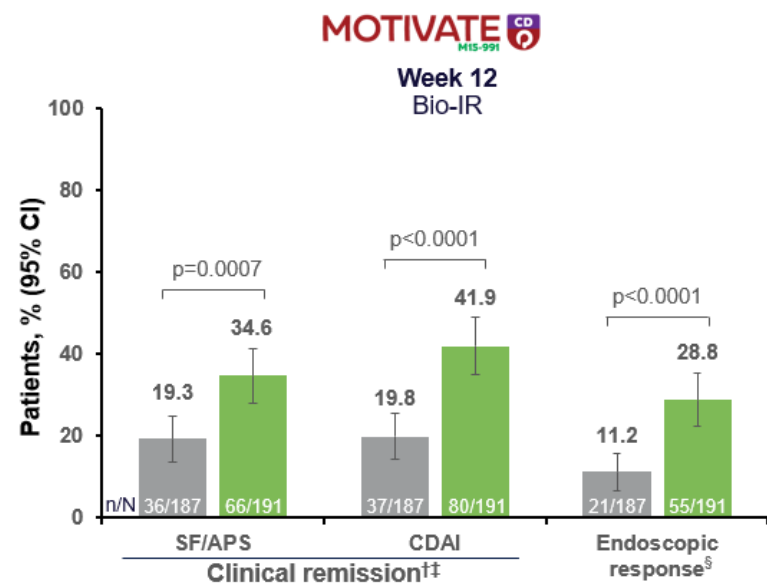
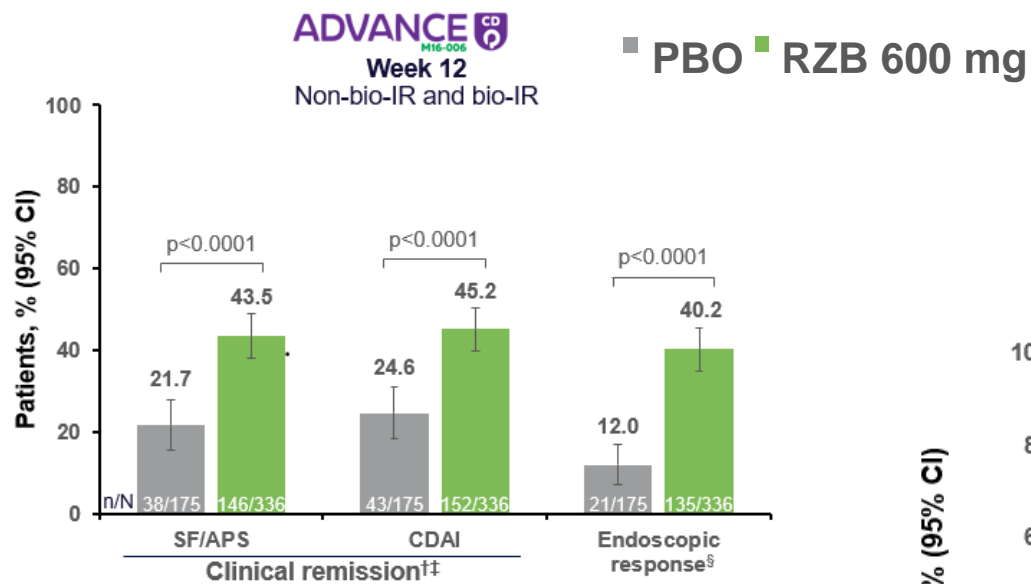
UNIFI / Long-term extension (4 Years) Corticosteroid-Sparing Effects

- **57,4%** (UST 90mg SC q12w) & **66,2 %** (UST 90mg SC q8w) των ασθενών παρέμειναν ελεύθεροι κορτικοστεροειδών συμπτωματική ύφεση στα 4 έτη θεραπείας με UST



RISANKIZUMAB ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN

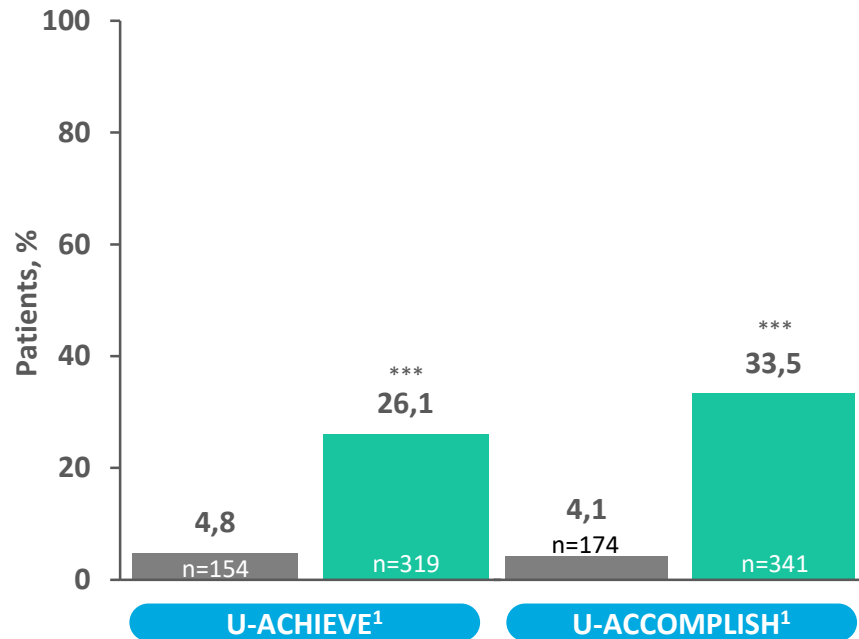
Κλινική ύφεση και ενδοσκοπική ανταπόκριση στις 12 και 52 εβδομάδες



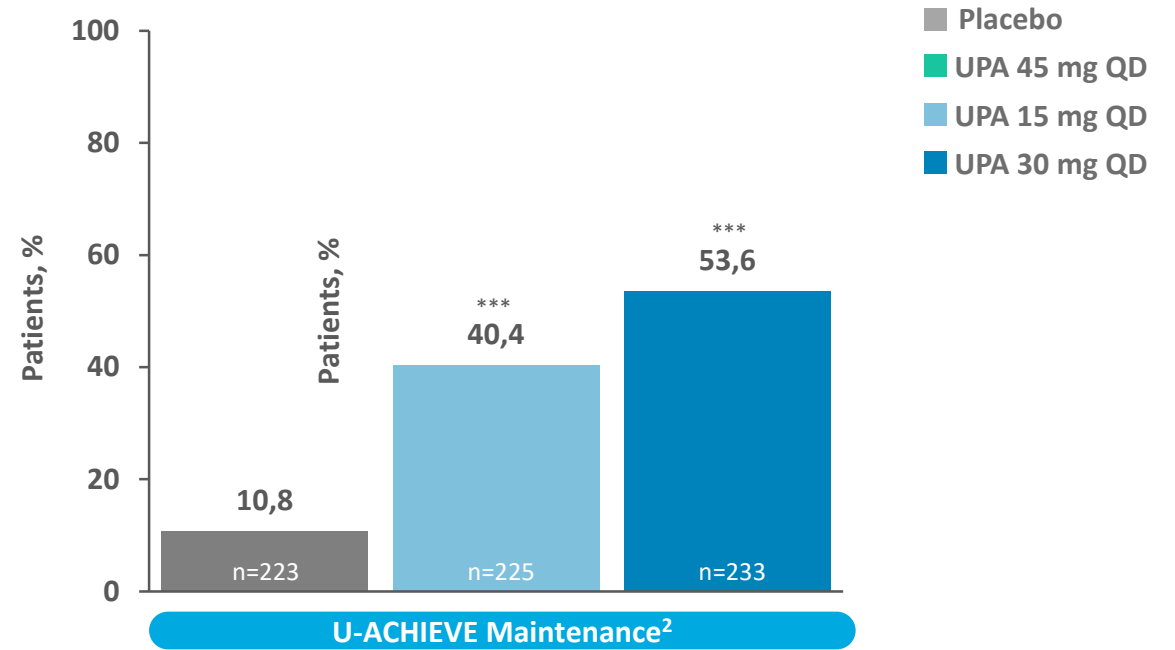
URADACITINIB ΣΤΗΝ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Κλινική ύφεση τόσο στην εβδομάδα 8 όσο και στην εβδομάδα 52

Primary endpoint (Week 8)
Clinical remission per Adapted Mayo Score



Primary endpoint (Week 52)
Clinical remission per Adapted Mayo Score



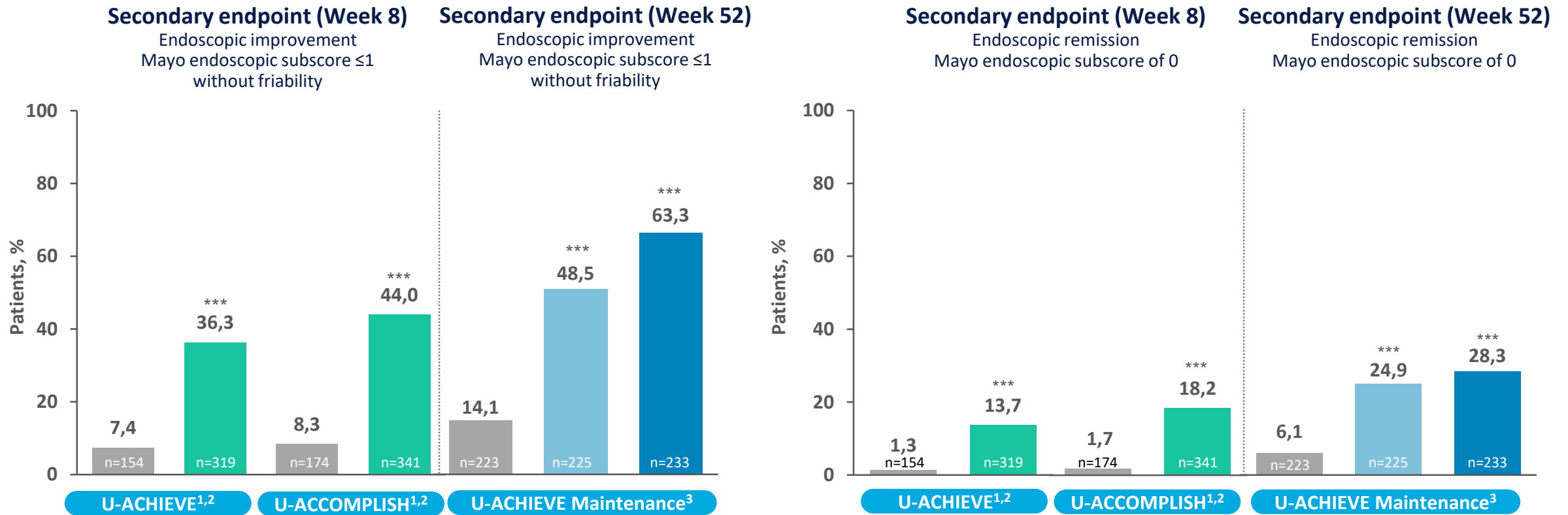
- **Clinical remission:** Adapted Mayo Score ≤ 2 , with SFS ≤ 1 and not greater than baseline, RBS=0, and endoscopic subscore ≤ 1 without friability;
- **Clinical response:** Decrease in Adapted Mayo Score of ≥ 2 points and $\geq 30\%$ from baseline, plus a decrease in RBS of ≥ 1 or an absolute RBS of ≤ 1 .

***p<0.001 vs PBO.

PBO, placebo; QD, once daily; RBS, rectal bleeding subscore; SFS, stool frequency subscore; UPA, upadacitinib.

1. Danese S, et al. *Lancet*. 2022;399(10341):2113–28 and supplementary information; 2. Vermeire S, et al. UEGW, Vienna, Austria and Virtual, October 8–11, 2022. Oral Presentation OP001.

Ενδοσκοπική βελτίωση και ενδοσκοπική ύφεση με το UPA versus PBO κατά τη φάση επαγωγής και διατήρησης



Placebo
 UPA 45 mg QD
 UPA 15 mg QD
 UPA 30 mg QD

• ***p<0.001 vs PBO.

PBO, placebo; QD, once daily; UPA, upadacitinib.

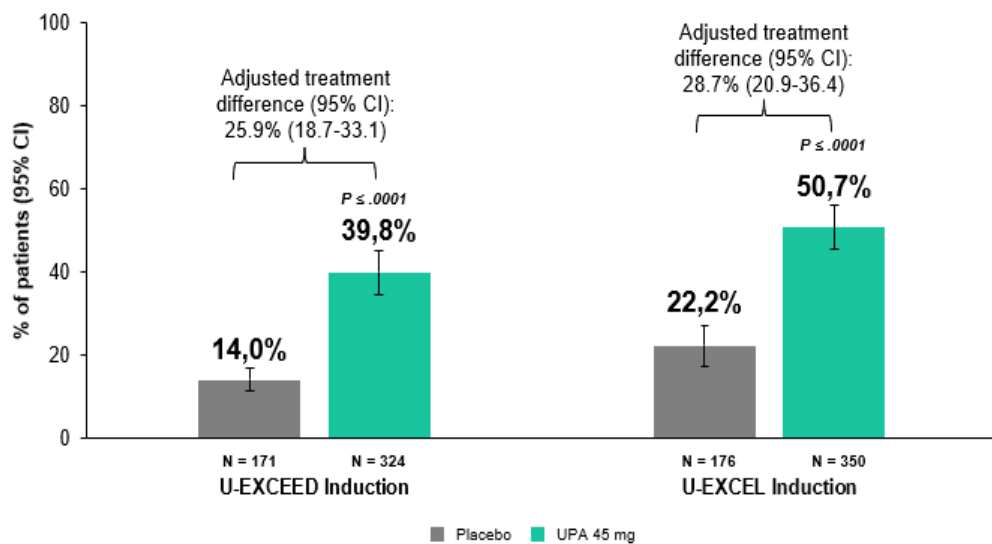
1. Danese S, *et al. Lancet.* 2022;399(10341):2113–28; 2. Upadacitinib SmPC July 2023. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/> [Last accessed Sep 2023];

3. Vermeire S, *et al. UEGW, Vienna, Austria and Virtual, October 8–11, 2022. Oral Presentation OP001.*

UPADACITINIB ΣΤΗ ΝΟΣΟ CROHN

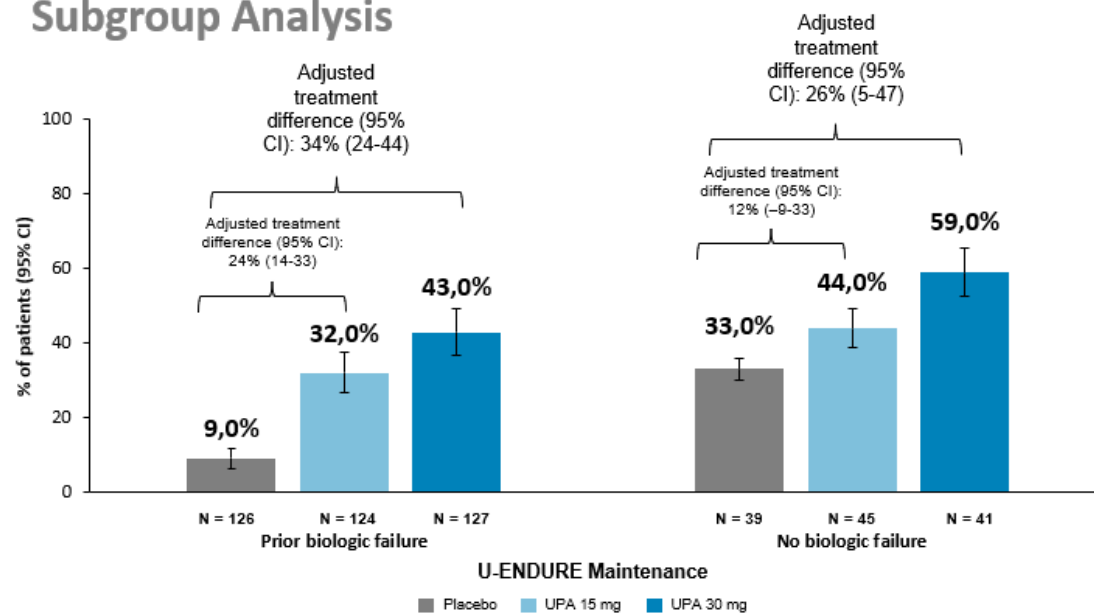
Κλινική ύφεση την εβδομάδα 12 και 52

Clinical Remission (SF/APS) at Wk 12 (NRI-C)



Clinical remission (SF/APS): average daily SF ≤ 2.8 and not worse than BL AND average daily APS ≤ 1 and not worse than BL.

Subgroup Analysis



Clinical remission (SF/APS): average daily SF ≤ 2.8 and not worse than BL AND average daily APS ≤ 1 and not worse than BL.

