

Εστιάζοντας στην ΙΦΝΕ - Νεώτερα δεδομένα

- Αλέξανδρος Ν. Κωφοκώτσιος,
Γαστρεντερολόγος, MRCP (UK), FEBGH

Περίγραμμα ομιλίας

- Επιδημιολογικά στοιχεία ΙΦΝΕ
- Επιπτώσεις των ΙΦΝΕ
- Στόχοι θεραπείας, περιορισμοί
- Παθοφυσιολογία - μηχανισμοί νόσου
- Νεώτερα δεδομένα

Επιδημιολογία των ΙΦΝΕ: Επίπτωση

- Η επίπτωση των ΙΦΝΕ είναι υψηλότερη στη Βόρεια Αμερική και στην Ευρώπη, σε σύγκριση με την Ασία και την Μέση Ανατολή.

	Ευρώπη	Βόρεια Αμερική (περιλαμβάνει τον Καναδά)	Ασία και Μέση Ανατολή
<i>Ετήσια επίπτωση της ΕΚ (ανά 100,000 ανθρωπο-έτη)</i>	≤ 24.3	≤ 19.2	≤ 6.3
<i>Ετήσια επίπτωση της ΝΚ (ανά 100,000 ανθρωπο-έτη)</i>	≤ 12.7	≤ 20.2	≤ 5.0

Επιδημιολογία των ΙΦΝΕ: Επιπολασμός

- Ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ είναι υψηλότερος στη Βόρεια Αμερική και στην Ευρώπη, σε σύγκριση με την Ασία και την Μέση Ανατολή
- Υπάρχει μια διαβάθμιση βορά - νότου με υψηλότερες τιμές στις βόρειες περιοχές.

	Ευρώπη	Βόρεια Αμερική (περιλαμβάνει τον Καναδά)	Ασία και Μέση Ανατολή
Ετήσιος επιπολασμός της ΕΚ (ανά 100,000 ανθρωπο-έτη)	≤ 505	≤ 248.6	≤ 168.3
Ετήσιος επιπολασμός της NC (ανά 100,000 ανθρωπο-έτη)	≤ 322	≤ 318.5	≤ 67.9

Επιπολασμός: Αριθμοί ασθενών

	Ευρώπη ¹	Καναδάς ²	ΗΠΑ ³
Σύνολο ΙΦΝΕ	2.6 εκατομμύρια	233,000	978,000
EK	1.5 εκατομμύρια	129,000	619,000
NC	1.1 εκατομμύρια	104,000	359,000

- Τάσεις^{1,2,3}
 - Ο επιπολασμός τόσο της NC όσο και της EK αυξάνεται.

1. Burisch et al. Journal of Crohn's and Colitis 2013 7, 322-337

2. [The Burden of IBD in Canada. www.ccfc.ca](http://www.ccfc.ca). Accessed 9 July 2013

3. NIH NIDDKD. Digestive diseases statistics for the United States. NIH Publication 13-3873. September 2013 <http://digestive.niddk.nih.gov/statistics/statistics.aspx>

Επίδραση των ΙΦΝΕ στη ζωή των ασθενών

- Οι ΙΦΝΕ έχουν σημαντική επίδραση στη ζωή των ασθενών^{1,2}:
 - 10% των ασθενών με ΙΦΝΕ είναι άνεργοι
 - 43% των εργαζόμενων με ΙΦΝΕ παίρνουν άδεια από τη δουλειά τους κάθε χρόνο.
 - Κάθε εργαζόμενος με ΙΦΝΕ λείπει ~7 μέρες τον χρόνο απευθείας καταλογιζόμενες στις ΙΦΝΕ
 - 200% αύξηση σε μόνιμη εργασιακή ανικανότητα συγκρινόμενη με πληθυσμό χωρίς ΙΦΝΕ
- Οι ΙΦΝΕ μειώνουν την ποιότητα ζωής²:
 - Ασθενείς με ΙΦΝΕ είχαν χαμηλότερο σκορ στη γενική μέτρηση της ποιότητας ζωής , στο ShortForm-36 ερωτηματολόγιο
 - Τα σκορ ήταν χαμηλότερα για αυτούς με πιο σοβαρή νόσο
 - Οι ΙΦΝΕ αυξάνουν την θνητότητα³
 - NC SMR = 1.33 (95% CI 1.21 - 1.46)
 - EK SMR = 1.10 (95% CI 1.05 - 1.15)

SMR = Standardized Mortality Ratio

1. Burisch et al. Journal of Crohn's and Colitis 2013 7, 322-337

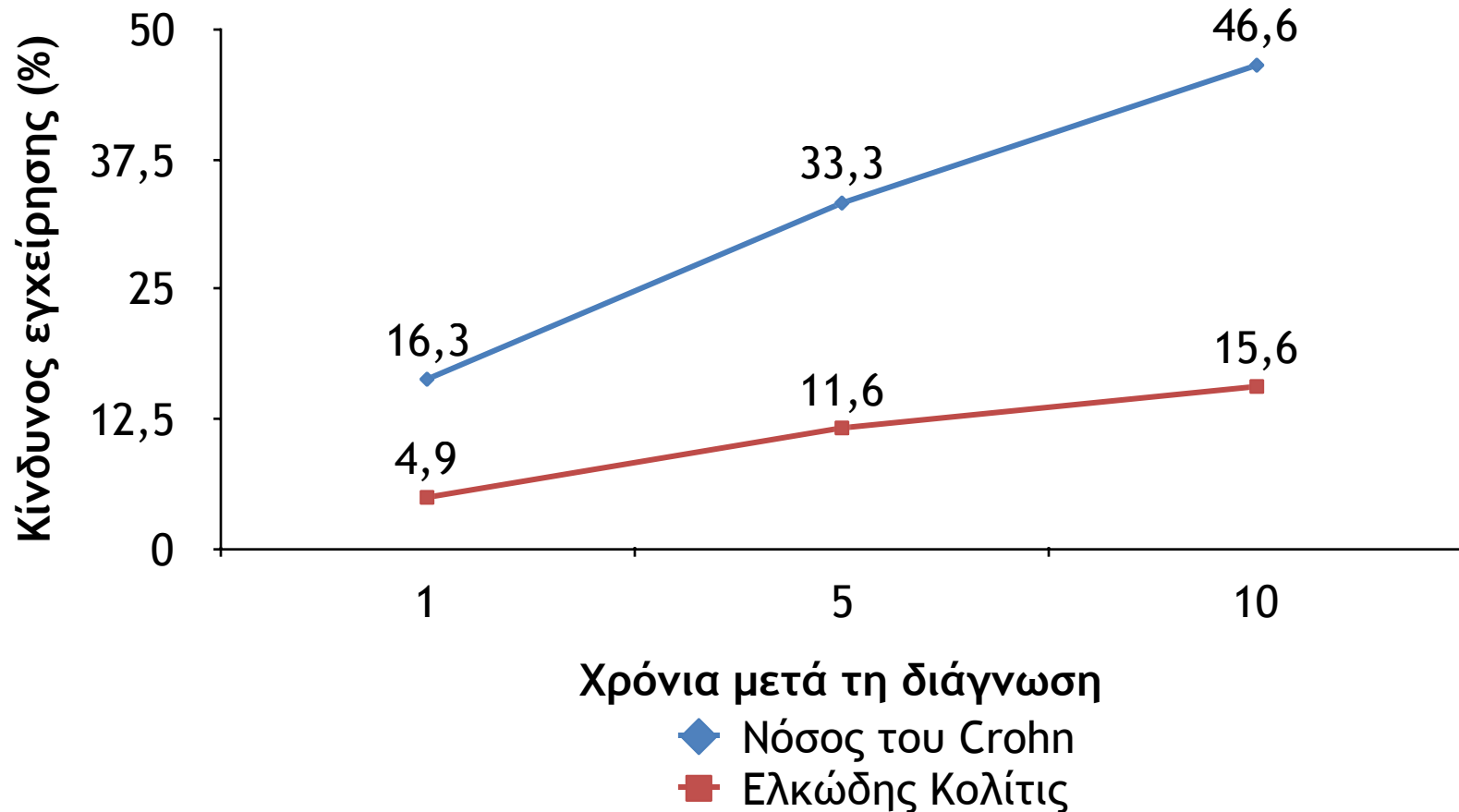
2. Rocchi et al. Can J Gastroenterol 2012;26:811-8

3. Jussila et al. J Crohns and Colitis 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.02.015>

Οι ΙΦΝΕ αυξάνουν τον κίνδυνο εγχείρησης

Τόσο η NC όσο και η ΕΚ αυξάνουν τον κίνδυνο εγχείρησης :

- 10 χρόνια μετά τη διάγνωση 15% των ασθενών με ΕΚ και 47% με NC θα έχουν υποβληθεί σε εγχείρηση
- Η εγχείρηση μπορεί να είναι θεραπευτική στην ΕΚ, αλλά όχι στην NC

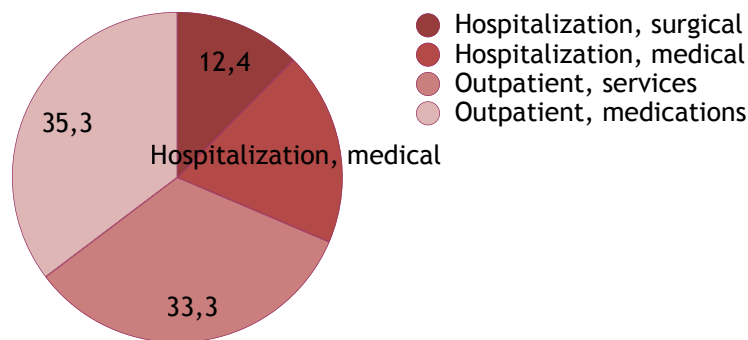


Οικονομικές συνέπειες των ΙΦΝΕ: Άμεσα κόστη

- Οι συνολικές δαπάνες είναι υψηλότερες στις ΗΠΑ συγκρινόμενες με άλλες χώρες; ωστόσο, το προφίλ των δαπανών είναι παρόμοιο μεταξύ των κρατών^{1,2}
 - Τα άμεσα κόστη περιλαμβάνουν
 - Ενδονοσοκομειακά κόστη (ιατρικά, χειρουργικά)
 - Εξωνοσοκομειακά κόστη (επισκέψεις στα επείγοντα, επισκέψεις στο ιατρείο, ενδοσκόπηση, εξέταση βιοψιών, ακτινολογικές εξετάσεις)
- Κόστη φαρμακευτικής αγωγής (ενδονοσοκομειακή και εξωνοσοκομειακή)