Colombel JF, et al. *Gastroenterology*. 2022;162(7):S-1394,

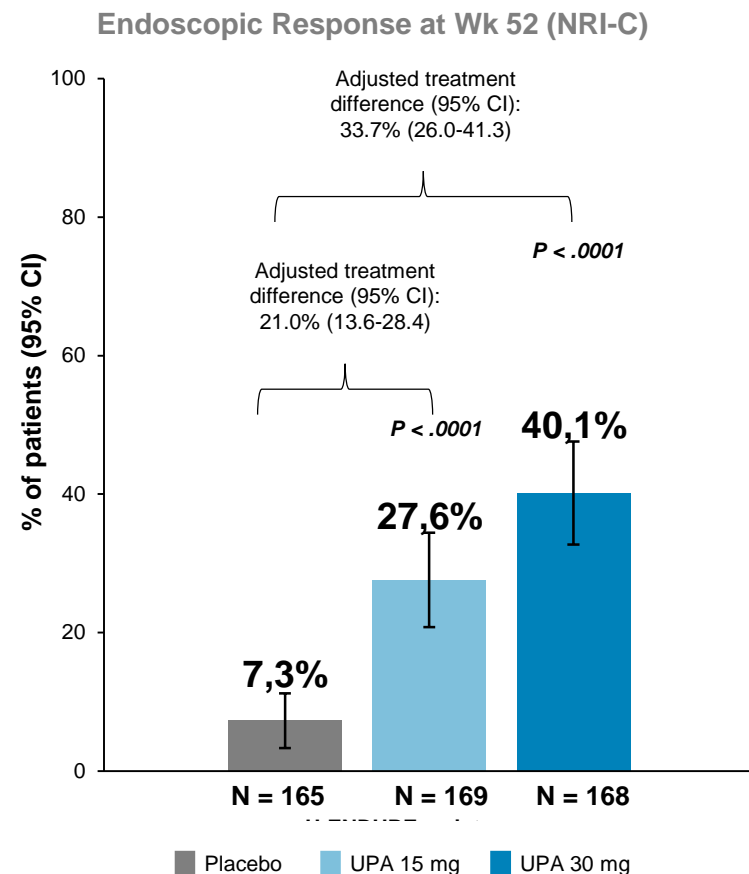
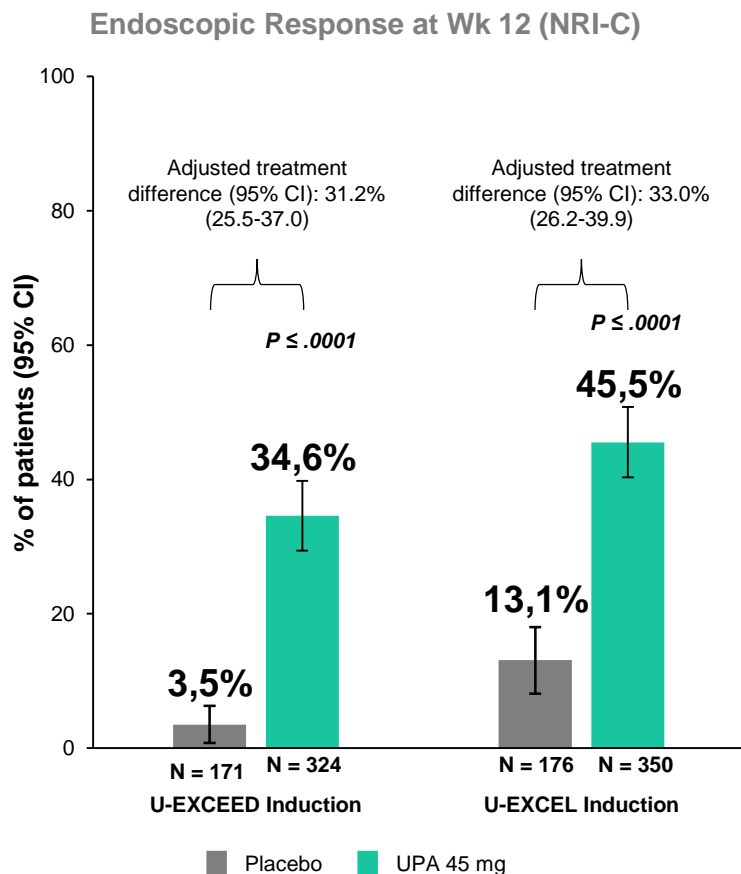
Loftus EV Jr, et al. *United European Gastroenterol J*. 2022;10(S8):103-104,

Upadacitinib SmPC July 2023,

Panes J, et al. Oral presentation (S37) at: ACG Annual Scientific Meeting; October 21-26, 2022; Charlotte, NC. .

Ενδοσκοπική ανταπόκριση την εβδ.12 & 52

Co-primary Endpoint



Endoscopic response: decrease in SES-CD >50% from baseline (BL) (or for patients with a BL SES-CD of 4, at least a 2-point reduction from BL), as scored by central reviewer

Colombel JF, et al. *Gastroenterology*. 2022;162(7):S-1394.

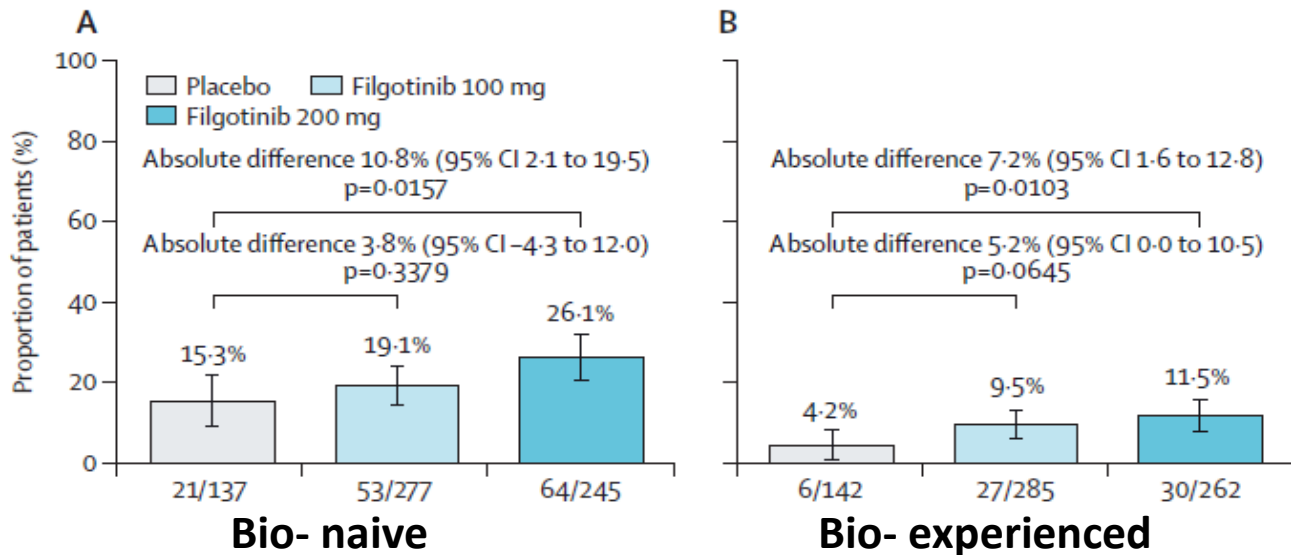
Loftus EV Jr, et al. *United European Gastroenterol J*. 2022;10(S8):103-104.

Panes J, et al. Oral presentation (S37) at: ACG Annual Scientific Meeting; October 21-26, 2022; Charlotte, NC.

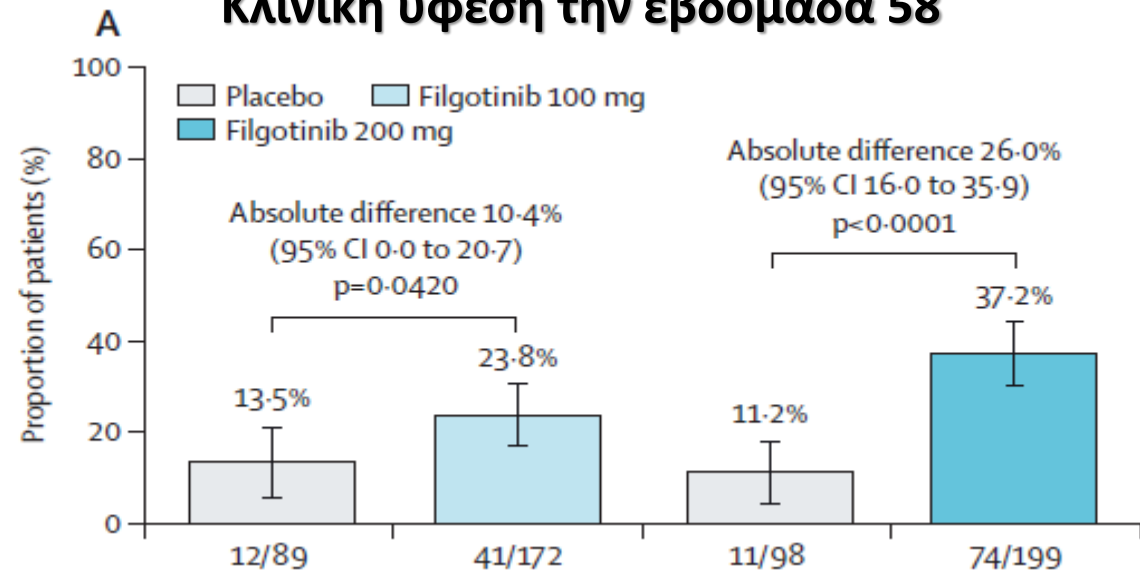
FILGOTINIB ΣΤΗΝ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Filgotinib στην Ελκώδη Κολίτιδα

Κλινική ύφεση την εβδομάδα 10

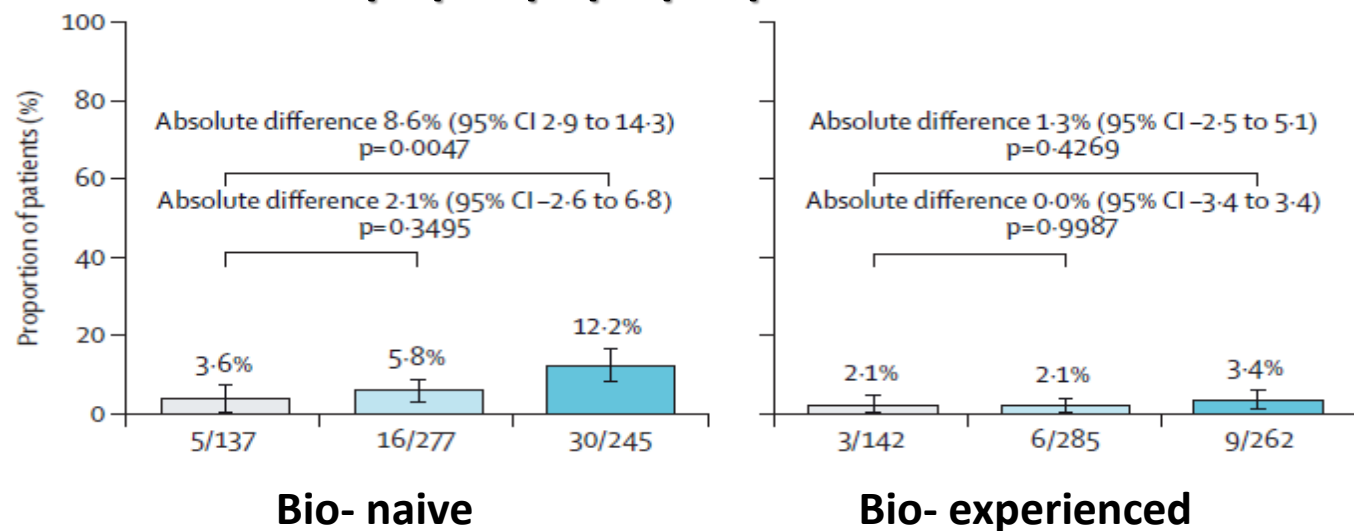


Κλινική ύφεση την εβδομάδα 58

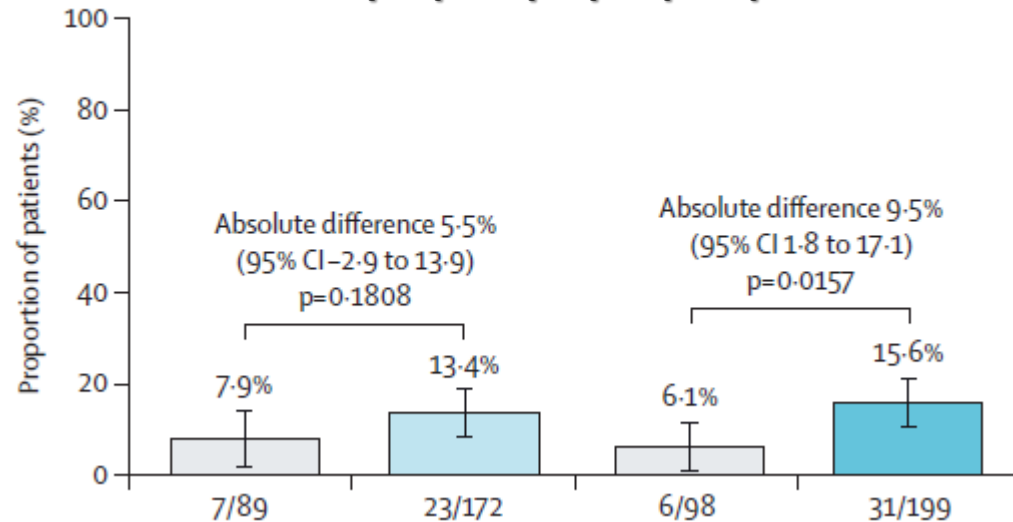


Filgotinib στην Ελκώδη Κολίτιδα

Ενδοσκοπική ύφεση την εβδομάδα 10



Ενδοσκοπική ύφεση την εβδομάδα 58



Ποια η θέση τους;

ΑΓΝΩΣΤΟ.....

- ✓ Δεν έχουμε συγκριτικές μελέτες (head to head)
- ✓ Έχουμε μόνο μεταναλύσεις
- ✓ Ίσως η εξατομικευμένη ιατρική με χρήση μοριακών βιοδεικτών να δώσει απάντηση

Κατευθύνσεις

- Ηλικία
- Συννοσηρότητες
- Εγκυμοσύνη
- Αντενδείξεις

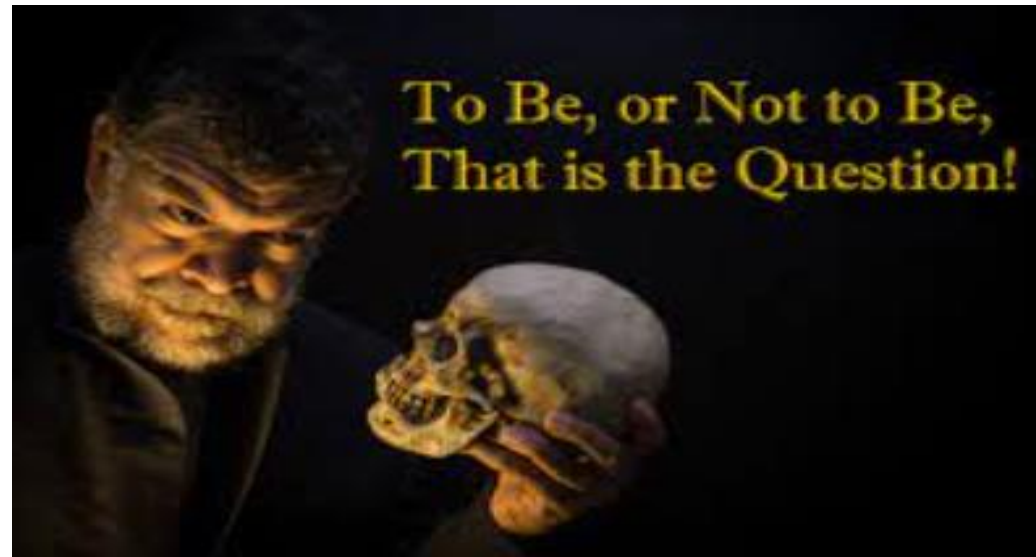


Table 1. League Table for Failure to Achieve Clinical Remission: All Patients with Moderate to Severe Luminal CD.

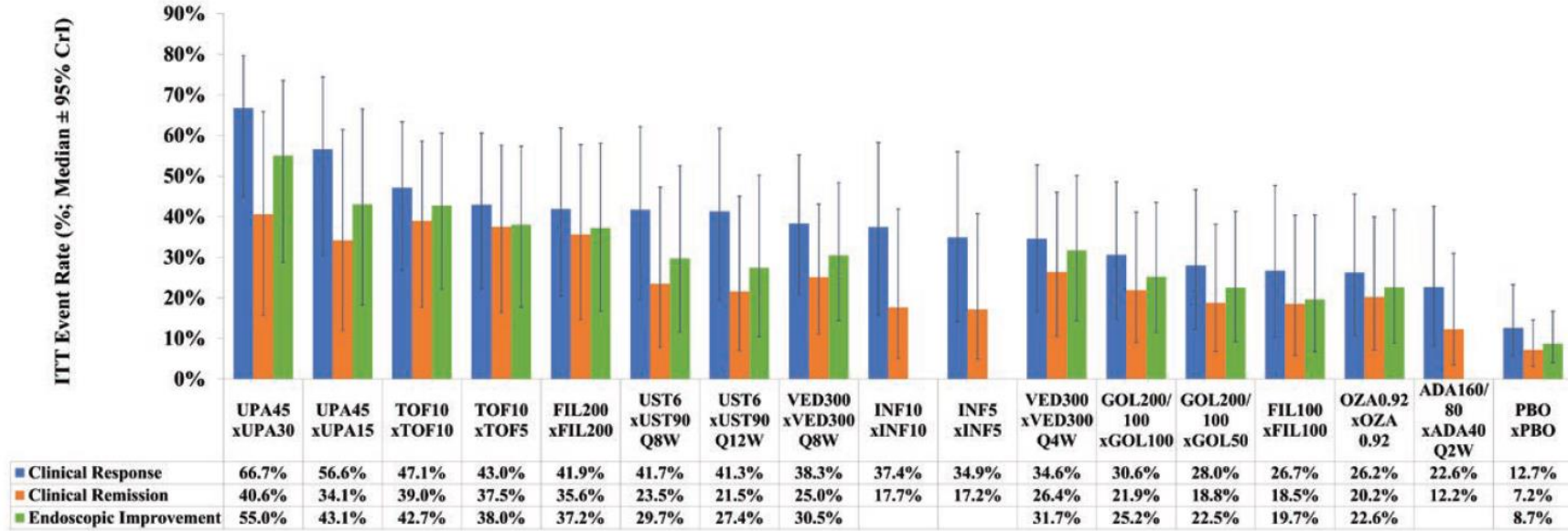
IFX 5mg/kg							0.86 (0.63-1.17)					0.67 (0.56-0.79)
0.92 (0.75-1.12)	RIS 600mg		0.95 (0.85-1.07)									0.73 (0.66-0.80)
0.89 (0.73-1.09)	0.97 (0.84-1.12)	UPA 45mg										0.75 (0.68-0.83)
0.88 (0.71-1.07)	0.95 (0.85-1.07)	0.98 (0.85-1.14)	RIS 1200mg									0.76 (0.69-0.84)
0.85 (0.70-1.03)	0.93 (0.82-1.06)	0.96 (0.84-1.09)	0.97 (0.86-1.11)	ADA 160/80mg	1.00 (0.84-1.18)	0.93 (0.73-1.19)		0.86 (0.73-1.03)				0.78 (0.72-0.85)
0.85 (0.66-1.10)	0.93 (0.75-1.15)	0.96 (0.77-1.18)	0.97 (0.78-1.20)	1.00 (0.84-1.18)	ADA 160/160mg							
0.79 (0.66-0.95)	0.86 (0.77-0.97)	0.89 (0.79-1.00)	0.90 (0.80-1.02)	0.93 (0.84-1.02)	0.93 (0.77-1.13)	UST 6mg/kg			0.94 (0.86-1.02)			0.84 (0.79-0.90)
0.77 (0.60-0.99)	0.84 (0.66-1.06)	0.86 (0.68-1.10)	0.88 (0.69-1.11)	0.90 (0.72-1.13)	0.90 (0.68-1.20)	0.97 (0.78-1.21)	IFX 10mg/kg					0.89 (0.72-1.11)
0.75 (0.60-0.93)	0.82 (0.69-0.96)	0.84 (0.72-0.99)	0.86 (0.73-1.01)	0.88 (0.77-1.01)	0.88 (0.71-1.10)	0.95 (0.82-1.09)	0.98 (0.76-1.25)	ADA 80/40mg				0.89 (0.78-1.02)
0.75 (0.62-0.90)	0.81 (0.72-0.92)	0.84 (0.74-0.95)	0.85 (0.75-0.97)	0.87 (0.79-0.97)	0.88 (0.72-1.07)	0.94 (0.87-1.02)	0.97 (0.77-1.22)	0.99 (0.86-1.15)	UST 130mg			0.89 (0.83-0.96)
0.73 (0.60-0.88)	0.79 (0.70-0.89)	0.82 (0.72-0.92)	0.83 (0.74-0.94)	0.85 (0.77-0.94)	0.86 (0.70-1.04)	0.92 (0.84-1.01)	0.95 (0.76-1.18)	0.97 (0.84-1.12)	0.97 (0.88-1.08)	VED 300mg		0.92 (0.86-0.98)
0.71 (0.59-0.86)	0.78 (0.69-0.88)	0.80 (0.71-0.91)	0.82 (0.72-0.93)	0.84 (0.75-0.93)	0.84 (0.69-1.03)	0.90 (0.82-0.99)	0.93 (0.74-1.17)	0.95 (0.82-1.10)	0.96 (0.86-1.06)	0.98 (0.89-1.08)	CER 400mg	0.93 (0.87-1.00)
0.67 (0.56-0.79)	0.73 (0.66-0.80)	0.75 (0.68-0.83)	0.76 (0.69-0.84)	0.78 (0.72-0.85)	0.78 (0.65-0.95)	0.84 (0.79-0.90)	0.87 (0.70-1.08)	0.89 (0.78-1.01)	0.89 (0.83-0.96)	0.92 (0.86-0.98)	0.93 (0.87-1.00)	Placebo

Table 3. League Table for Failure to Maintain Clinical Remission: All Re-randomised Patients with Luminal CD.

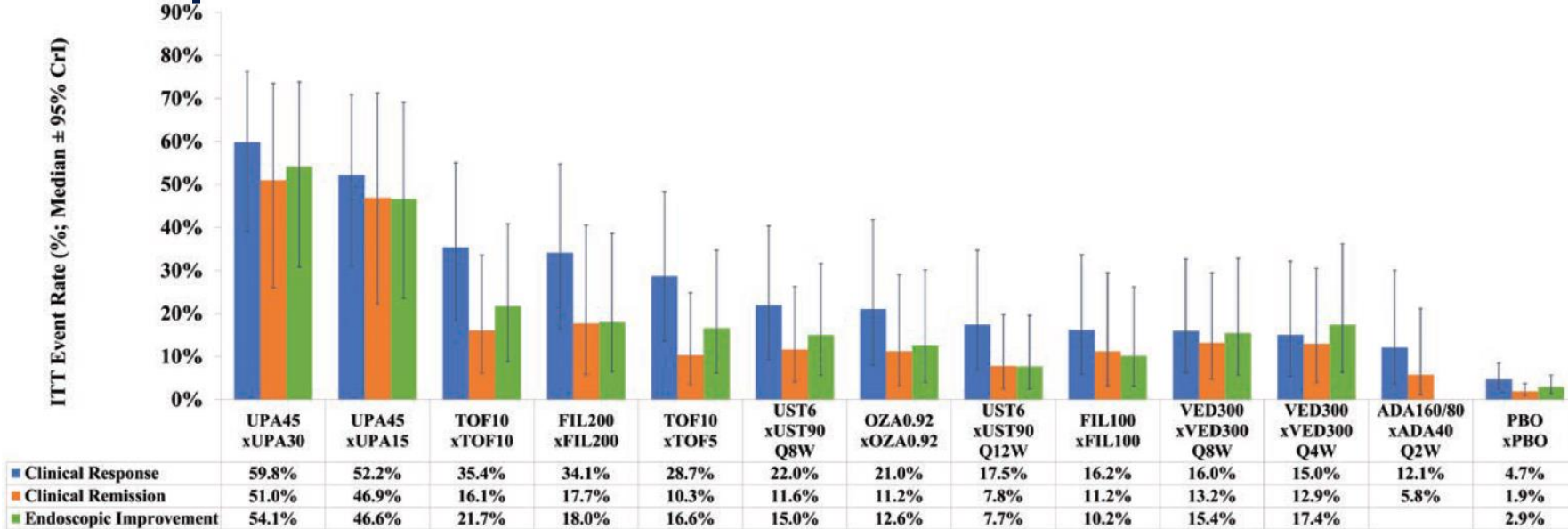
UPA 30mg o.d.						0.82 (0.68 - 0.98)									0.61 (0.52 - 0.72)
0.93 (0.75 - 1.15)	ADA 40mg wkly		0.91 (0.77 - 1.09)												0.66 (0.57 - 0.76)
0.89 (0.71 - 1.10)	0.95 (0.77 - 1.17)	IFX 10mg/kg 8-wkly											0.86 (0.71 - 1.04)		0.69 (0.59 - 0.80)
0.85 (0.70 - 1.02)	0.91 (0.78 - 1.07)	0.96 (0.80 - 1.15)	ADA 40mg 2-wkly												0.72 (0.65 - 0.80)
0.91 (0.45 - 1.83)	0.98 (0.49 - 1.96)	1.03 (0.52 - 2.05)	1.08 (0.54 - 2.14)	IFX 120- 240mg 2- wkly									0.81 (0.42 - 1.58)		
0.84 (0.67 - 1.04)	0.90 (0.73 - 1.11)	0.94 (0.76 - 1.17)	0.99 (0.82 - 1.19)	0.92 (0.46 - 1.84)	CER 400mg 4-wkly										0.73 (0.63 - 0.85)
0.82 (0.68 - 0.98)	0.88 (0.73 - 1.07)	0.92 (0.76 - 1.13)	0.97 (0.82 - 1.14)	0.90 (0.45 - 1.79)	0.98 (0.80 - 1.20)	UPA 15mg o.d.									0.75 (0.65 - 0.85)
0.81 (0.62 - 1.06)	0.87 (0.67 - 1.13)	0.91 (0.70 - 1.19)	0.96 (0.75 - 1.21)	0.89 (0.44 - 1.81)	0.97 (0.74 - 1.26)	0.99 (0.77 - 1.27)	RIS 180mg 8-wkly				0.94 (0.73 - 1.20)				0.75 (0.61 - 0.94)
0.79 (0.64 - 0.98)	0.85 (0.69 - 1.04)	0.89 (0.72 - 1.10)	0.93 (0.78 - 1.11)	0.87 (0.43 - 1.73)	0.94 (0.77 - 1.17)	0.97 (0.79 - 1.18)	0.98 (0.75 - 1.27)	VED 300mg 8-wkly				0.96 (0.81 - 1.14)			0.77 (0.67 - 0.89)
0.79 (0.63 - 0.99)	0.85 (0.69 - 1.05)	0.89 (0.71 - 1.11)	0.93 (0.77 - 1.13)	0.87 (0.43 - 1.74)	0.94 (0.76 - 1.18)	0.96 (0.78 - 1.19)	0.97 (0.74 - 1.28)	1.00 (0.80 - 1.24)	UST 90mg 8-wkly				0.93 (0.73 - 1.18)		0.77 (0.66 - 0.91)
0.77 (0.61 - 0.97)	0.83 (0.67 - 1.03)	0.87 (0.70 - 1.09)	0.91 (0.75 - 1.11)	0.85 (0.42 - 1.71)	0.93 (0.74 - 1.16)	0.95 (0.77 - 1.17)	0.96 (0.73 - 1.25)	0.98 (0.79 - 1.22)	0.98 (0.78 - 1.24)	VED 108mg 2-wkly					0.79 (0.67 - 0.93)
0.76 (0.58 - 0.99)	0.82 (0.63 - 1.06)	0.86 (0.66 - 1.12)	0.90 (0.71 - 1.14)	0.83 (0.41 - 1.70)	0.91 (0.70 - 1.18)	0.93 (0.72 - 1.20)	0.94 (0.73 - 1.20)	0.96 (0.74 - 1.25)	0.96 (0.74 - 1.26)	0.98 (0.75 - 1.29)	RIS 360mg 8-wkly				0.80 (0.65 - 1.00)
0.75 (0.61 - 0.94)	0.81 (0.66 - 0.99)	0.85 (0.69 - 1.05)	0.89 (0.75 - 1.06)	0.83 (0.41 - 1.65)	0.90 (0.73 - 1.11)	0.92 (0.76 - 1.12)	0.93 (0.72 - 1.21)	0.95 (0.80 - 1.13)	0.96 (0.77 - 1.19)	0.97 (0.78 - 1.21)	0.99 (0.77 - 1.29)	VED 300mg 4-wkly			0.81 (0.70 - 0.94)
0.75 (0.58 - 0.96)	0.80 (0.63 - 1.03)	0.84 (0.66 - 1.08)	0.88 (0.71 - 1.10)	0.82 (0.40 - 1.66)	0.89 (0.69 - 1.15)	0.91 (0.72 - 1.16)	0.92 (0.69 - 1.24)	0.95 (0.74 - 1.21)	0.95 (0.76 - 1.18)	0.97 (0.74 - 1.25)	0.98 (0.73 - 1.32)	0.99 (0.77 - 1.27)	UST 90mg 12-wkly		0.81 (0.66 - 0.99)
0.74 (0.60 - 0.91)	0.80 (0.65 - 0.97)	0.84 (0.70 - 1.00)	0.87 (0.74 - 1.04)	0.81 (0.42 - 1.58)	0.89 (0.72 - 1.09)	0.91 (0.75 - 1.09)	0.91 (0.71 - 1.18)	0.94 (0.77 - 1.14)	0.94 (0.76 - 1.16)	0.96 (0.77 - 1.19)	0.97 (0.76 - 1.26)	0.98 (0.80 - 1.20)	0.99 (0.78 - 1.26)	IFX 5mg/kg 8-wkly	0.83 (0.72 - 0.95)
0.61 (0.52 - 0.72)	0.66 (0.57 - 0.76)	0.69 (0.59 - 0.80)	0.72 (0.65 - 0.80)	0.67 (0.34 - 1.32)	0.73 (0.63 - 0.85)	0.75 (0.65 - 0.85)	0.75 (0.61 - 0.94)	0.77 (0.67 - 0.89)	0.77 (0.66 - 0.91)	0.79 (0.67 - 0.93)	0.80 (0.65 - 1.00)	0.81 (0.70 - 0.94)	0.82 (0.67 - 1.00)	0.82 (0.72 - 0.95)	Placebo

ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Bio-naive



Bio-exposed



ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Ustekinumab

Recommendation 15

We recommend treatment with ustekinumab for the induction of remission in patients with moderately-to-severely active UC with inadequate response or intolerance to conventional therapy. [strong recommendation, moderate quality of evidence]

Ustekinumab

Recommendation 21

We recommend ustekinumab for the maintenance of remission in patients with UC who responded to induction therapy with ustekinumab [strong recommendation, moderate quality of evidence]

2c. In adult outpatients with moderate to severe ulcerative colitis who have previously been exposed to infliximab, particularly those with primary nonresponse, the AGA suggests using ustekinumab or tofacitinib, rather than vedolizumab or adalimumab, for induction of remission. (*Conditional recommendation, low quality evidence*)

Comment: Patients, particularly those with less severe disease, who place higher value on the potential safety of medications, and a lower value on the relative efficacy of medications, may reasonably chose vedolizumab as an alternative.

Ευχαριστώ

Δεδομένα από τα κλινικά προγράμματα

- Δύσκολος πληθυσμός
 - ✓ Μεγάλη διάρκεια νόσου
 - ✓ Υψηλό φλεγμονώδες φορτίο
 - ✓ Μεγάλα ποσοστά bio-failures με >1 βιολογικό παράγοντα
 - ✓ Αυστηρότερος ορισμός CS-free remission

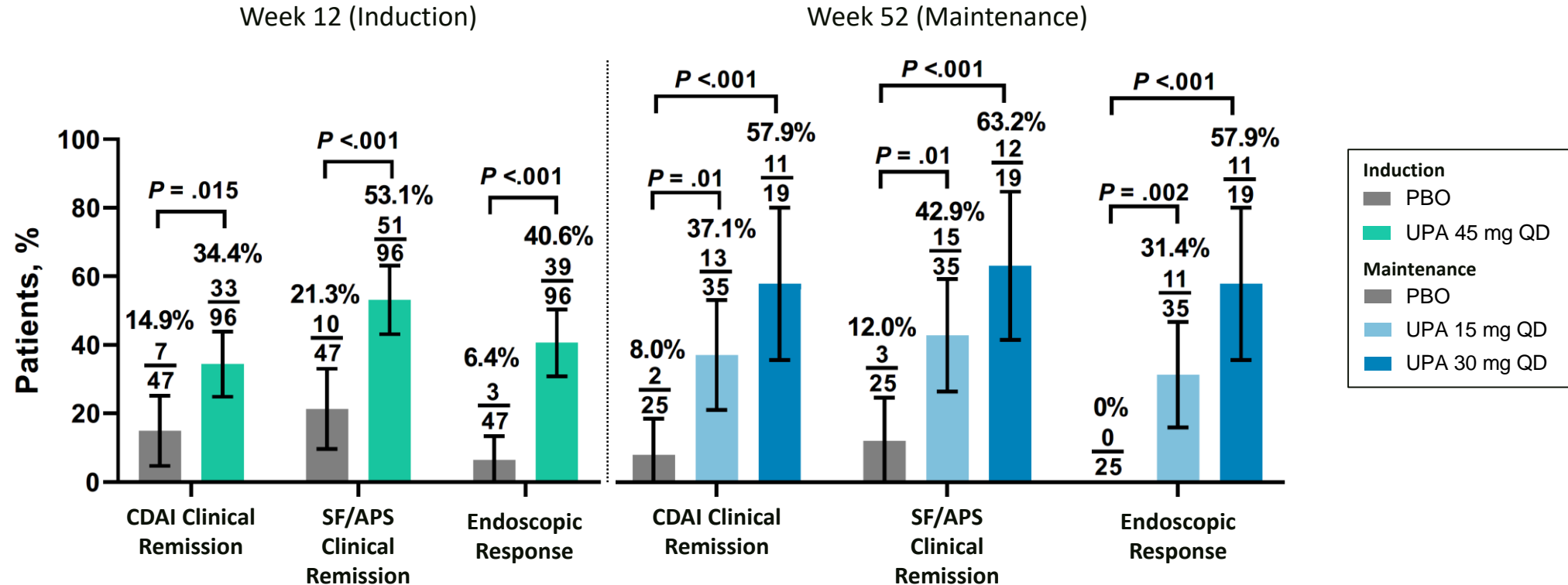
Efficacy and Safety of Upadacitinib for the Treatment of Fistulas and Fissures in Patients with Crohn's Disease

Jean-Frederic Colombel,¹ Peter Irving,² Florian Rieder,³ Remo Panaccione,⁴ David Schwartz,⁵ Ryohei Hayashi,⁶ Xuan Zhu,⁷ Ana P. Lacerda,⁸ Elena Dubcenco,⁸ Elena Marced,⁸ Patrick Hecht,⁸ Tian Feng,⁸ Sofie Berg,⁸ Walter Reinisch⁹

¹Department of Gastroenterology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; ²IBD Centre, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK; ³Department of Gastroenterology, Hepatology & Nutrition, Digestive Diseases and Surgery Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA; ⁴Inflammatory Bowel Disease Unit, University of Calgary, Calgary, AB, Canada; ⁵Department of Gastroenterology and Hepatology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA; ⁶Department of Endoscopy, Hiroshima University Hospital, Hiroshima, Japan; ⁷Departments of Gastroenterology and Hepatology, First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi, China; ⁸AbbVie Inc., North Chicago, IL, USA; ⁹Department of Internal Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Ποσοστό κλινικής ύφεσης και ενδοσκοπικής ανταπόκρισης σε ασθενείς με συρίγγια

Κλινική ύφεση και ενδοσκοπική ανταπόκριση



At weeks 12 and 52, a higher proportion of patients with fistulas treated with UPA vs PBO achieved clinical remission and endoscopic response.