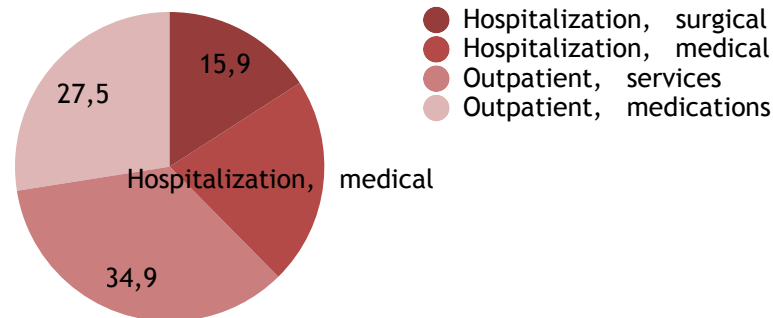
¹Kappelman MD et al. *Gastroenterology*. 2008;135:1907-1913;
²Odes S. *World J Gastroenterol*. 2008;14:6641-6647

**Κόστη ΝC
(ΗΠΑ)¹**



8

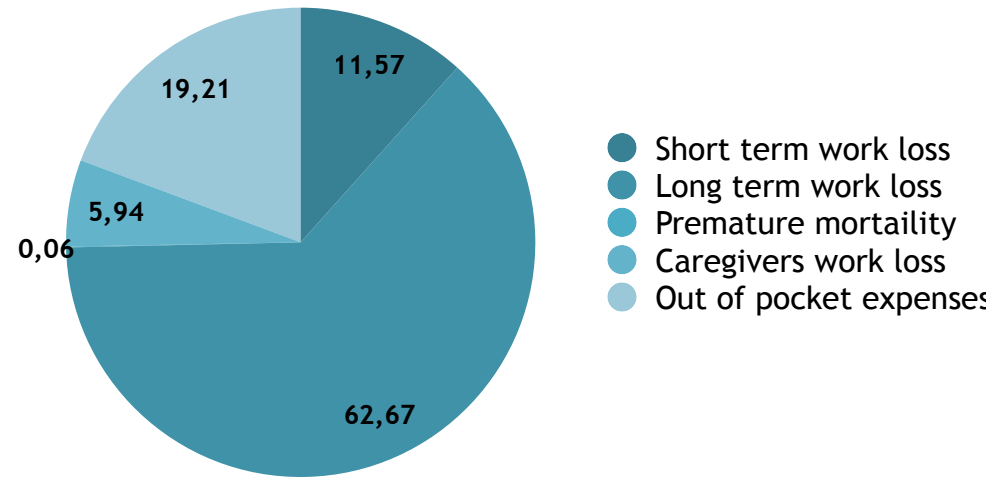
**Κόστη ΕΚ
(ΗΠΑ)¹**



Οικονομικές συνέπειες των ΙΦΝΕ: Έμμεσα κόστη

- Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ τείνουν να έχουν υψηλότερο ποσοστό μη συμμετοχής στο εργατικό δυναμικό¹
 - Η επίδραση των ΙΦΝΕ στη συμμετοχή στο εργατικό δυναμικό είναι υψηλότερη σε ασθενείς με NC από ασθενείς με ΕΚ²
 - Η επίδραση των ΙΦΝΕ στη συμμετοχή στο εργατικό δυναμικό είναι υψηλότερη σε νεότερους καθώς και σε αυτούς που έχουν υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο²
- Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν την τάση να λαμβάνουν περισσότερες άδειες ασθενείας, ειδικά εκείνοι που έχουν υποβληθεί σε εγχείρηση¹

Κόστη ΙΦΝΕ (Καναδάς)³



1. Marri SR et al. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:171-7

2. Boonen A et al. *Inflamm Bowel Dis.* 2002;8:382-9

3. Rocchi et al. *Can J Gastroenterol* 2012;26:811-8

Στόχοι Θεραπείας στις ΙΦΝΕ

- Δεν υπάρχει καμία ιατρική αγωγή στις ΙΦΝΕ που να οδηγεί σε ίαση
- Η θεραπεία χωρίζεται σε:
 - Θεραπεία επαγωγής
 - Θεραπεία συντήρησης
- Οι στόχοι της θεραπείας είναι να:
 - Επιτύχει ενδοσκοπική/ βλεννογονική επούλωση
 - Εξαλείψει τα συμπτώματα των οξέων αναζωπυρώσεων της νόσου
 - Διατηρήσει την ύφεση και προλάβει υποτροπές
 - Αποφύγει την εξάρτηση από κορτικοστεροειδή
 - Αποφύγει επιπλοκές
 - Τροποποιήσει την εξέλιξη της νόσου (ιδίως στη ΝΚ)
 - Βελτιώσει την ποιότητα ζωής
 - Αποφύγει νοσηλεία και εγχείρηση
 - Αποκαταστήσει τη θρέψη

Η εξέλιξη των θεραπευτικών στρατηγικών στα ΙΦΝΕ

Step-up Προσέγγιση

- Θεραπείες με το πιο ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας χρησιμοποιούνται στην αρχή της θεραπείας
- Πιο επιθετικές θεραπείες κρατιούνται για πιο σοβαρές μορφές της νόσου ή μετά από αποτυχία των θεραπειών πρώτης γραμμής
- Δεν μεταβάλλει την πρόοδο της νόσου ούτε προλαμβάνει μακροπρόθεσμες επιπλοκές

Top-down Προσέγγιση

- Οι πιο αποτελεσματικές θεραπείες χρησιμοποιούνται νωρίτερα στη θεραπεία
- Στόχοι είναι να αλλάξει η φυσική πορεία της νόσου, να αποτραπούν οι μη αντιστρεπτές βλάβες και να διατηρηθεί η λειτουργικότητα του εντέρου



Ανεκπλήρωτες ανάγκες στις ΙΦΝΕ

- Τα στεροειδή και τα ανοσοκατασταλτικά έχουν μειονεκτήματα όταν χρησιμοποιούνται μακροχρόνια
- Πολλοί ασθενείς αποτυγχάνουν στη συμβατική θεραπεία και χρειάζονται θεραπεία με αντί-TNFs
- Οι αντί -TNFα παράγοντες είναι αποτελεσματικοί αλλά έχουν μειούμενη διατηρήσιμη ανταπόκριση
- Ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών θα αποτύχει στους αντί-TNFs
 - 40% των ασθενών δεν θα ανταποκριθούν ποτέ
 - Ένα άλλο 30-40% έχει υποτροπή μέσα σε 12 μήνες
 - 29% των ασθενών διατηρούν ύφεση χωρίς τη χρήση στεροειδών στους 12 μήνες
- Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κίνδυνο για λέμφωμα, αντιδράσεις τύπου λύκου, δερματολογικές αλλοιώσεις, απομυελινωτικές διαταραχές, CHF, λοιμώξεις

Hanauer et al. *Lancet*. 2002;359:1541-9

Hanauer et al. *Gastroenterology*. 2006;130:323-33

Colombel et al. *Gastroenterology*. 2007;132:52-65

Humira [prescribing information]. North Chicago, IL: Abbott Laboratories; 2007

Remicade [prescribing information]. Malvern, PA: Centocor, Inc; 2006

Ανεπαρκής ανταπόκριση στα βιολογικά στις ΙΦΝΕ

- Απώλεια της ανταπόκρισης στα αντί-TNFs είναι συχνή¹
 - 77% των ασθενών με NC χάνουν την ανταπόκριση σε 2 χρόνια²
 - Ο ετήσιος κίνδυνος της απώλειας της ανταπόκρισης στην ανταλιμουμάμπη σε ασθενείς με NC ήταν 20.3% ανά έτος-ασθενή¹
- Οι αιτίες μπορεί να περιλαμβάνουν:
 - Ανεπαρκή επίπεδα φαρμάκου στον ορό^{1,3}
 - Παρουσία αντισωμάτων κατά του φαρμάκου³
- Η απώλεια ανταπόκρισης μπορεί να ξεπεραστεί με
 - Κλιμάκωση της δόσης:
 - Περίπου ένα πέμπτο των ενηλίκων χρειάζεται εντατικοποίηση της δόσης¹
 - Η ανταπόκριση επανακτήθηκε στο ~71% των ασθενών με NC οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με ανταλιμουμάμπη¹
 - Αλλάζοντας τον θεραπευτικό παράγοντα⁴
- Η απώλεια ανταπόκρισης σχετίζεται με αυξημένα κόστη υγειονομικής περίθαλψης²
 - Τα κόστη είναι περίπου κατά ένα τρίτο υψηλότερα σε σχέση με ασθενείς που δεν έχουν απώλεια ανταπόκρισης