APS, abdominal pain score; CDAI, Crohn's Disease Activity Index; PBO, placebo; SES-CD, Simplified Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF, stool frequency; UPA, upadacitinib.

Data are percent of patients (95% CI). Values above bars are percent of patients and n/n. Denominators are the number of patients with fistulas at baseline.

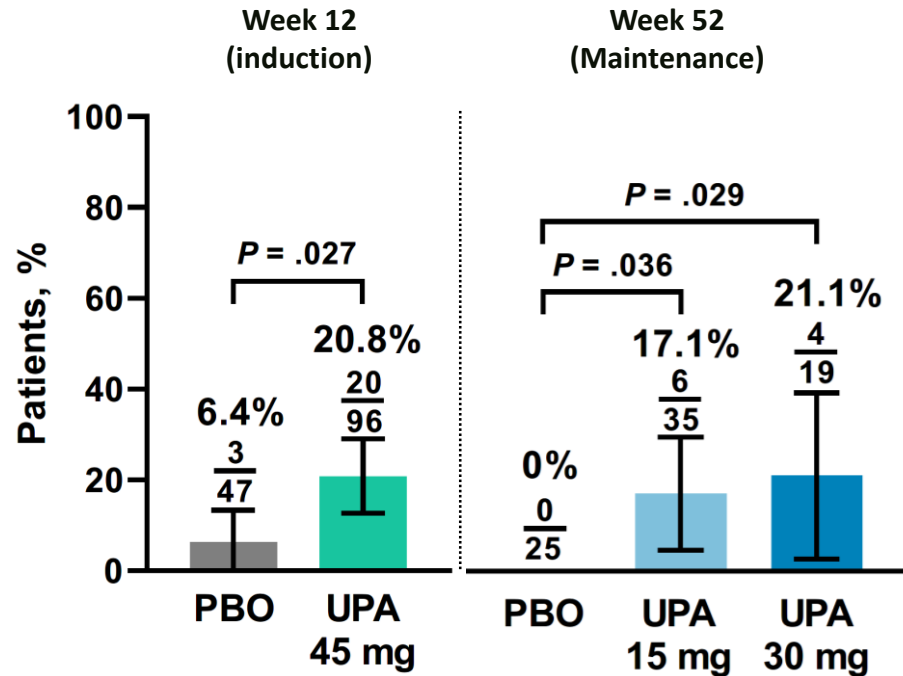
CDAI Clinical Remission: CDAI <150.

SF/APS Clinical Remission: Average daily very soft or liquid SF ≤2.8 and average daily APS ≤1.0 and both not greater than baseline.

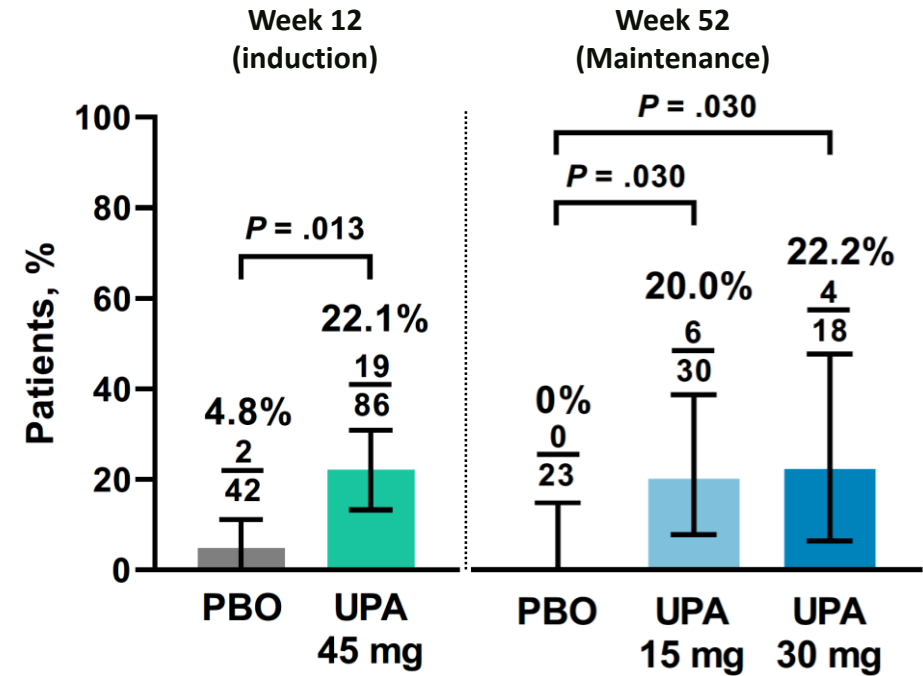
Endoscopic response: Decrease in SES-CD >50% from baseline of the induction period (or for subjects with an SES-CD of 4 at baseline, at least a 2-point reduction from baseline).

Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν σύγκλειση του εξωτερικού στομίου των συριγγίων

External Closure of Fistula Openings



External Closure of Perianal Fistula Openings



The proportion of patients who achieved external closure of fistula openings was higher with UPA compared with PBO at week 12 and at week 52. Similar results were achieved with UPA in patients with perianal fistulas.

PBO, placebo; UPA, upadacitinib.

Data are percent of patients (95% CI). Values above bars are percent of patients and n/n. Denominators are the number of patients with fistulas or perianal fistulas at baseline.

External Closure of Fistula or Perianal Fistula Openings: Patients with absence of fistulas or perianal fistulas upon routine physical examination of patients with fistulas or perianal fistulas at baseline.

Ερωτήματα....

- Έχει τελικά ρόλο η μεσαλαζίνη στην επαγωγή ύφεσης στη νόσο Crohn;
- Έχει τελικά ρόλο η μεσαλαζίνη στη διατήρηση ύφεσης στη νόσο Crohn;
- Έχει τελικά ρόλο η μεσαλαζίνη στη μετεγχειρητική διαχείριση της νόσου Crohn;

Χαμηλή δόση μεσαλαζίνης vs Placebo

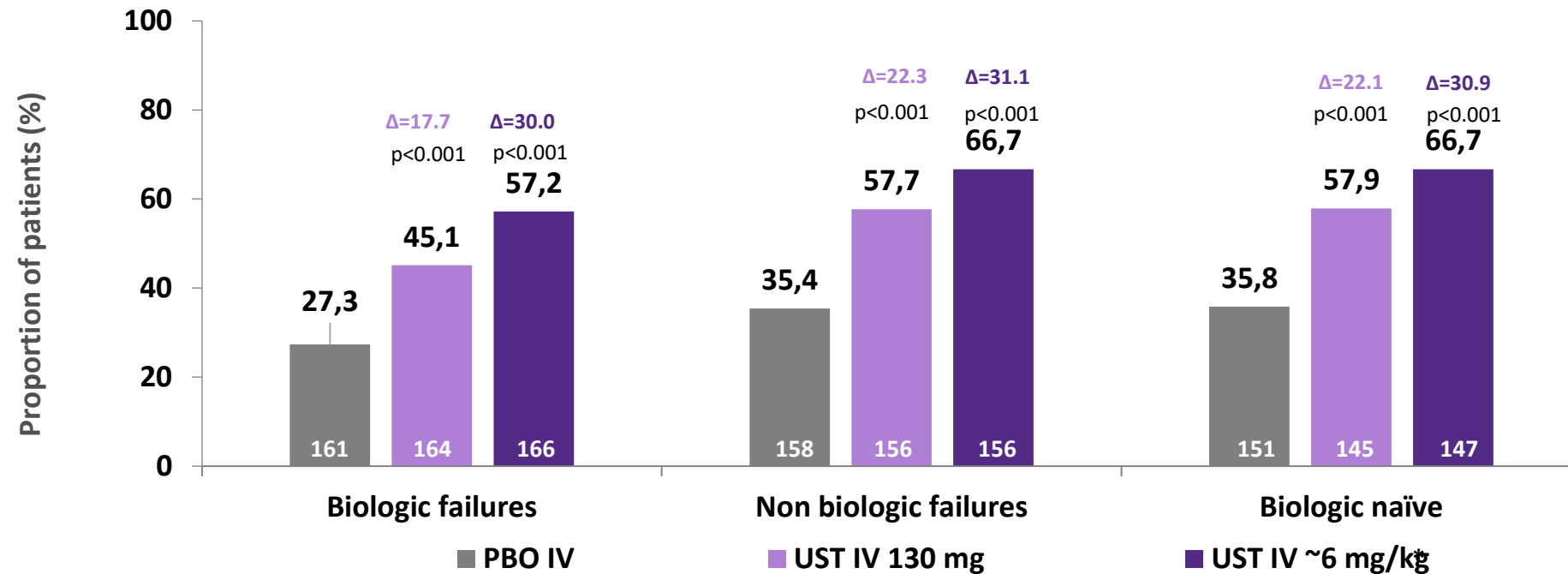
- Παλαιές μελέτες (1986 έως 1994)
- Δόση 1-2gr/ημέρα
- Καμία διαφορά στο κλινικό αποτέλεσμα
 - 38% (79/205) μεσαλαζίνη vs 35% (48/137) placebo
- Καμία διαφορά στην επαγωγή ύφεσης
 - 23% (43/185) μεσαλαζίνη vs 15% (18/117) placebo

Ιστολογική ύφεση

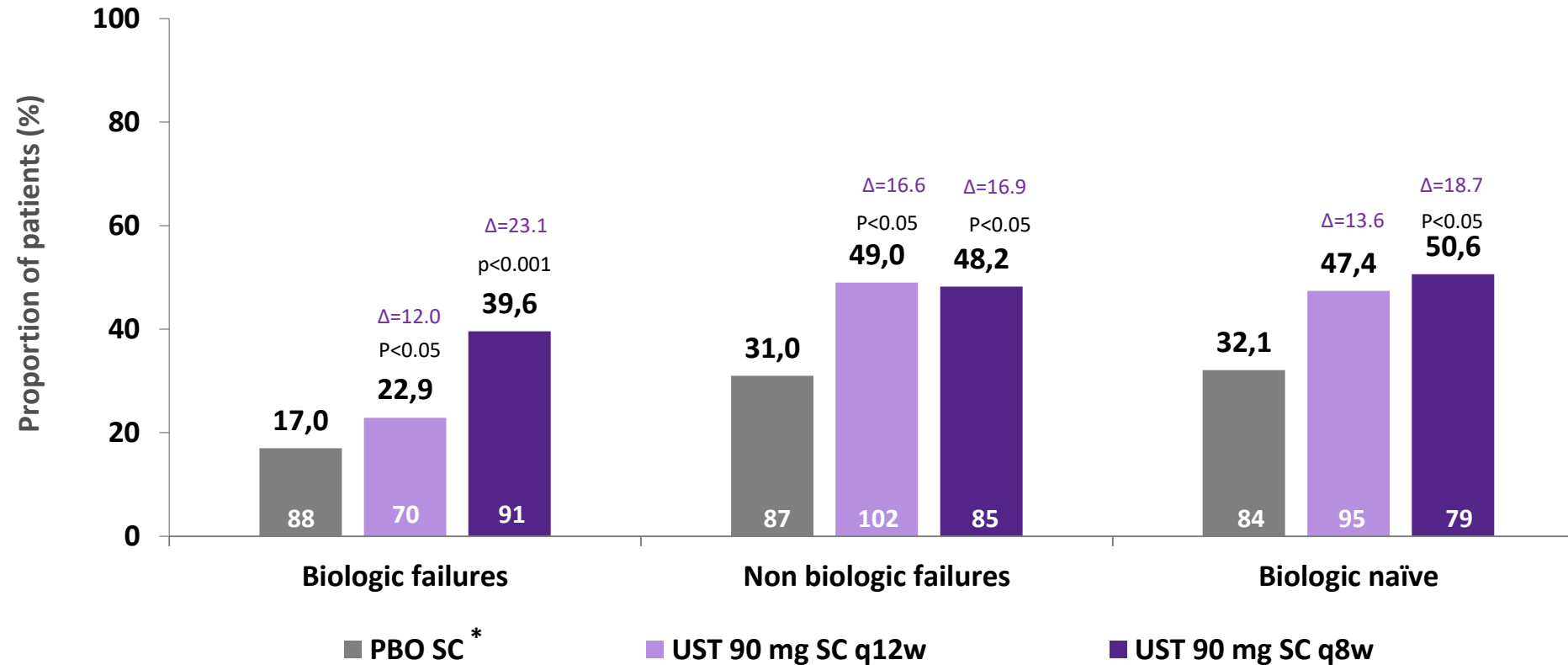
Ορισμός ΙΟ-IBD

- a) Απουσία ουδετεροφίλων (στις κρύπτες και στο χόριο)
- b) Απουσία βασικής πλασματοκυττάρωσης και ιδανικά πλήρης επάνοδος στο φυσιολογικό
- c) Φυσιολογικός αριθμός ηωσινοφίλων

Κλινική ανταπόκριση στην εβδομάδα 8



Κλινική ύφεση την εβδομάδα 44



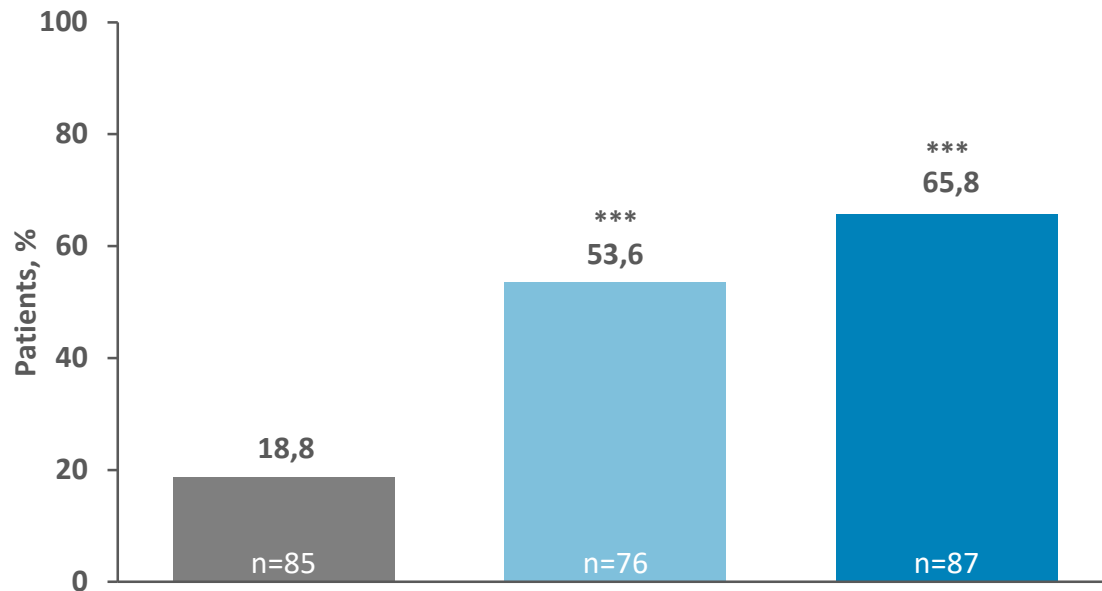
*Patients who were in clinical response to UST IV induction dosing and were randomised to PBO SC on entry into this maintenance study. Δ=adjusted difference between treatment group and placebo. Clinical remission: Mayo score ≤2 points with no individual subscore >1. The Sands et al NEJM 2019 publication does not include p values for the differences. P values stated can be located in reference 2.

PBO, placebo; q8w, every 8 weeks; q12w, every 12 weeks; SC, subcutaneous; UST, ustekinumab.

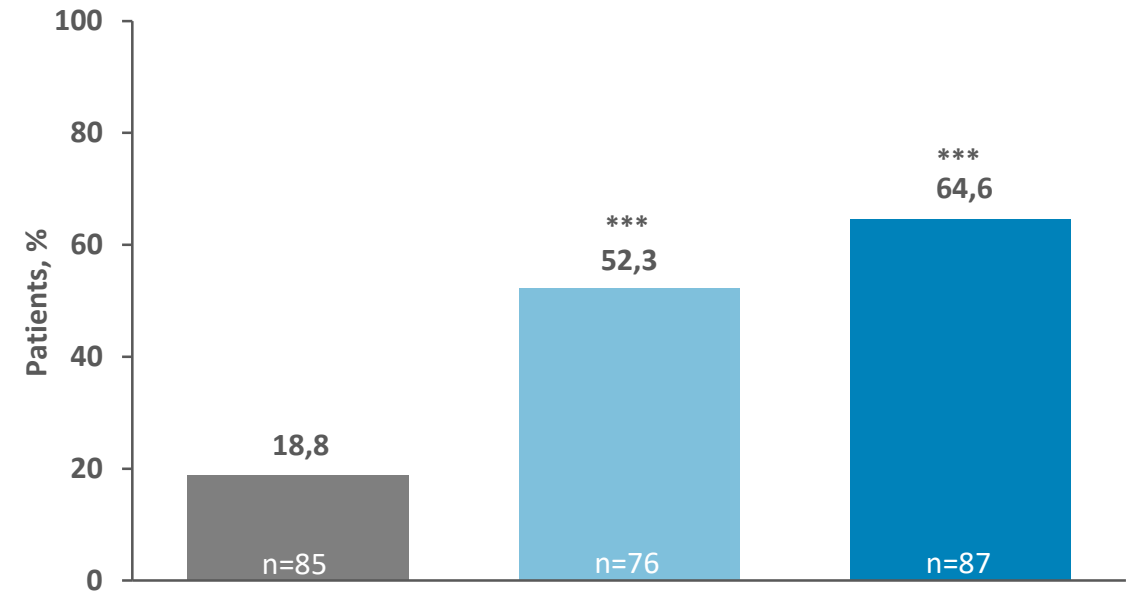
1. Sands BE, et al. *N Engl J Med* 2019; 381: 1201–1214 supplement; 2. Sands BE, et al. 14th Congress of ECCO; March 6–9, 2019; Copenhagen, Denmark. #P312.

Διατήρηση κλινικής ύφεσης και ύφεσης χωρίς ΚΣ την εβδομάδα 52

Secondary endpoint (Week 52)
Maintenance of clinical remission



Secondary endpoint (Week 52)
Corticosteroid-free clinical remission



- **Maintenance of clinical remission:** Clinical remission per Adapted Mayo Score at Week 52 among those who achieved clinical remission at the end of the induction studies;

Corticosteroid-free clinical remission: Clinical remission (defined as Adapted Mayo Score ≤ 2 , with SF subscore ≤ 1 and not greater than baseline, RBS=0, and ES ≤ 1 without friability) at Week 52, and CS-free for ≥ 90 days immediately prior to Week 52 among patients who achieved clinical remission at the end of induction therapy.

*** $p < 0.001$ vs PBO.

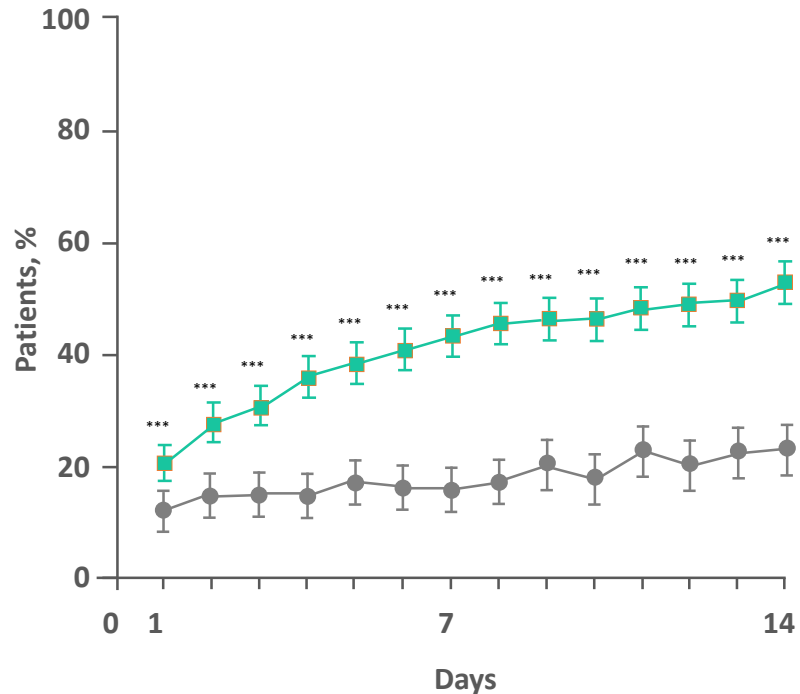
CS, corticosteroid; ES, endoscopic subscore; QD, once daily; RBS, rectal bleeding score; SF, stool frequency; UPA, upadacitinib.

Vermeire S, *et al.* UEGW, Vienna, Austria and Virtual, October 8–11, 2022. Oral Presentation OP001.

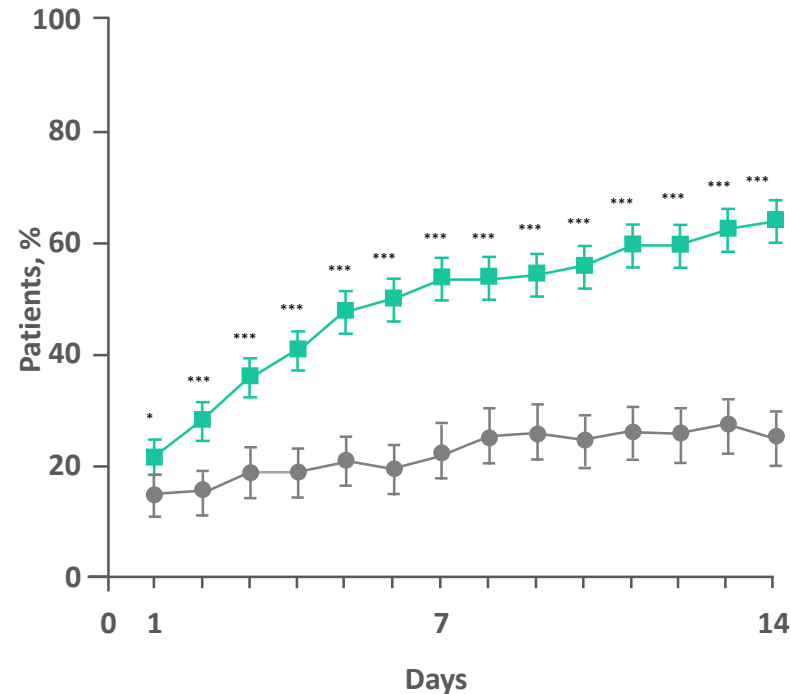
■ Placebo
■ UPA 15 mg QD
■ UPA 30 mg QD

Ανακούφιση συμπτωμάτων εντός 1εβδομάδας

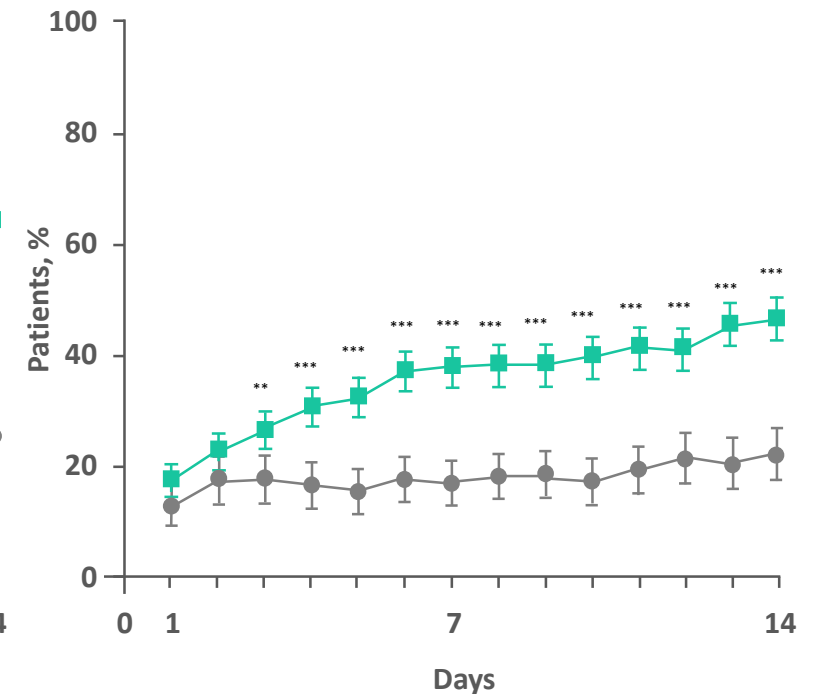
Stool frequency subscore ≤ 1



Rectal bleeding subscore=0



Bowel urgency: absent



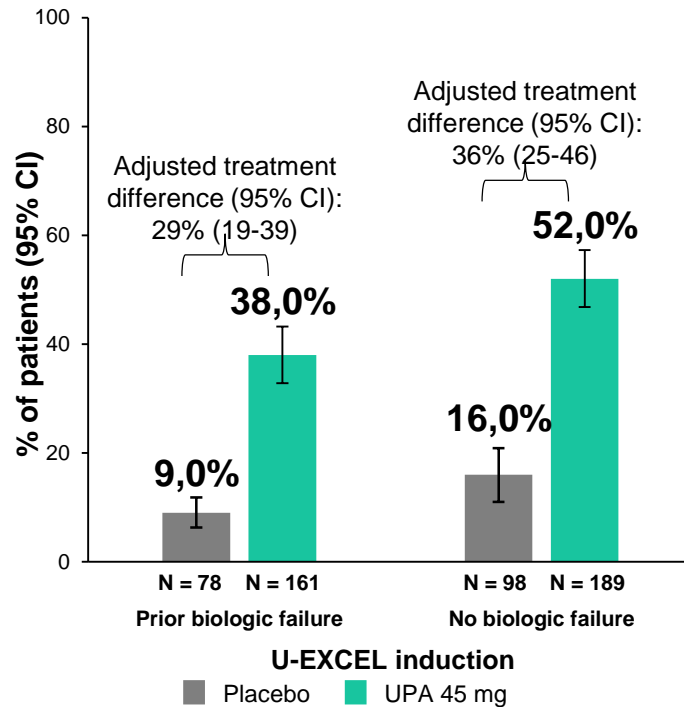
● PBO (n=303-319) ■ UPA 45 mg QD (n=616-634)

- Day 0 represents the first day of randomization and first dose of treatment of induction phase.
- Error bars are \pm 95% CI. Nominal p-values * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs PBO. CI, confidence interval; PBO, placebo; QD, once daily; UPA, upadacitinib. Loftus EV, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;S1542-3565(22)01109-0.

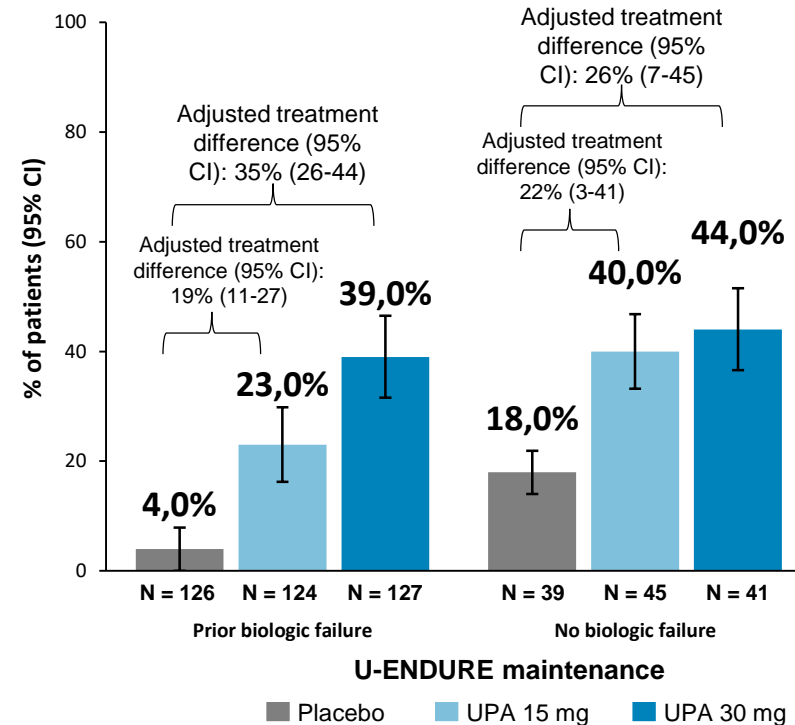
Ενδοσκοπική ανταπόκριση την εβδομάδα 12 & 52

Subgroup Analysis

Endoscopic Response at Wk 12 (NRI-C)



Endoscopic Response at Wk 52 (NRI-C)

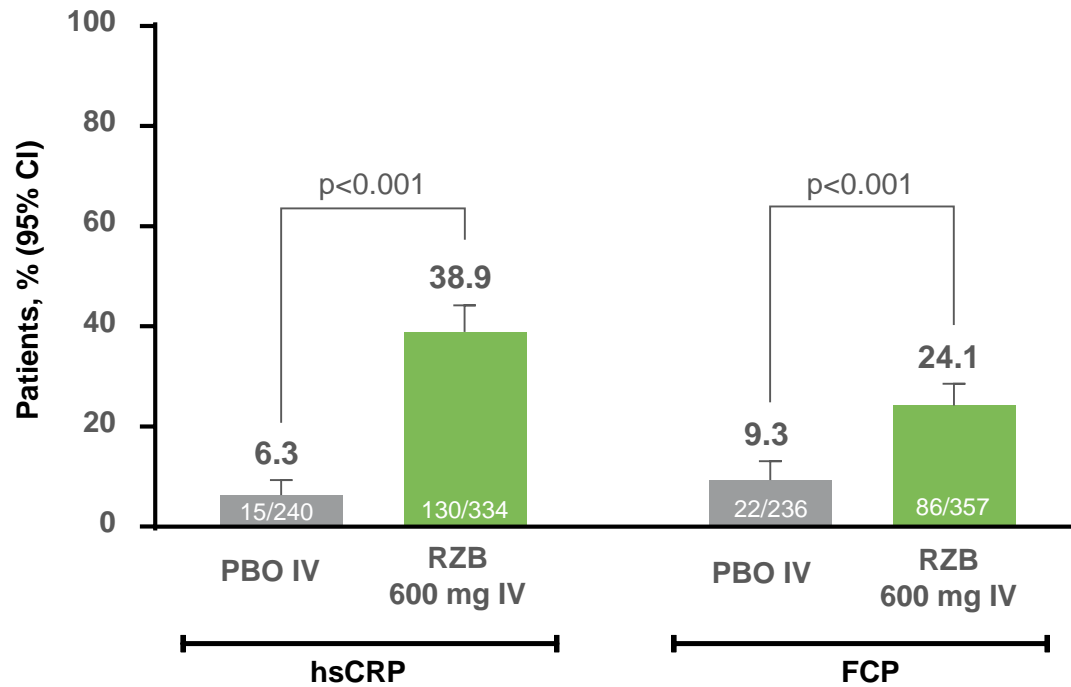


Endoscopic response: decrease in SES-CD >50% from BL (or for patients with a BL SES-CD of 4, at least a 2-point reduction from BL), as scored by central reviewer

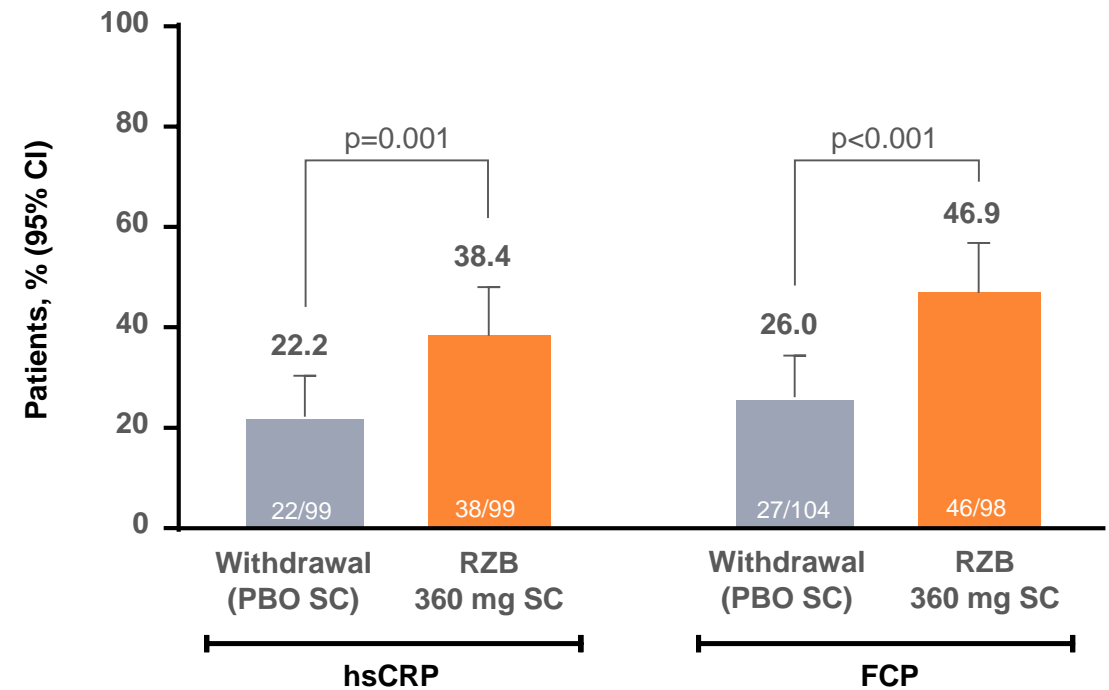
• BL, baseline; CI, confidence interval; COVID-19, coronavirus disease 2019; NRI-C, nonresponder imputation–COVID-19; SES-CD, Simple Endoscopic Score in Crohn's Disease; Tx, treatment; UPA, upadacitinib; wk, week. 1. Colombel JF, et al. Gastroenterology. 2022;162(7):S-1394. 2. Upadacitinib SmPC July 2023

Φυσιολογικοποίηση των βιοδεικτών την εβδ.12 της επαγωγής και την εβδ.52 της διατήρησης σε ασθενείς με αυξημένους βιοδείκτες κατά την έναρξη της μελέτης

Proportion of patients achieving normalisation of biomarkers at Week 12 of induction



Proportion of patients achieving normalisation of biomarkers at Week 52 of maintenance



Normal hsCRP/FCP: hsCRP ≤ 5 mg/L/FCP ≤ 250 μ g/g.