1. Billoud V et al. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 674-684.

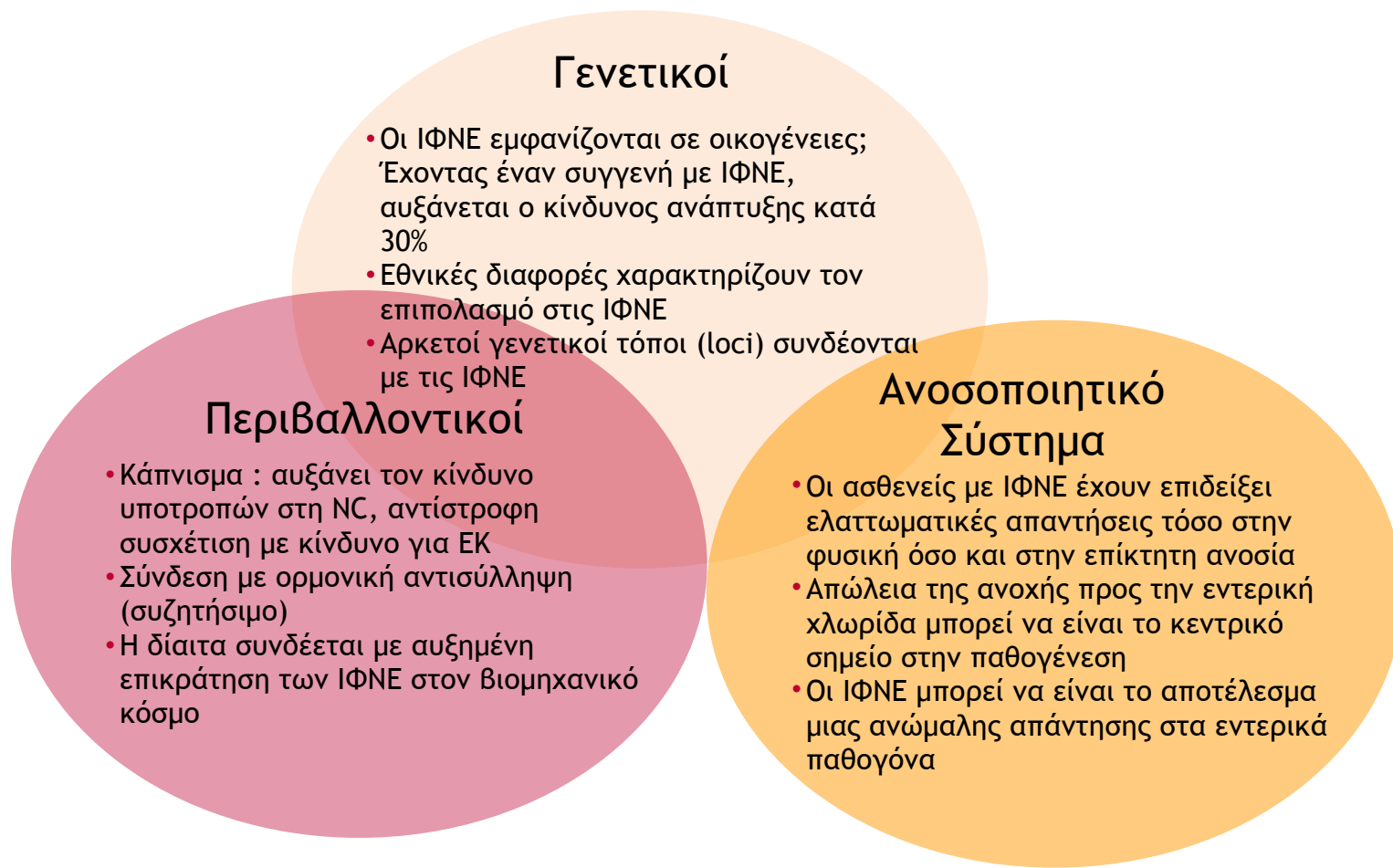
2. Wu EQ et al. *ISPOR* 2008; 11: 820-829.

3. Yanai H & Hanauer SB. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 685-698.

4. De Silva PS et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 459-466.

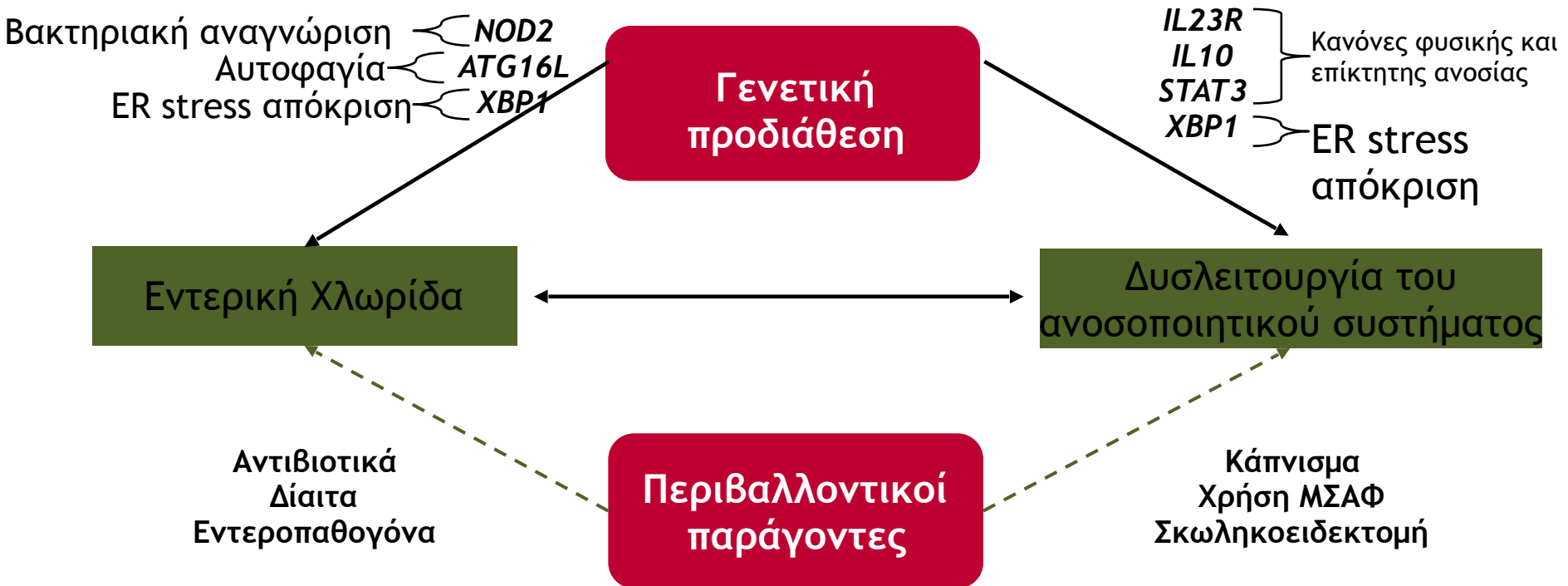
Παθογένεση των ΙΦΝΕ:

Γενετικοί, Περιβαλλοντικοί, και Ανοσολογικοί Παράγοντες



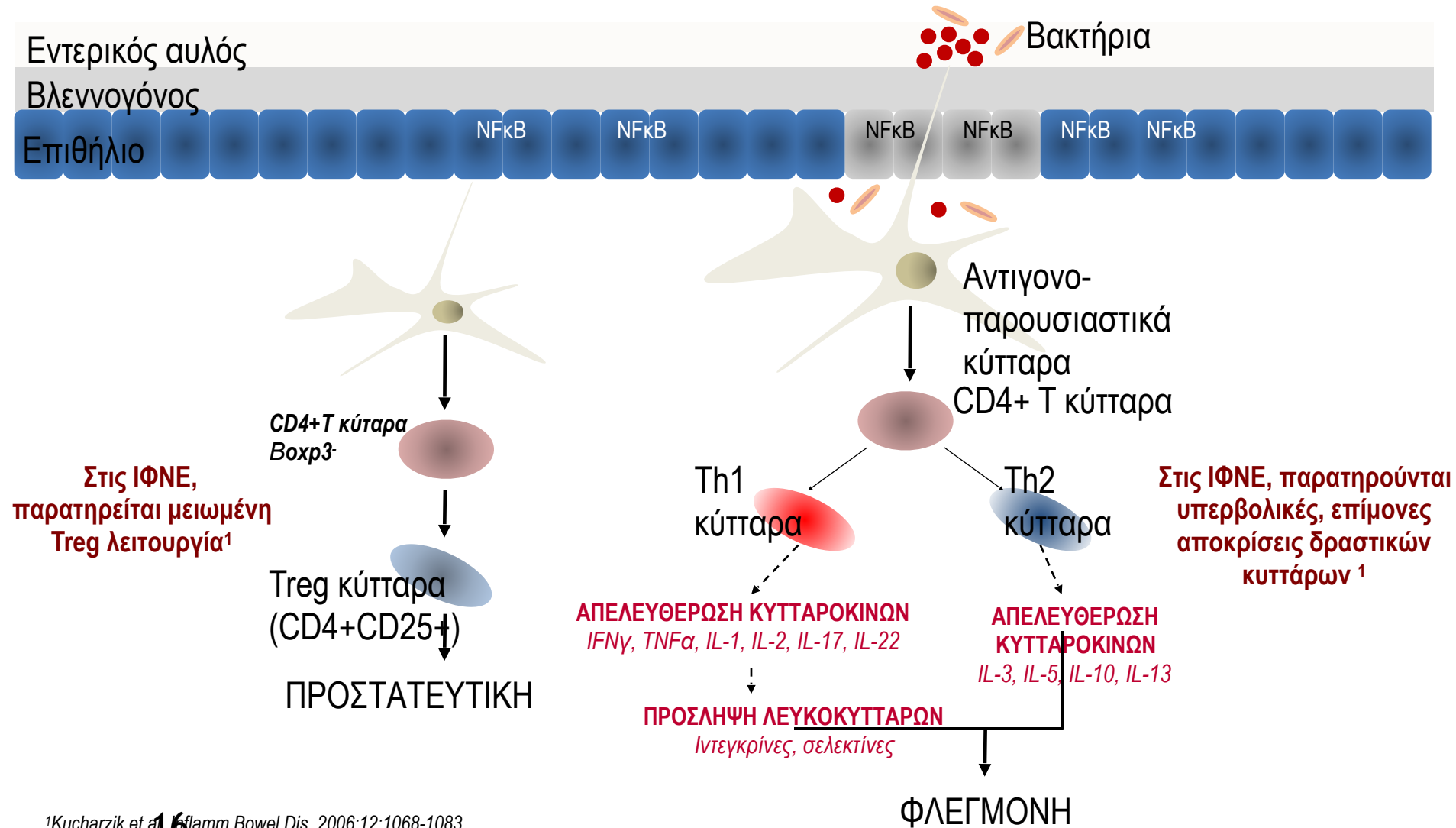
Αιτιοπαθογένεση των ΙΦΝΕ

- Γενετικώς προσδιορισμένη, ακατάλληλη ανοσολογική απόκριση σε συμβιωτικούς μικροοργανισμούς (χλωρίδα) στην οποία οι περιβαλλοντικοί παράγοντες διαδραματίζουν ρόλο



ER, ενδοπλασματικό δίκτυο; ΜΣΑΦ, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού στις ΙΦΝΕ



¹Kucharzik et al. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:1068-1083

Image adapted from: Singh et al. *Front Biosci.* 2011;2:993-1008. Accessed at <http://www.bioscience.org/2010/v2s/af/115/figures.htm> . 7 February 2014

Μετανάστευση των Λεμφοκυττάρων

Στο εντερικό ανοσοποιητικό σύστημα

Η μετανάστευση των λεμφοκυττάρων επιτρέπει τη στρατολόγηση και την είσοδο ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων στον εντερικό ιστό.

Στα ΙΦΝΕ

Η μετανάστευση των λεμφοκυττάρων μπορεί να διαιωνίσει με ακατάλληλο τρόπο τη φλεγμονή



Παρέμβαση στη μετανάστευση των λεμφοκυττάρων προσφέρει έναν ενδεχόμενο θεραπευτικό στόχο για τη θεραπεία των ΙΦΝΕ.

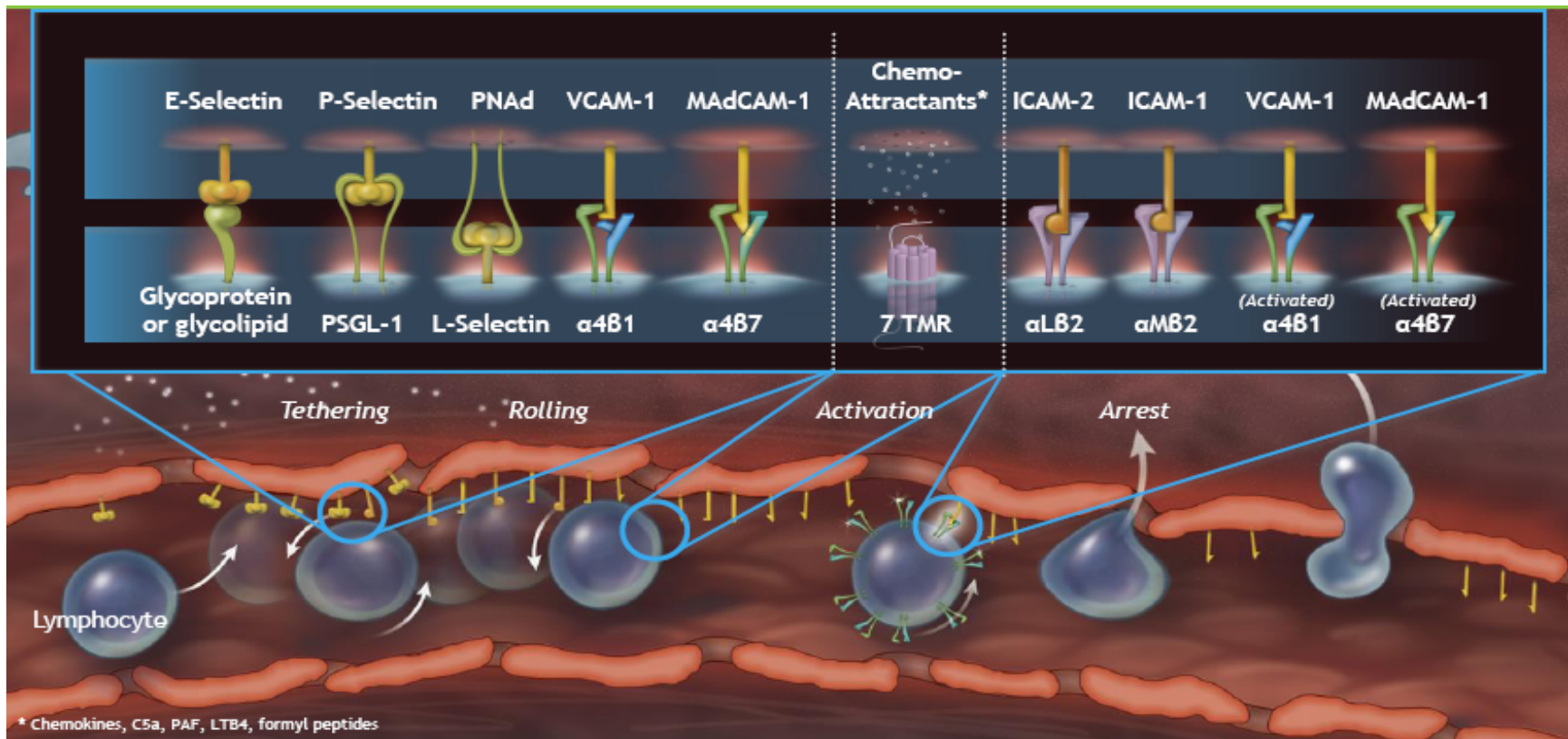
Μετανάστευση Λεμφοκυττάρων: Βασικά συστατικά

- Οι **σελεκτίνες** στα τοιχώματα των αγγείων συνδέονται σε γλυκοπρωτεϊνικούς ή γλυκολιπιδικούς υποδοχείς των λεμφοκυττάρων ➡ πρόσδεση/επιβράδυνση των λεμφοκυττάρων
- Οι **χημειοκίνες** συνδέονται σε υποδοχείς στα λεμφοκύτταρα και ενεργοποιούν **ιντεγκρίνες** (ετεροδιμερείς πρωτεΐνες της κυτταρικής επιφανείας στα λεμφοκύτταρα)
- Οι ιντεγκρίνες συνδέονται πιο σταθερά με τις **αντρεσίνες** στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων, σταματώντας την κίνηση των λεμφοκυττάρων
- Διαφορετικοί συνδυασμοί σελεκτινών, χημειοκινών, ιντεγκρινών και αντρεσσινών επιτρέπουν την **ιστο-εκλεκτική** μετανάστευση των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων

Μετανάστευση Λεμφοκυττάρων

Μια διαδικασία πολλαπλών σταδίων

Τα λεμφοκύτταρα προσδένονται, κυλούν, μετά συλλαμβάνονται και περνούν δια μέσω του επιθηλίου στον τόπο της φλεγμονής



See also: <http://www.youtube.com/watch?v=DMvixApKzKs>

Μετανάστευση Λεμφοκυττάρων στο Έντερο: Αλληλεπιδράσεις

Αντρεσίνες	Έκφραση	↔	Ιντεγκρίνες
<i>Intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1)</i>	Εντερικοί ιστοί, εγκέφαλος, καρδιά, πνεύμονες		$\alpha 4\beta 1$
Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)	Εντερικοί ιστοί, εγκέφαλος, καρδιά		$\alpha 4\beta 7$
<i>Mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1)</i>	Κατά προτίμηση σε εντερικούς ιστούς		$\alpha E\beta 7$
Fibronectin	Διαδεδομένη – συμπεριλαμβανομένων των εντερικών ιστών		

Η MAdCAM-1 / $\alpha 4\beta 7$ αλληλεπίδραση διαμεσολαβεί την μετανάστευση λεμφοκυττάρων στο έντερο