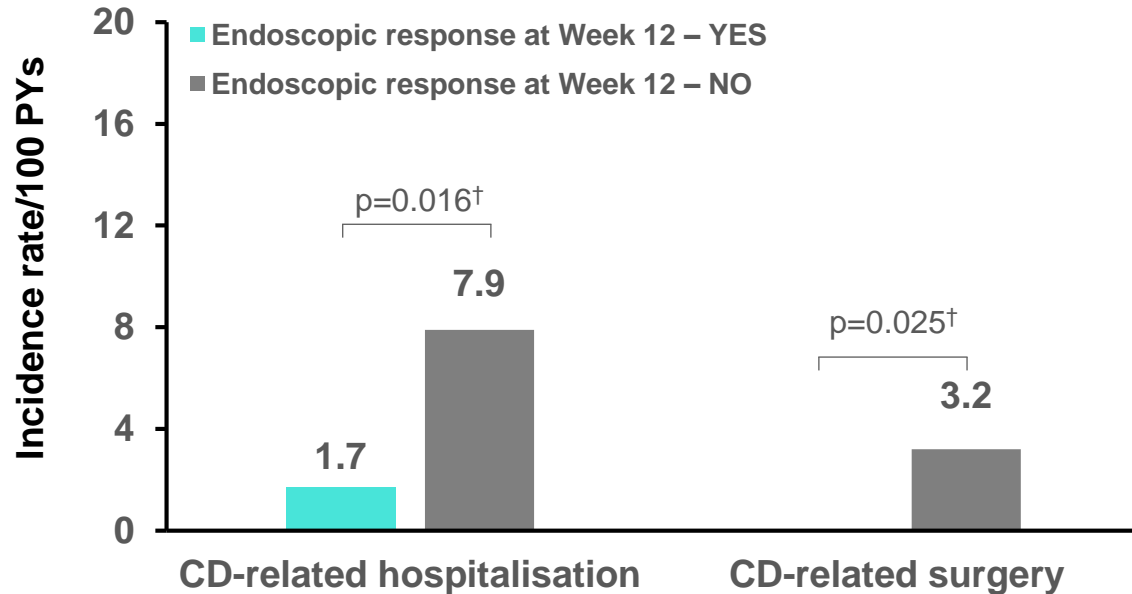
CI, confidence interval; FCP, faecal calprotectin; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; PBO, placebo; RZB, risankizumab.

Atreya R, et al. Presented at the 17th Congress of the European Crohn's and Colitis Organisation, 16–19 February 2022, virtual: DOP83.

Η πρώτη ενδοσκοπική ανταπόκριση σχετίζεται με μειωμένες νοσηλείες και χειρουργεία

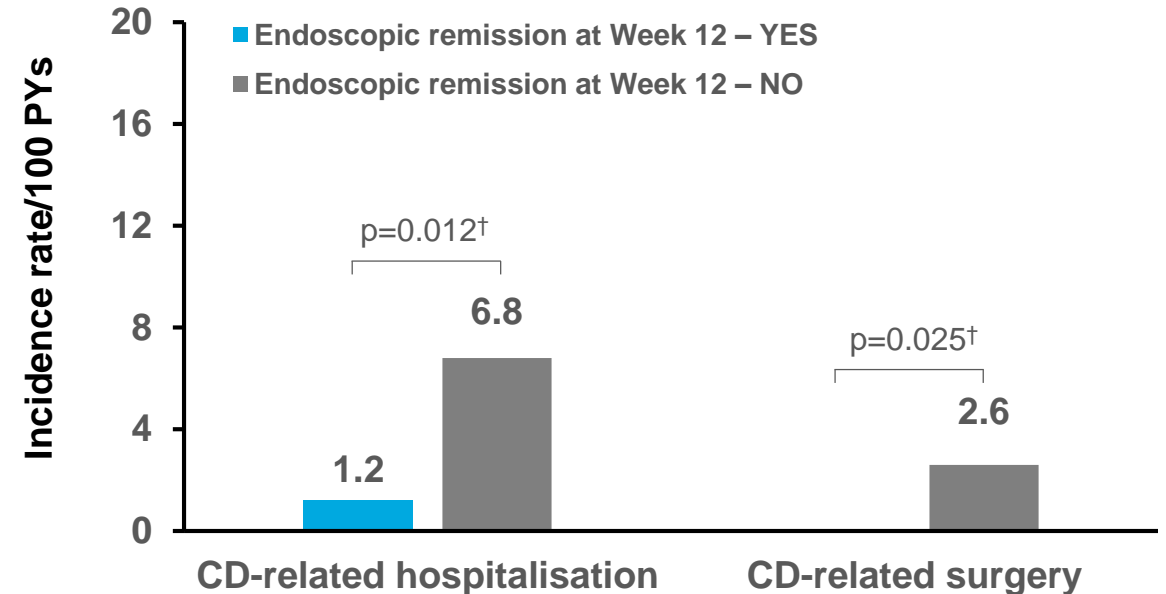
Week 52

Incidence rate of hospitalisation and surgery through Week 52 by endoscopic response status at Week 12 (end of induction)



n/N (PYs)	2/121 (119.3)	12/177 (152.8)	0/121 (119.6)	5/177 (158.1)
-----------	---------------	----------------	---------------	---------------

Incidence rate of hospitalisation and surgery through Week 52 by endoscopic remission status at Week 12 (end of induction)



n/N (PYs)	1/83 (82.4)	13/215 (189.8)	0/83 (82.7)	5/215 (195.1)
-----------	-------------	----------------	-------------	---------------

†p<0.05.

Data are incidence rate difference.

CI, confidence interval; PY, patient-year; CD, Crohn's disease

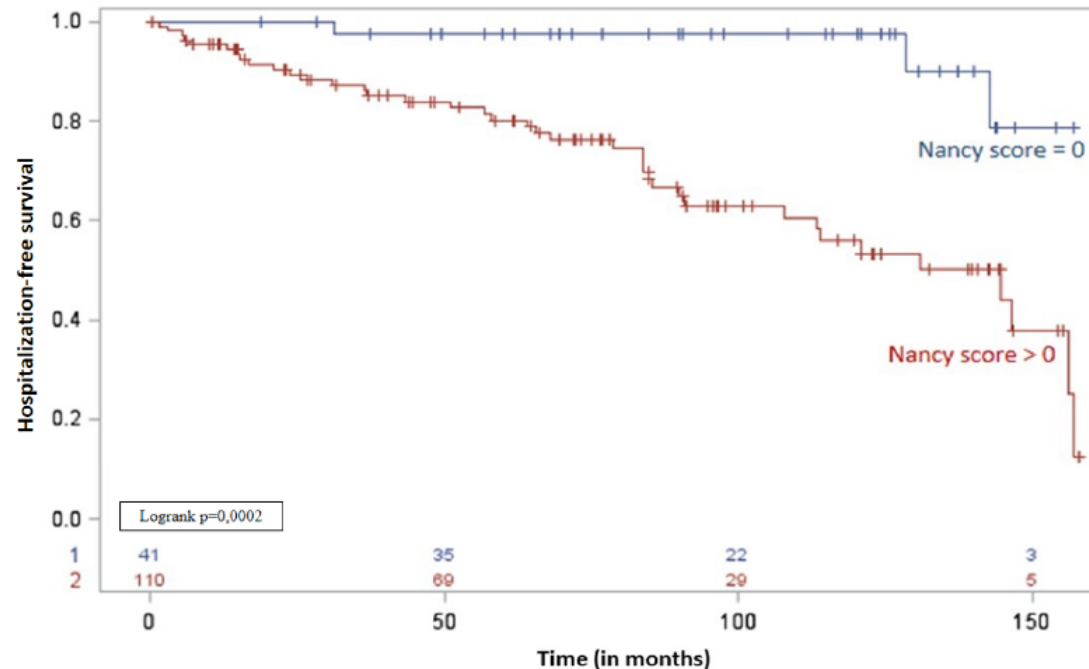
Feagan B, et al. Presented at the 17th Congress of the European Crohn's and Colitis Organisation, 16–19 February 2022, virtual: P380.

Η σημασία της ιστολογικής Ύφεσης

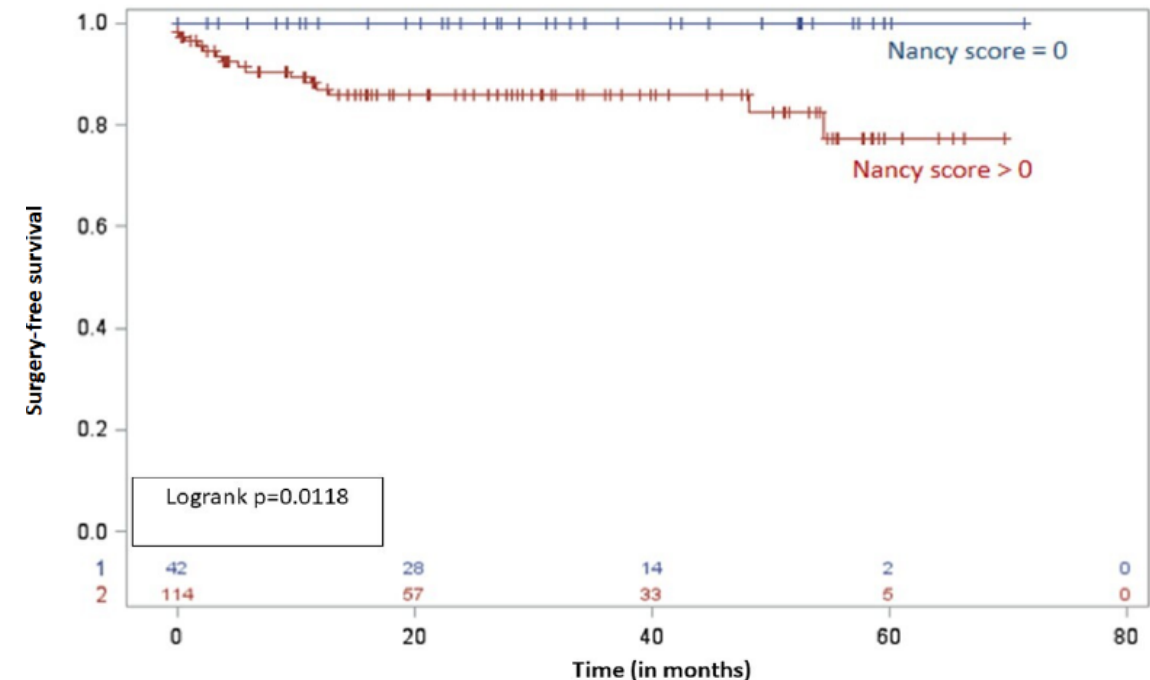
Οι ασθενείς με ενεργή ιστολογικά νόσο, εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάγκη νοσηλείας ή χειρουργικής επέμβασης

- 156 ασθενείς
- Follow-up 30 μηνών

Χρόνος δίχως **νοσηλείες** για ασθενείς με ή χωρίς ιστολογική δραστηριότητα

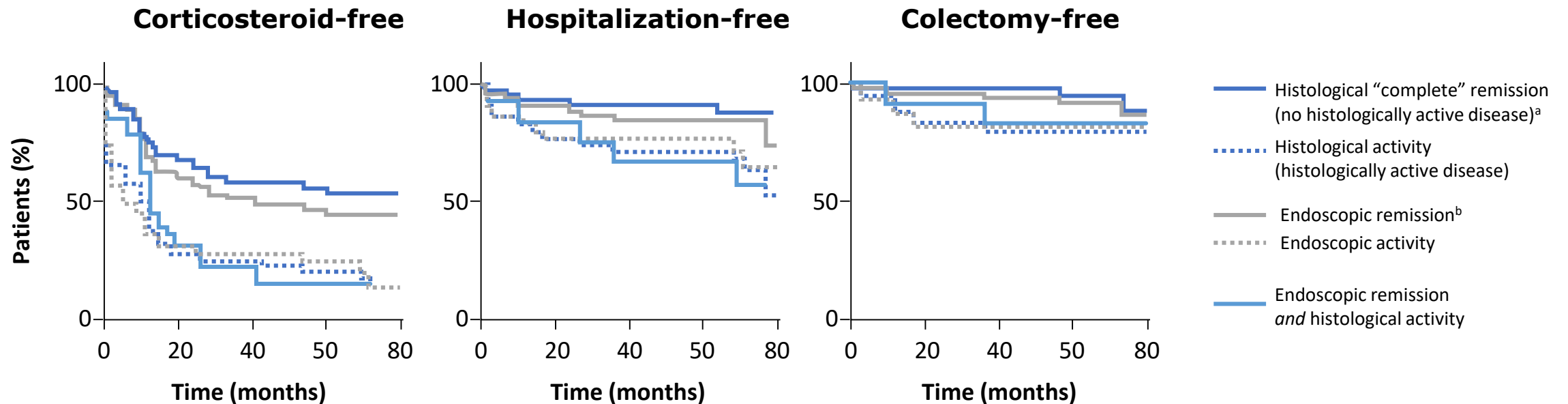


Χρόνος δίχως **χειρουργεία** για ασθενείς με ή χωρίς ιστολογική δραστηριότητα



Η ιστολογική ύφεση προέβλεψε καλύτερα την αποφυγή χρήσης κορτικοστεροειδών και νοσηλειών από την ενδοσκοπική ύφεση στην ελκώδη κολίτιδα

Long-term outcomes for UC patients (n = 91, median 72-month follow-up)



Το 24% των ασθενών είχαν εμμένουσα ιστολογικά φλεγμονή παρά την ενδοσκοπική ύφεση

Η ιστολογική ύφεση προέβλεψε τη αποφυγή χρήσης κορτικοστεροειδών ($p = 0,02$) και της νοσηλείας ($p = 0,02$), αντίθετα με την ενδοσκοπική ύφεση ($p = 0,65$ και $p = 0,74$, αντίστοιχα)

^a Histological remission defined according to the Richards and Truelove index.

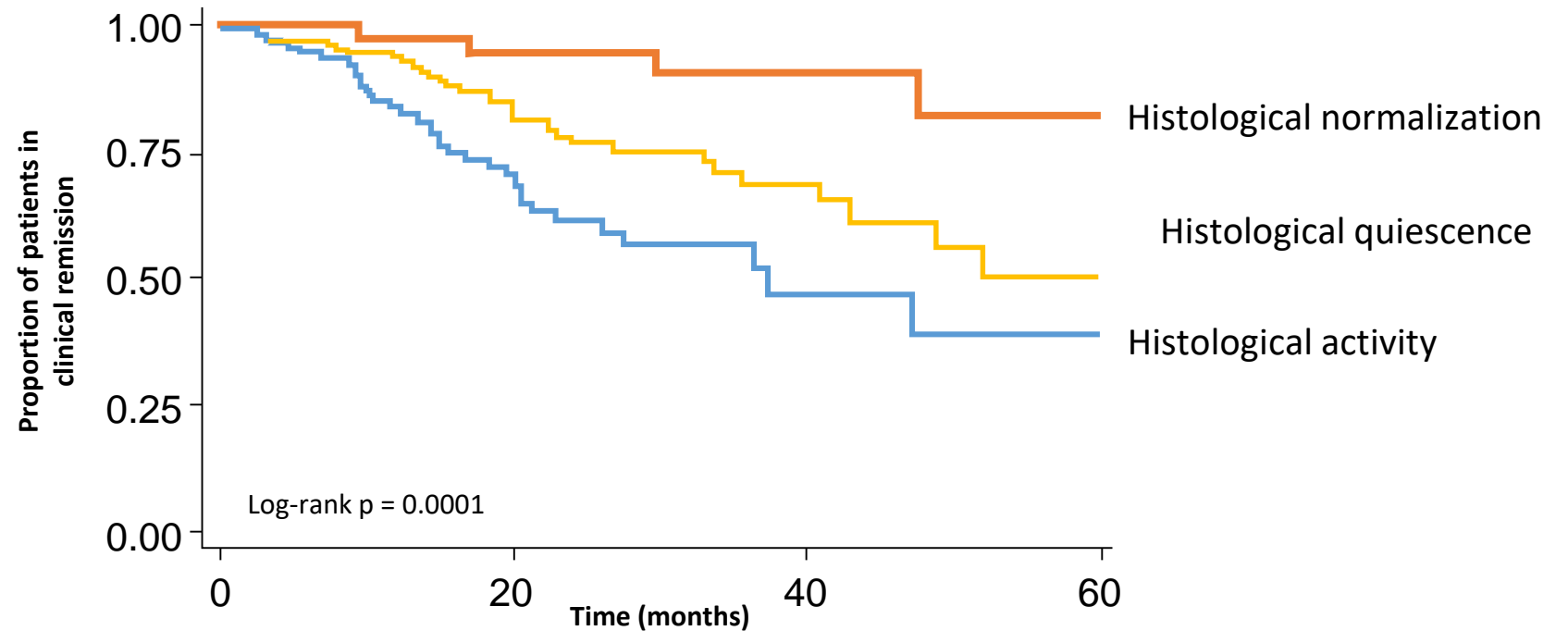
^b Endoscopic remission defined as a Baron score ≤ 1 without mucosal friability.