Kolachala, et al. *J Biol Chem* 2007;282:32965-73

Thomas and Baumgart. *Inflammopharmacology* 2012;20:1-18

Henninger, et al. *J Immunol* 1997;158:1825-1832

Η MAdCAM-1:α4β7 αλληλεπίδραση

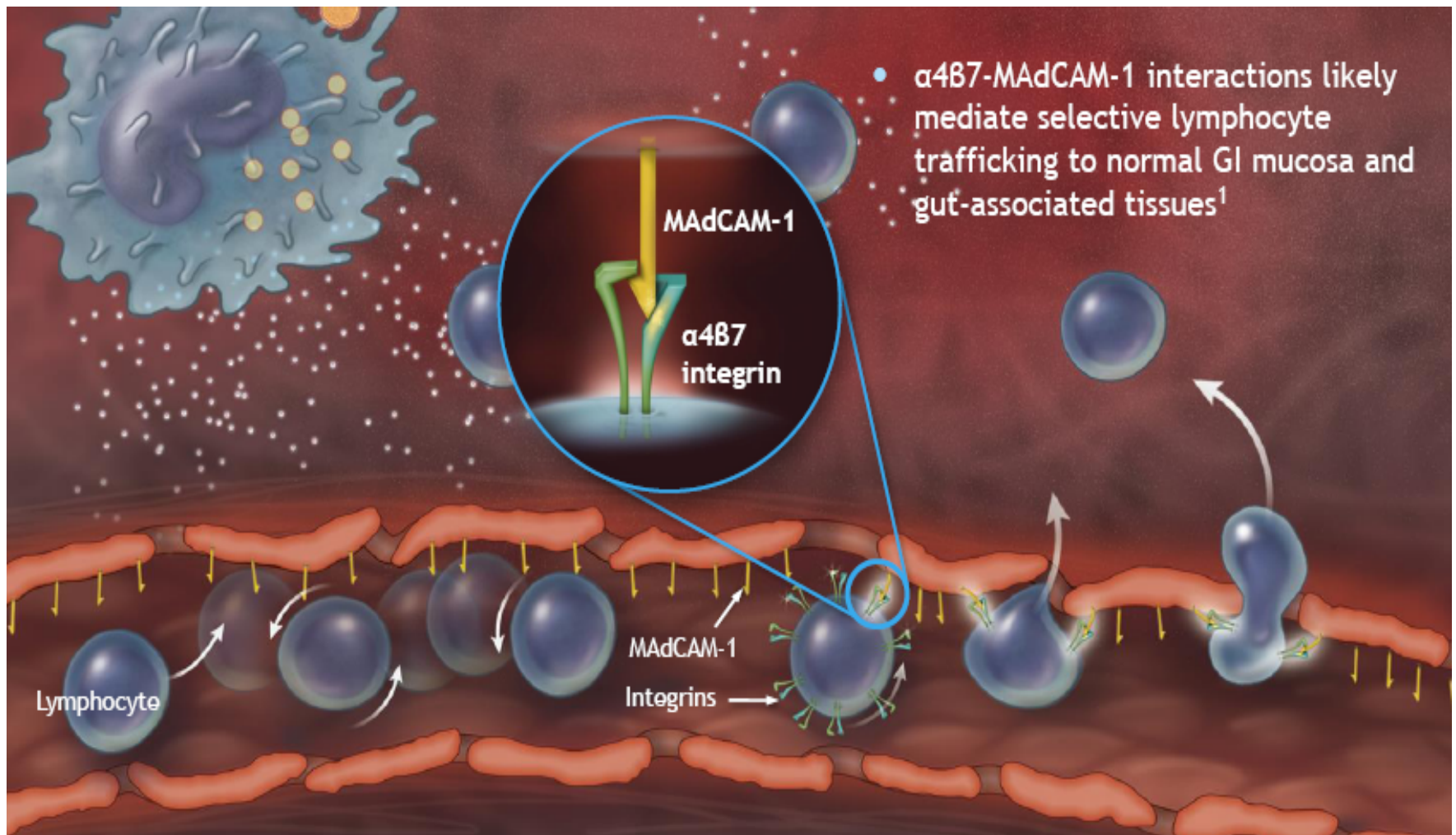
- Η εκλεκτική μετανάστευση λεμφοκυττάρων στο γαστρεντερικό σωλήνα διαμεσολαβείται με τις **α4β7 ετεροδιμερείς ιντεγκρίνες**²
- Τα **α4β7-εκφράζοντα CD4+ λεμφοκύτταρα μνήμης** κυκλοφορούν στο έντερο, όπου αρχίζουν και διατηρούν τη χρόνια φλεγμονή³
- Η α4β7 διαμεσολαβεί στη μετανάστευση ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων στο γαστρεντερικό σωλήνα με τη σύνδεση της στο μόριο προσκόλλησης βλεννογονική αντρεσίνη-1 (**MAdCAM-1**) στα ενδοθηλιακά κύτταρα³
 - Η MAdCAM-1 εκφράζεται κατά προτίμηση στον ιστό του εντέρου^{4,5}
 - Η MAdCAM-1 υπερεκφράζεται σε θέσεις χρόνιας φλεγμονής⁵

MadCAM, mucosal vascular addressin cell adhesion molecule

¹Abbas et al. *Cellular and Molecular Immunology* (7th Ed). Elsevier, Philadelphia 2012.

²Berlin C et al. *Cell* 1993;74:185-195; ³Soler D et al. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;330:864-875

⁴Hesterberg PE et al. *Gastroenterology*. 1996;111:1373-1380; ⁵Briskin M et al. *Am J Pathol*. 1997;151:97-110



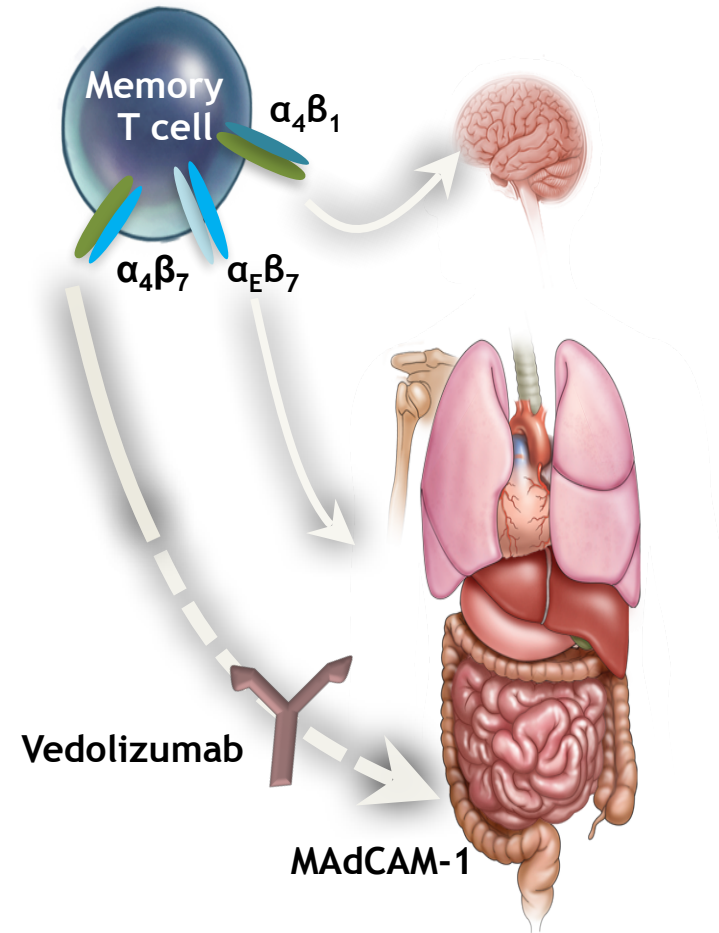
Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας είναι
το κλειδί της ανακάλυψης νέων φαρμάκων



Το Vedolizumab είναι ένας νέος εντεροεκλεκτικός βιολογικός παράγοντας

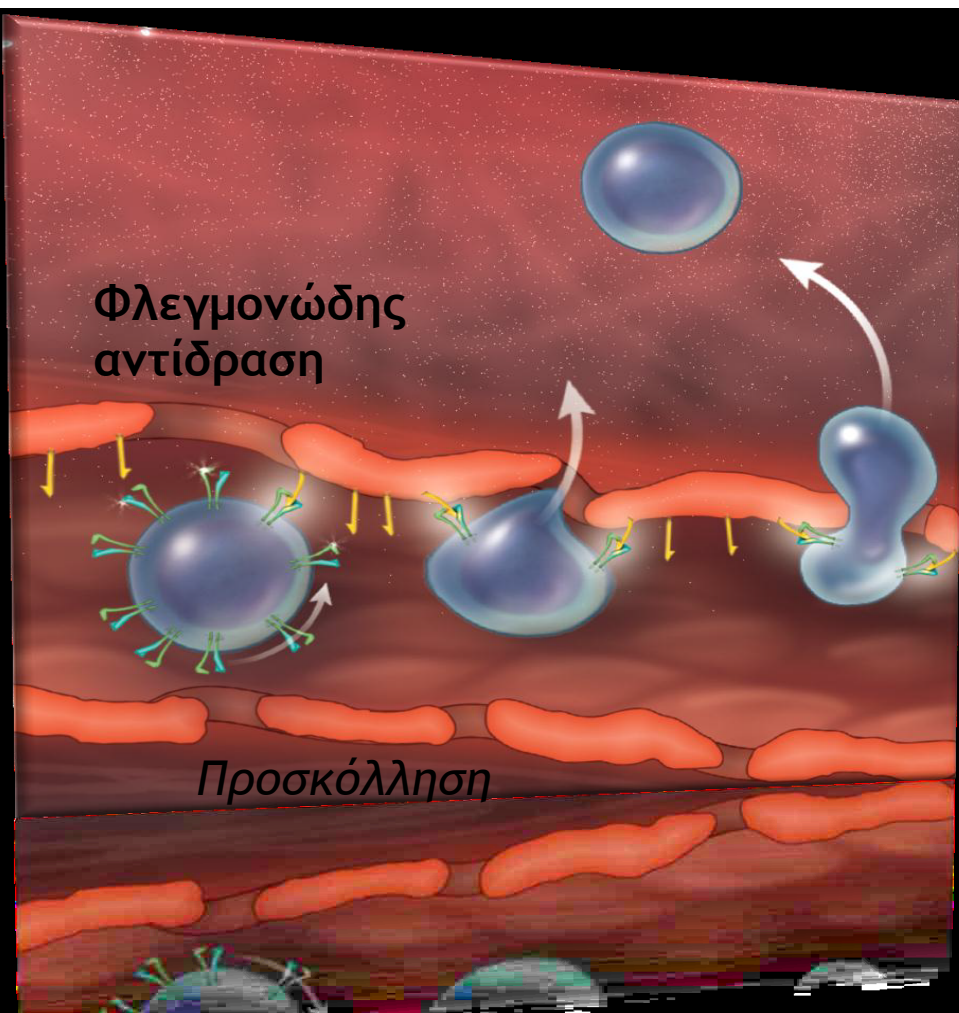
Vedolizumab

- Είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα
- Συνδέεται αποκλειστικά με την $\alpha_4\beta_7$ ιντεγκρίνη
 - Δεν συνδέεται με τις $\alpha_4\beta_1$ ή $\alpha_E\beta_7$ ιντεγκρίνες
- Συνδέεται με μια υποομάδα των CD4+ T-λεμφοκυττάρων που εκφράζουν την ιντεγκρίνη $\alpha_4\beta_7$
- Είναι εκλεκτικός ανταγωνιστής της δράσης της $\alpha_4\beta_7$ ιντεγκρίνης
 - Αναστέλλει την προσκόλληση του MAdCAM-1 και της φιμπρονεκτίνης αλλά όχι του VCAM-1
- Δεν εμποδίζει την ανοσοεπιτήρηση του ΚΝΣ

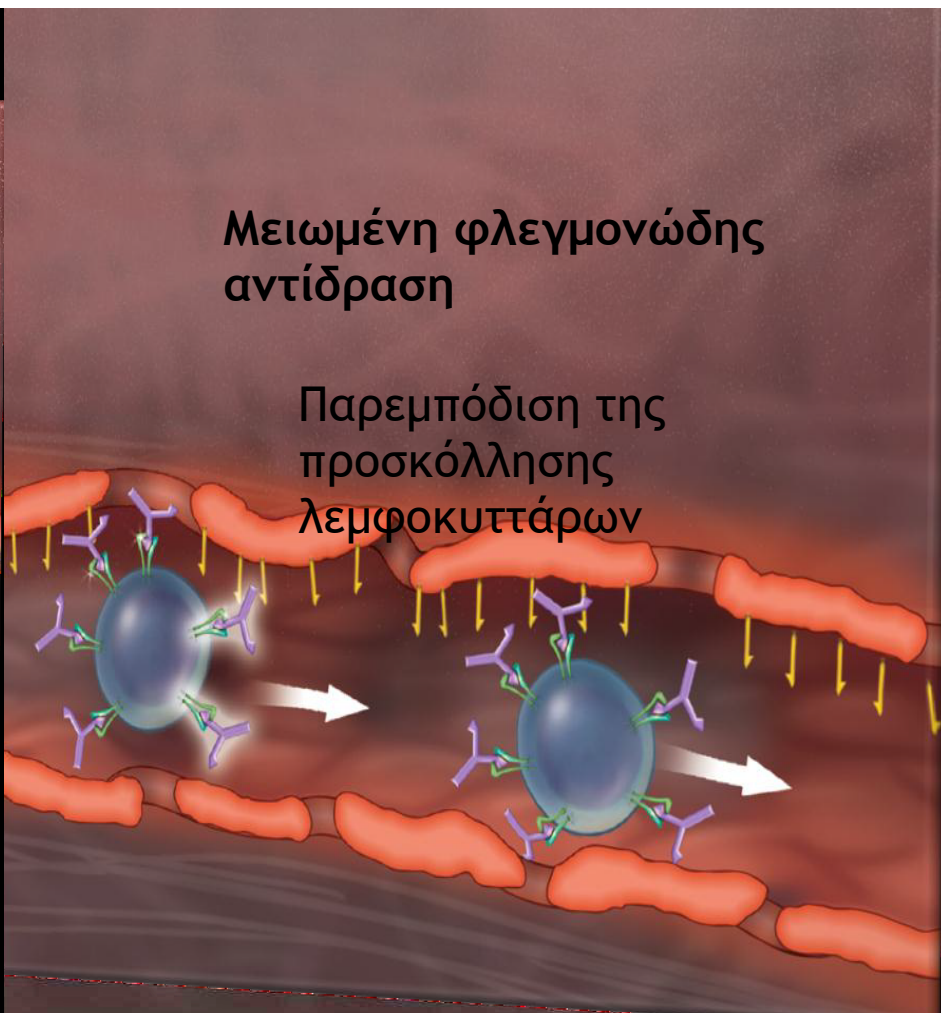


IBD, inflammatory bowel disease, MAdCAM-1, mucosal vascular addressin cell adhesion molecule-1; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1.
Soler D et al. J Pharmacol Exp Ther. 2009; 330: 864-75.

Το Vedolizumab μειώνει τη φλεγμονή εμποδίζοντας τη μετανάστευση λεμφοκυττάρων



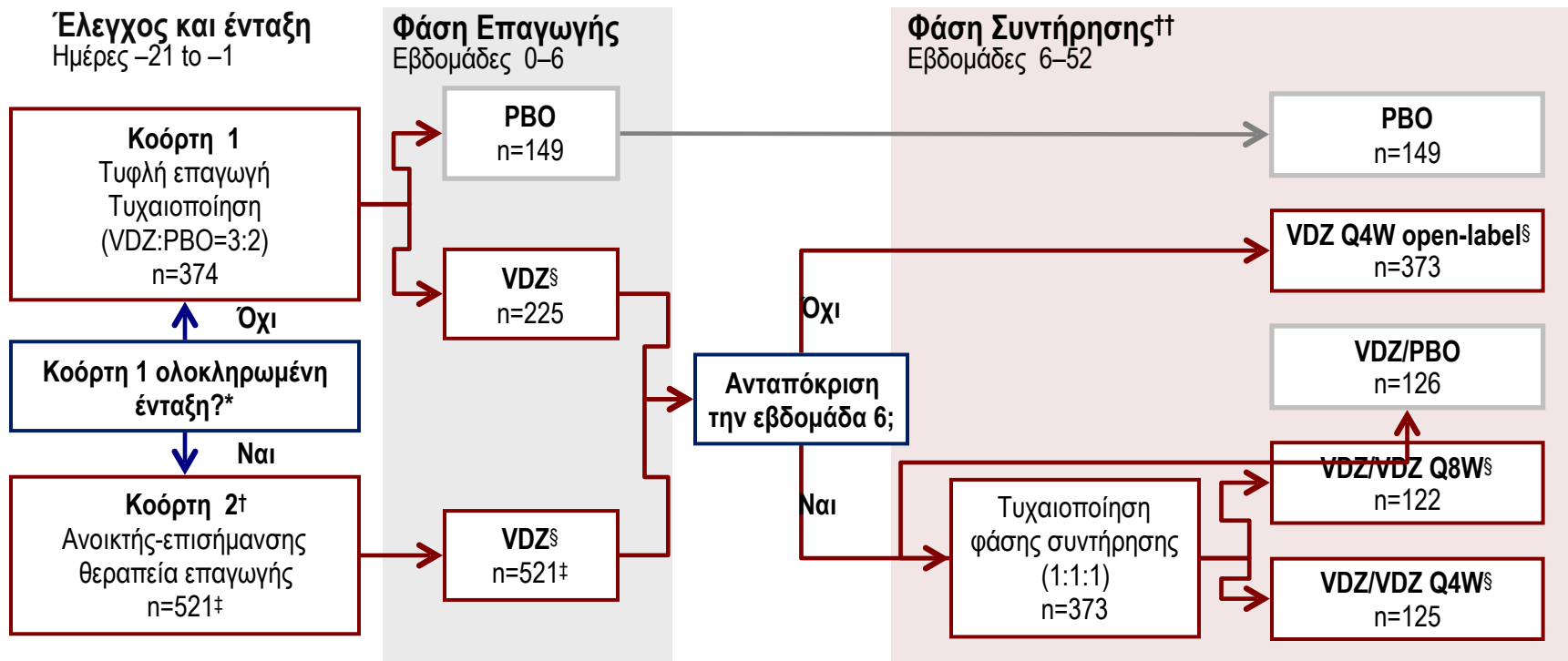
ΙΦΝΕ



ΙΦΝΕ ΜΕ ΒΕΝΤΟΛΙΖΟΥΜΑΒΗ

ΜΕΛΕΤΗ ΦΑΣΗΣ ΙΙΙ. VEDOLIZUMAB ΣΤΗΝ ΕΚ (GEMINI I) ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ

- Τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο, τυφλή, πολυκεντρική μελέτη, σε ασθενείς (895) με μέτρια προς σοβαρή ΕΚ



GEMINI I: VEDOLIZUMAB ΣΤΗΝ ΕΚ ΦΑΣΗ ΕΠΑΓΩΓΗΣ: Χαρακτηριστικά ασθενών στο Baseline

Χαρακτηριστικά ασθενών		Γκρουπ ασθενών	
		PBO (n=149)	VDZ* (n=225)
Ανδρες, n (%)		92 (61.7)	132 (58.7)
Μέση ηλικία, έτη		41.2 ±12.5	40.1 ±13.1
Κauκάσιοι, n (%)		115 (77.2)	183 (81.3)
Σωματικό βάρος (Kg)		72.4 ±17.6	72.4 ±17.1
Ενεργοί καπνιστές, n (%)		11 (7.4)	12 (5.3)
Μέση διάρκεια νόσου ,έτη		7.1 ±7.2	6.1 ±5.1
Mayo Score, μέση τιμή		8.6 ±1.7	8.5 ±1.8
Partial Mayo Score		6.1 ±1.5	6.0 ±1.6
IBDQ score		126 ±34	125 ±35
Μέση τιμή καλπροτεκτίνης κοπράνων, µg/g (διακύμανση)		1006 (333-2943)	1112 (449-2931)
Εντόπιση νόσου, n (%):	Ορθό & σιγμοειδές	22 (14.8)	25 (11.1)
	Αριστερό κόλον	59 (39.6)	92 (40.9)
	Εγγύτερα της σπληνικής	18 (12.1)	25 (11.1)
	Πανκολίτις	50 (33.6)	83 (36.9)