CI, confidence interval.

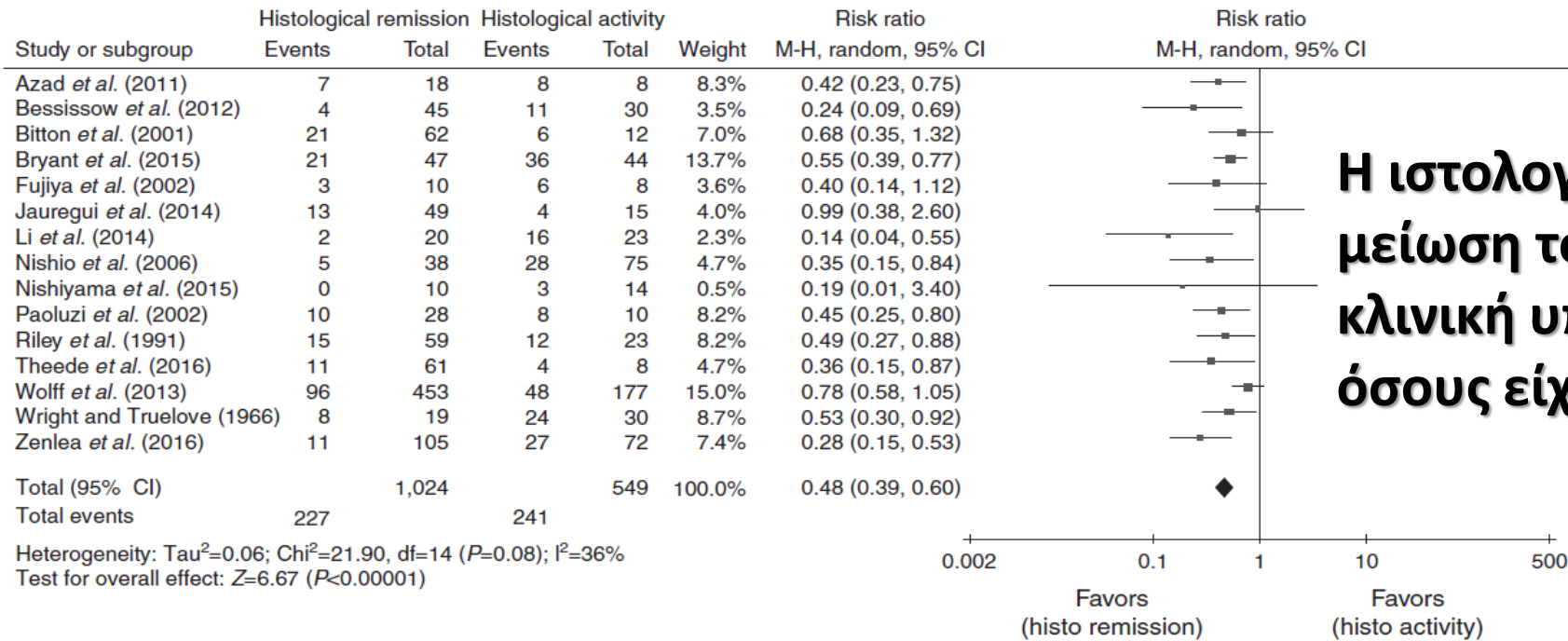
Η ιστολογική ομαλοποίηση σχετίζεται με επιβίωση χωρίς υποτροπή για τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα

- Αναδρομική μελέτη
- 646 ασθενείς
- ≥ 6 months follow-up

Kaplan-Meier analysis of effect of histologic activity on clinical relapse-free survival



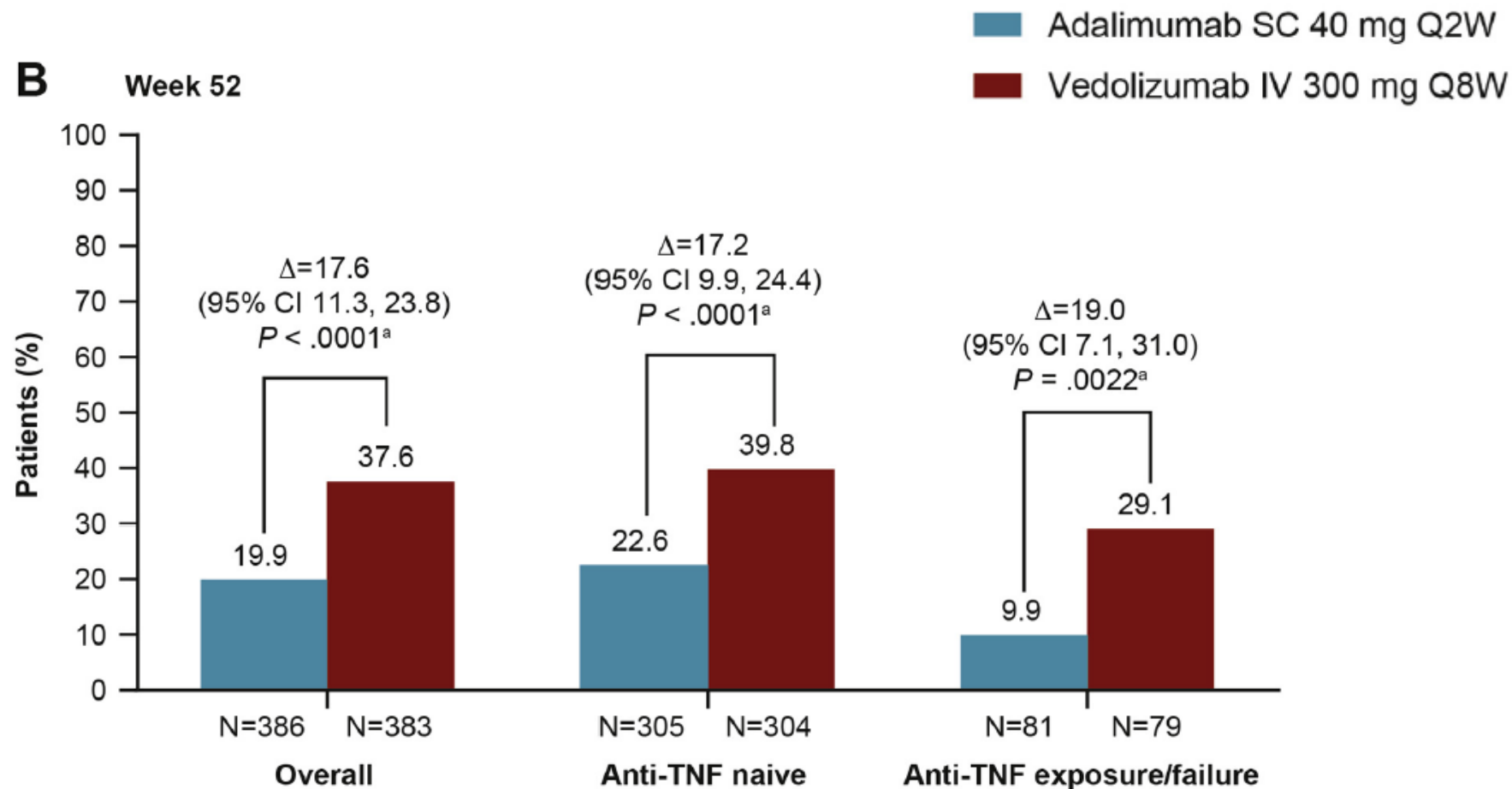
Η σημασία της ιστολογικής Ύφεσης στην ΕΚ



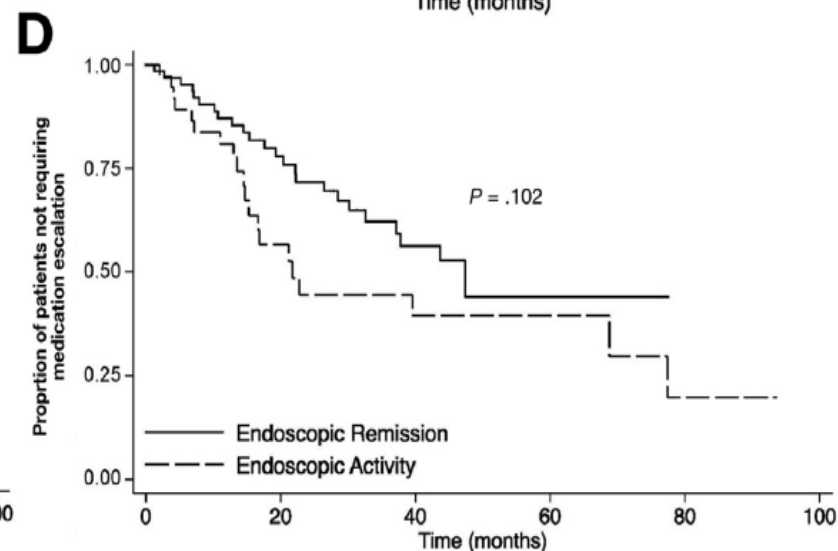
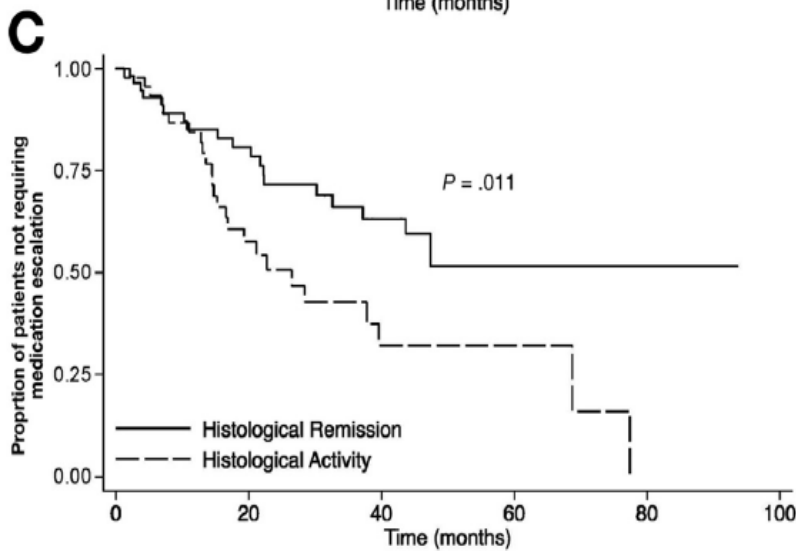
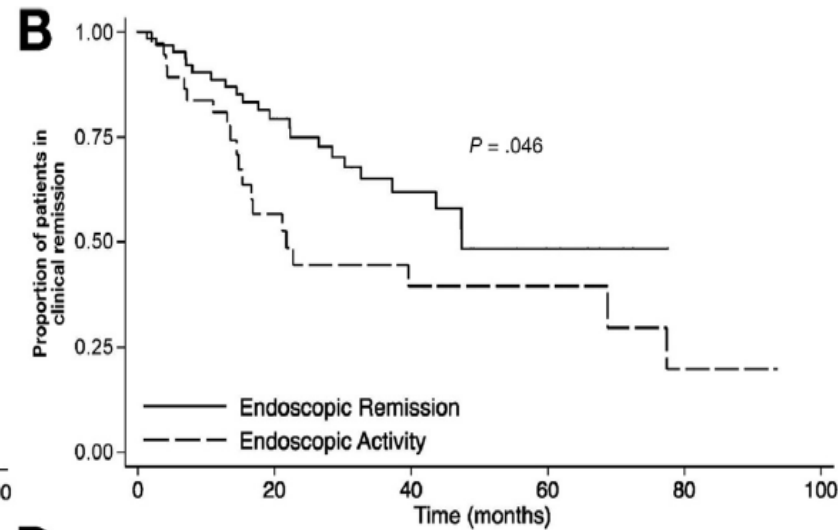
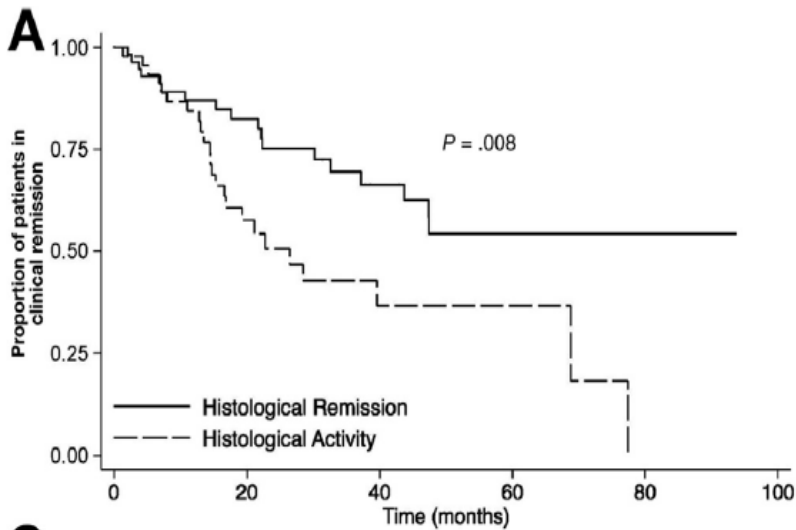
Η ιστολογική ύφεση σχετίστηκε με 52% μείωση του σχετικού κινδύνου για κλινική υποτροπή ή έξαρση σε σχέση με όσους είχαν ιστολογική ενεργότητα

Figure 2. Primary analysis: incidence of clinical relapse or disease exacerbation among patients in histological remission vs. histological activity. CI, confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel.

Ποσοστά ιστολογικής ύφεσης θεραπειών



Ιστολογική ύφεση και κίνδυνος υποτροπής στη Νόσο Crohn (τελικού ειλεού)



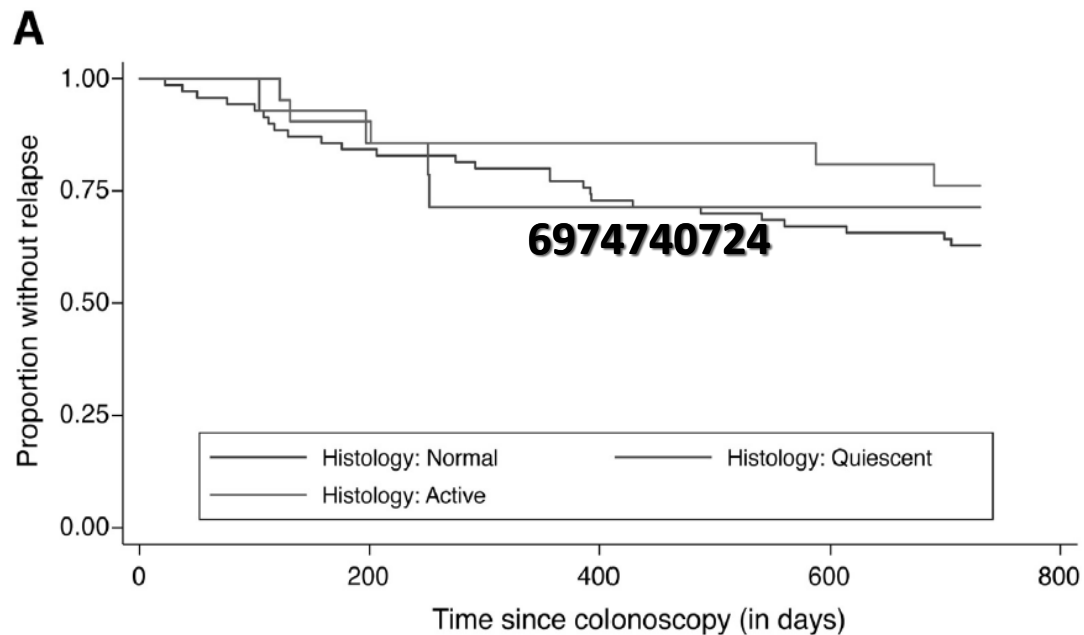
➤ Ileal Global Histological Disease Activity Score (IGHAS)

➤ 101 ασθενείς

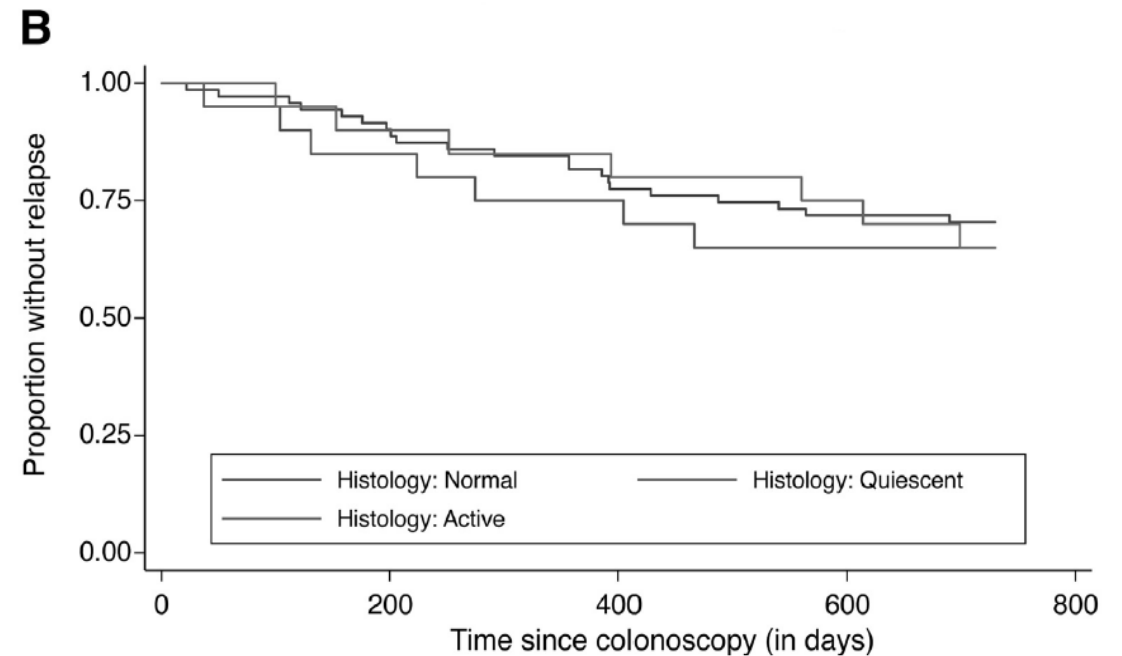
➤ 36% όσων είχαν βλεννογονική επούλωση ΔΕΝ είχαν ιστολογική επούλωση

Ιστολογική ύφεση και κίνδυνος υποτροπής στη Νόσο Crohn (ειλεού + παχέος εντέρου)

➤ 129 ασθενείς – 192 βιοψίες



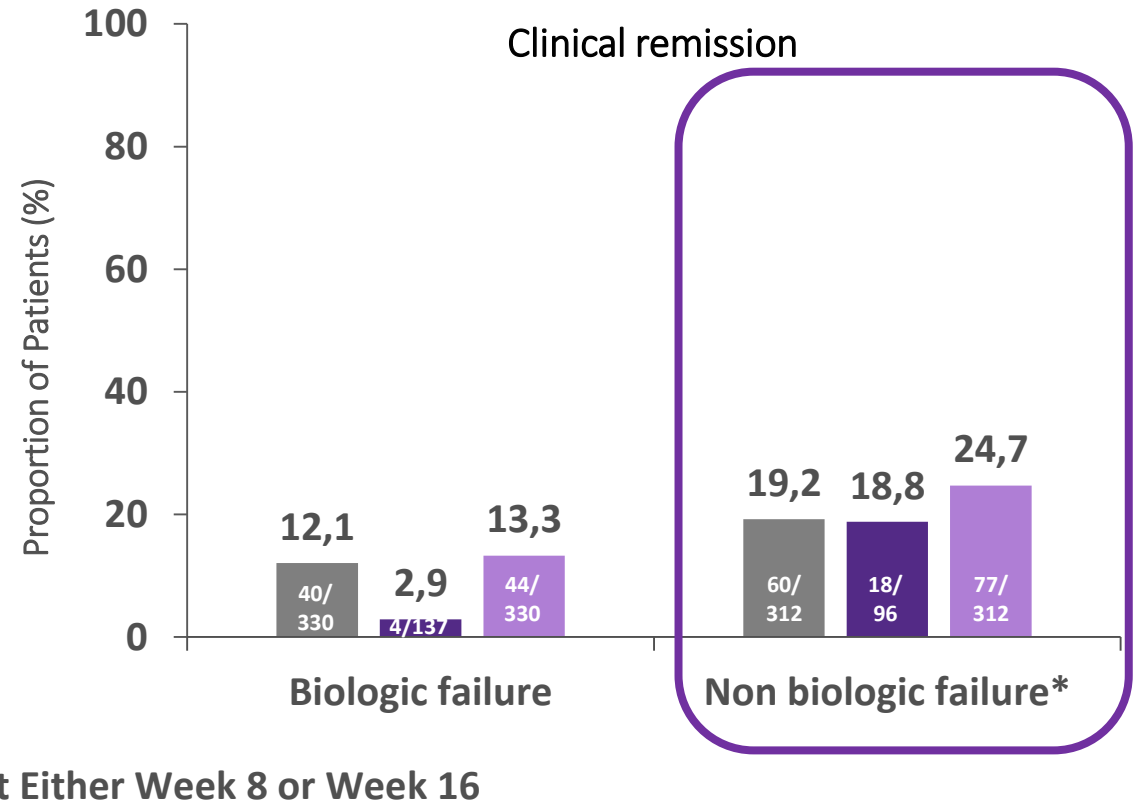
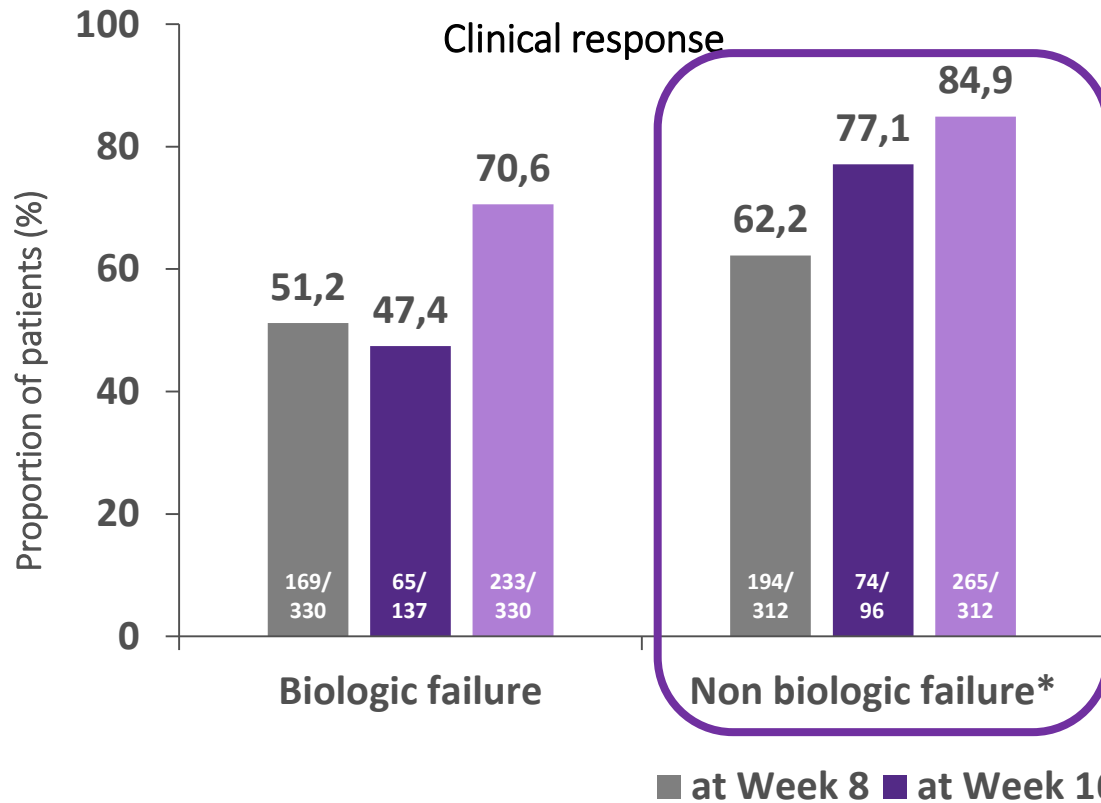
Βιοψίες ειλεού



Βιοψίες παχέος εντέρου

UNIFI / Κλινική ανταπόκριση & κλινική ύφεση στην εβδομάδα 16

- Τα ποσοστά των ασθενών με κλινική ανταπόκριση ή/και κλινική ύφεση αυξήθηκαν με την παραμονή στη θεραπεία
- **Ασθενείς χωρίς προηγούμενη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες ανταποκρίθηκαν καλύτερα στην θεραπεία με UST**



*94.3% of patients were biologic-naïve.

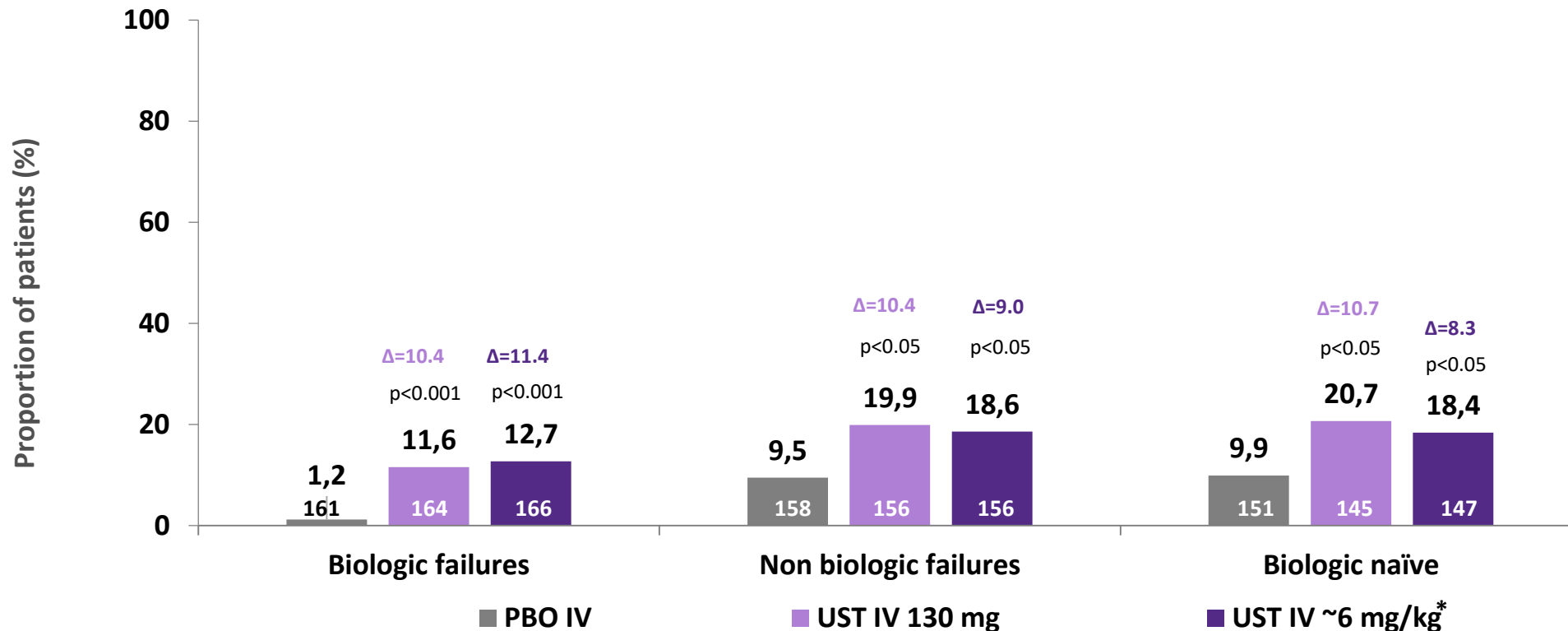
Clinical response defined as a decrease from induction baseline in the Mayo score by $\geq 30\%$ and ≥ 3 points, with either a decrease from induction baseline in rectal bleeding subscore ≥ 1 or a rectal bleeding subscore of 0 or 1

Clinical remission defined as Mayo score ≤ 2 points with no individual subscore > 1 .

Danese S, et al. 14th Congress of ECCO; March 6–9, 2019; Copenhagen, Denmark. DOP54.

UNIFI / Κλινική ύφεση στην εβδομάδα 8

- Τα ποσοστά ασθενών που έλαβαν UST IV 130 mg και ~6 mg/kg και πέτυχαν κλινική ύφεση την Εβδομάδα 8, είτε είχαν λάβει βιολογικό παράγοντα στο παρελθόν είτε όχι, ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου



Clinical remission: Mayo score ≤ 2 points with no individual subscore > 1 . The Sands et al. 2019 NEJM 2019 publication does not include p values for the differences. P values stated can be located in reference 2. *Weight-range-based UST doses approximating 6 mg/kg: 260 mg (weight ≤ 55 kg), 390 mg (weight > 55 kg and ≤ 85 kg), 520 mg (weight > 85 kg). Δ =adjusted difference between treatment group and placebo.

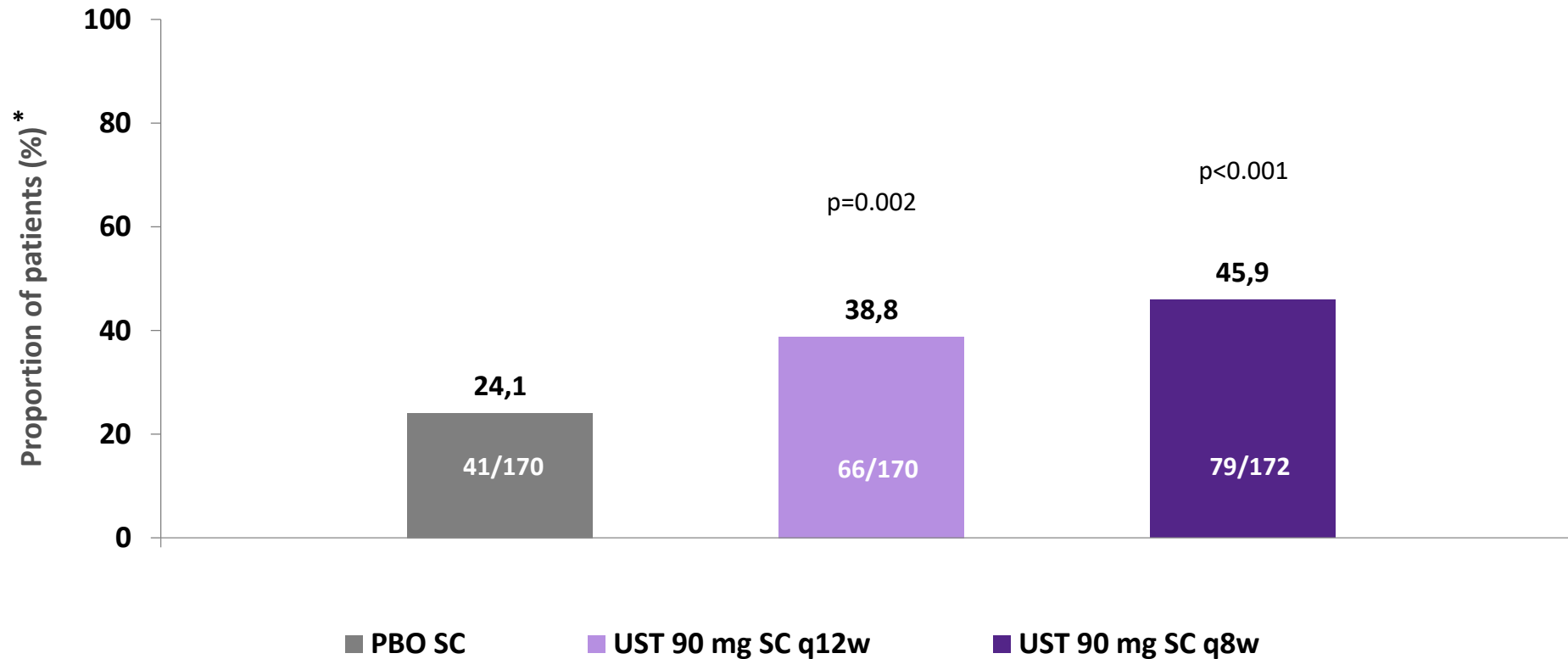
IV, intravenous; PBO, placebo; UST, ustekinumab.

1. Sands BE, et al. *N Engl J Med* 2019; 381: 1201–1214 supplement; 2. Sands BE, et al. 14th Congress of ECCO; March 6–9, 2019; Copenhagen, Denmark. #P312.

UNIFI / Maintenance

Ιστο-ενδοσκοπική επούλωση την εβδομάδα 44

➤ Το UST βελτίωσε σημαντικά την ιστο-ενδοσκοπική επούλωση έναντι του εικονικού φαρμάκου



*Patients who were in clinical response to UST IV induction dosing and were randomised to PBO SC on entry into this maintenance study. Histo-endoscopic mucosal healing: Endoscopic improvement (Mayo endoscopy subscore of 0 or 1) and histologic improvement. IV, intravenous; PBO, placebo; q8w, every 8 weeks; q12w, every 12 weeks; SC, subcutaneous; UST, ustekinumab.

1. Sands BE, et al. *N Engl J Med* 2019; 381: 1201–1214 supplement; 2. Sandborn WJ, et al. 14th Congress of ECCO; March 6–9, 2019; Copenhagen, Denmark, #OP37.