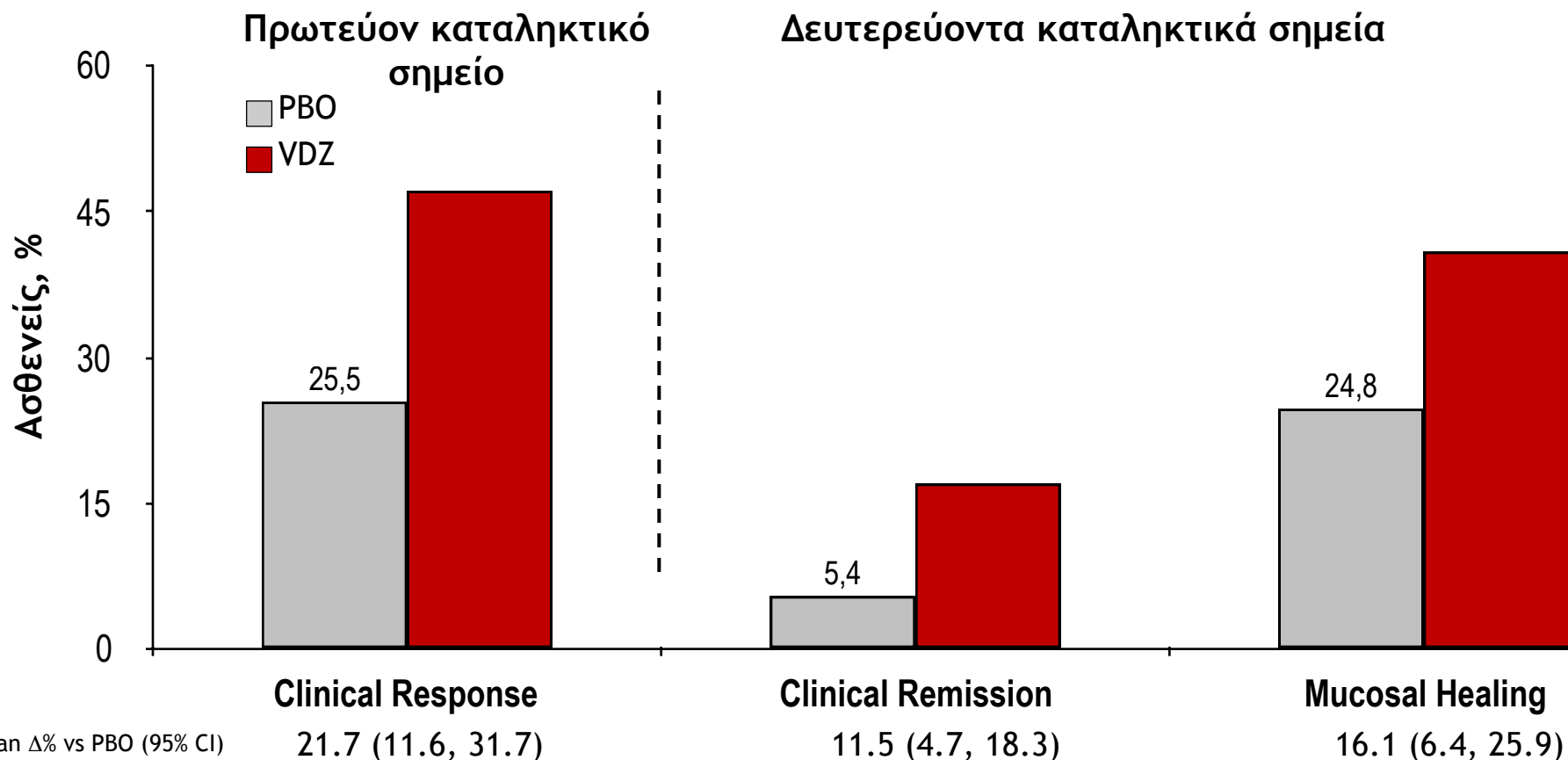
*Intent-to-treat πληθυσμός: συμπεριέλαβε ασθενείς της Κοόρτης 1 που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν φάρμακο της μελέτης στη φάση επαγωγής
IBDQ, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; PBO, placebo; VDZ, vedolizumab. Feagan BG et al. N Engl J Med 2013; 369:699-710.

GEMINI I: VEDOLIZUMAB ΣΤΗΝ ΕΚ ΦΑΣΗ ΕΠΑΓΩΓΗΣ: Χαρακτηριστικά ασθενών στο Baseline

Χαρακτηριστικά ασθενών	Γκρουπ ασθενών	
	PBO (n=149)	VDZ (n=225)
Με ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών, no. (%)	58 (38.9)	79 (35.1)
Με ταυτόχρονη χρήση ανοσοκατασταλτικών, no. (%)	18 (12.1)	28 (12.4)
Με κορτικοστεροειδή και ανοσοκατασταλτικά, no. (%)	26 (17.4)	47 (20.9)
Χωρίς κορτικοστεροειδή ή ανοσοκατασταλτικά, no. (%)	47 (31.5)	71 (31.6)
Διάμεση δόση πρεδνιζόνης – ισοδύναμο, mg (διακύμανση)	20.0 (10.0-30.0)	20.0 (10.0-25.0)
Με προηγούμενη αντι-TNFα χρήση, no. (%)	73 (49.0)	95 (42.2)
Με προηγούμενη αντι-TNFα αποτυχία, no. (%), ≥1 αποτυχία	63 (42.3)	82 (36.4)
Συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης, g/L	123.7 ±19.6	125.2 ±19.6
Αριθμός λευκοκυττάρων, x 10 ⁹ /L	8.7 ±3.3	8.2 ±3.1

GEMINI I: VEDOLIZUMAB ΣΤΗΝ ΕΚ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΙΣ 6 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ

ITT πληθυσμός επαγωγής



ITT, intention-to-treat; PBO, placebo; VDZ, vedolizumab

*Συμπεριέλαβε ασθενείς της Κοόρτης 1 που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν φάρμακο της μελέτης στη φάση επαγωγής

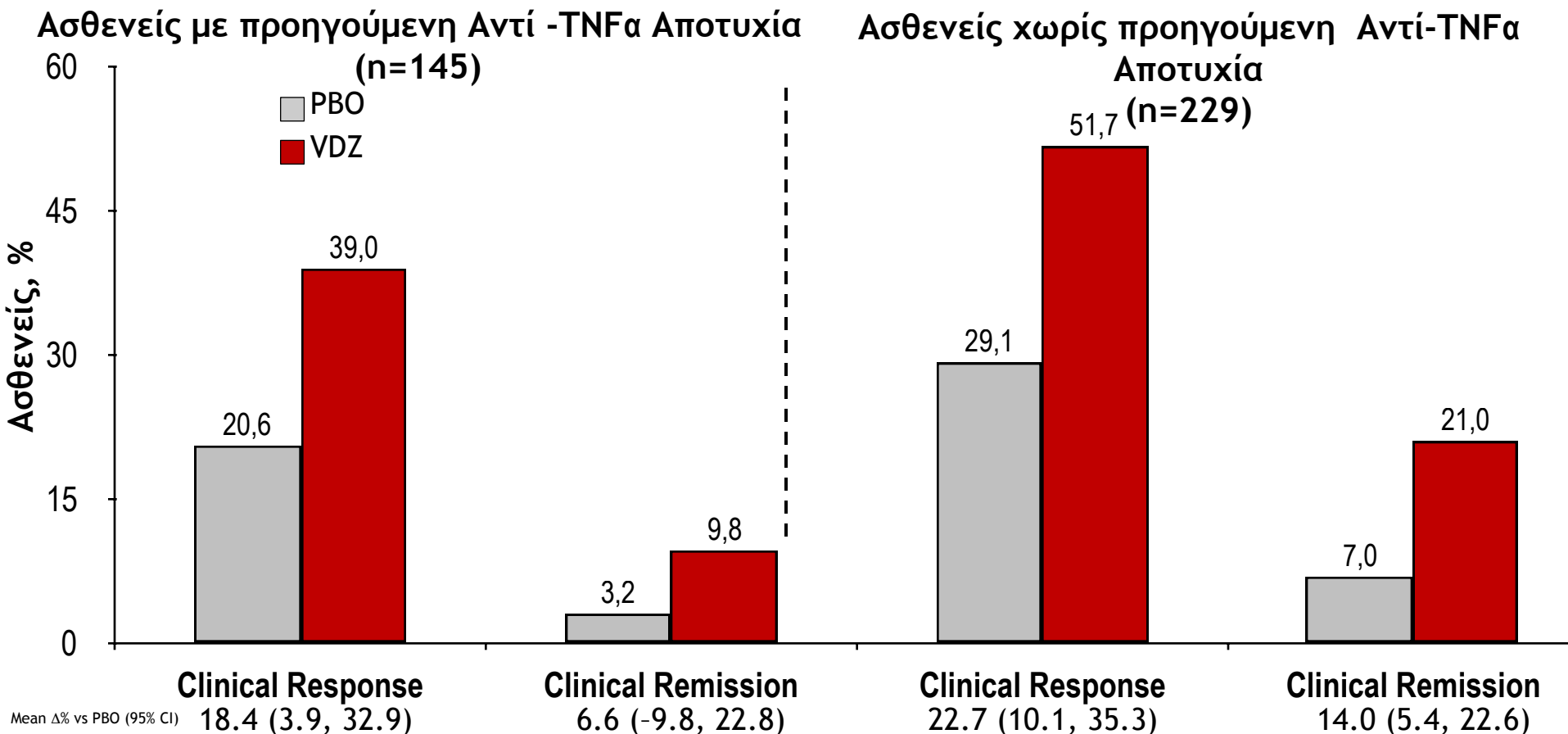
†P<0.01 vs placebo

Rutgeerts P et al. Vedolizumab induction therapy for ulcerative colitis: results of GEMINI I, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase 3 trial. Presented at: United European Gastroenterology Week 20th Annual Meeting; October 20-24, 2012; Amsterdam, The Netherlands

GEMINI I: VEDOLIZUMAB ΣΤΗΝ ΕΚ

Κλινική Ανταπόκριση και Ύφεση στις 6 εβδομάδες σε Ασθενείς με και χωρίς προηγούμενη Αντί-TNF Αποτυχία

ITT πληθυσμός επαγωγής *

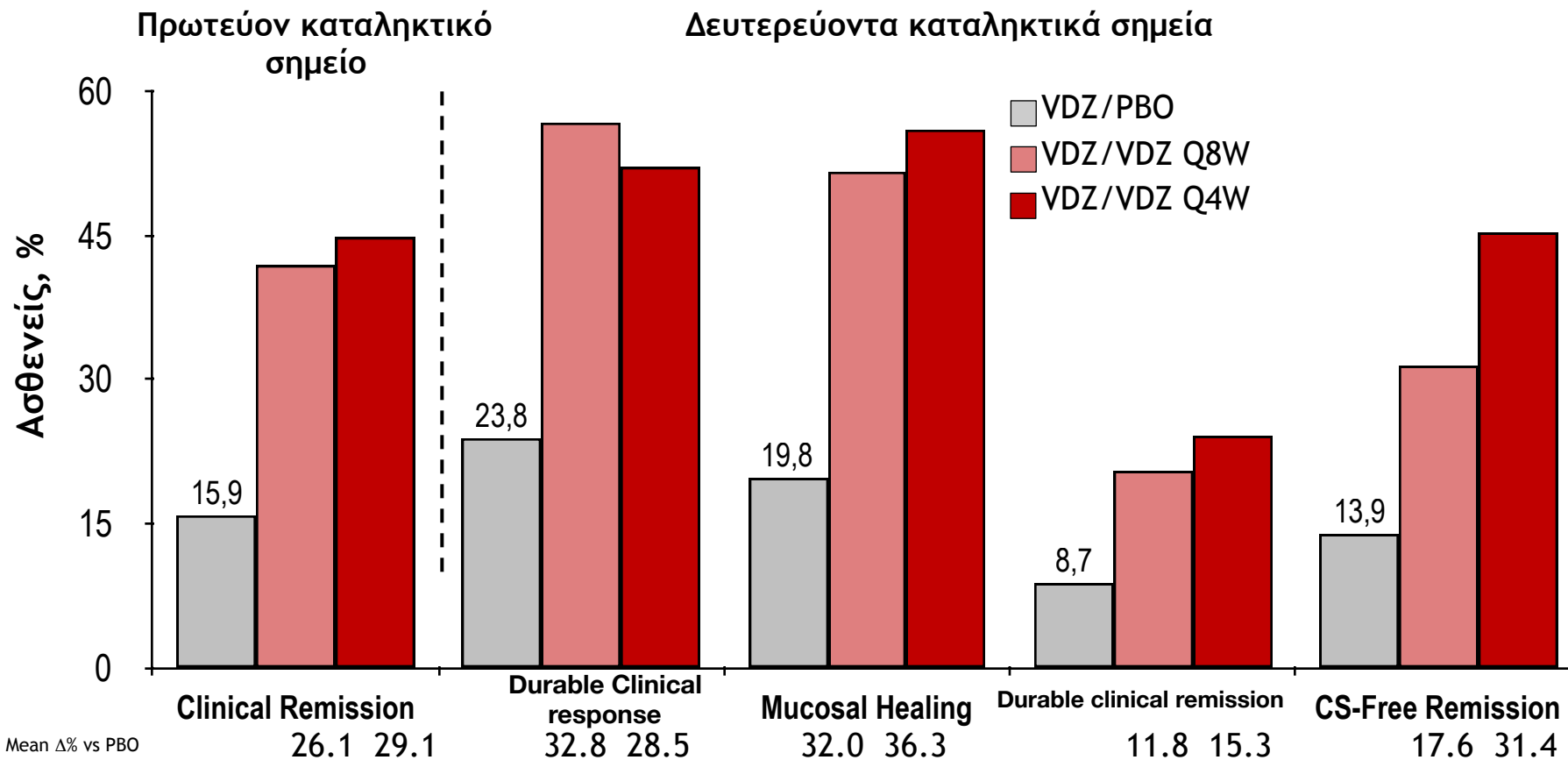


ITT, intention-to-treat; PBO, placebo; TNF, tumor necrosis factor; VDZ, vedolizumab

*Συμπεριέλαβε ασθενείς της Κοόρτης 1 που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν φάρμακο της μελέτης στη φάση επαγωγής
Rutgeerts P et al. Vedolizumab induction therapy for ulcerative colitis: results of GEMINI I, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase 3 trial. Presented at: United European Gastroenterology Week 20th Annual Meeting; October 20-24, 2012; Amsterdam, The Netherlands

GEMINI I: VEDOLIZUMAB ΣΤΗΝ ΕΚ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΙΣ 52 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ

ITT πληθυσμός συντήρησης*



CS, κορτικοστεροειδή; ITT, intention-to-treat; PBO, placebo; VDZ, vedolizumab

*Συμπεριέλαβε τους ανταποκριθέντες της φάσης επαγωγής

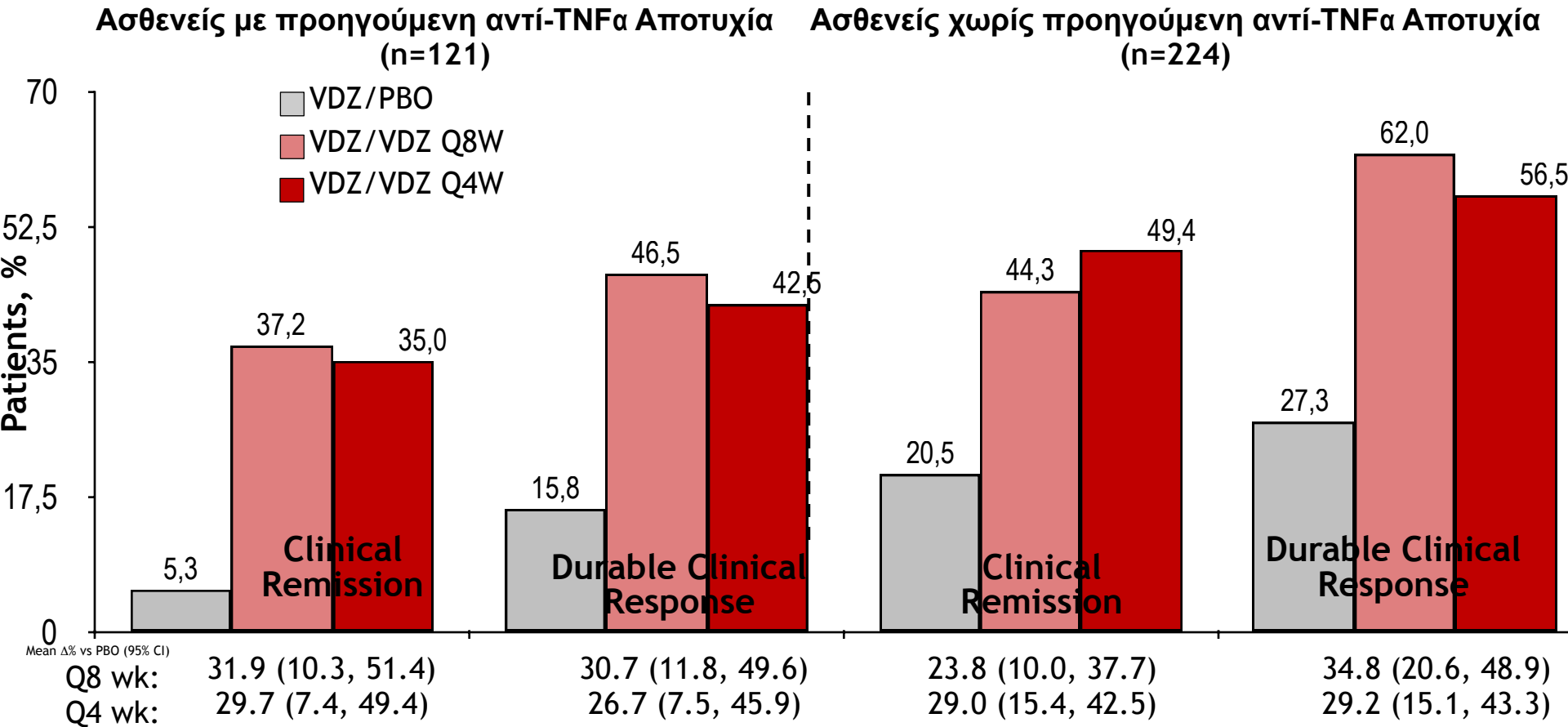
†P<0.01 vs placebo; #P<0.05 vs placebo

Rutgeerts P et al. Vedolizumab maintenance therapy for ulcerative colitis: results of GEMINI I, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase 3 trial. Presented at: United European Gastroenterology Week 20th Annual Meeting; October 20-24, 2012; Amsterdam, The Netherlands

GEMINI I: VEDOLIZUMAB ΣΤΗΝ ΕΚ

Κλινική Ύφεση, Διατηρήσιμη Κλινική Ανταπόκριση στις 52 εβδομάδες σε Ασθενείς με και χωρίς προηγούμενη Αντί-TNF Αποτυχία

ITT πληθυσμός συντήρησης *



ITT, intention-to-treat; PBO, placebo; TNF, tumor necrosis factor

*Συμπεριέλαβε τους ανταποκριθέντες της φάσης επαγωγής

Rutgeerts P et al. Vedolizumab maintenance therapy for ulcerative colitis: results of GEMINI I, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase 3 trial. Presented at: United European Gastroenterology Week 20th Annual Meeting; October 20-24, 2012; Amsterdam, The Netherlands

GEMINI I: VEDOLIZUMAB ΣΤΗΝ ΕΚ

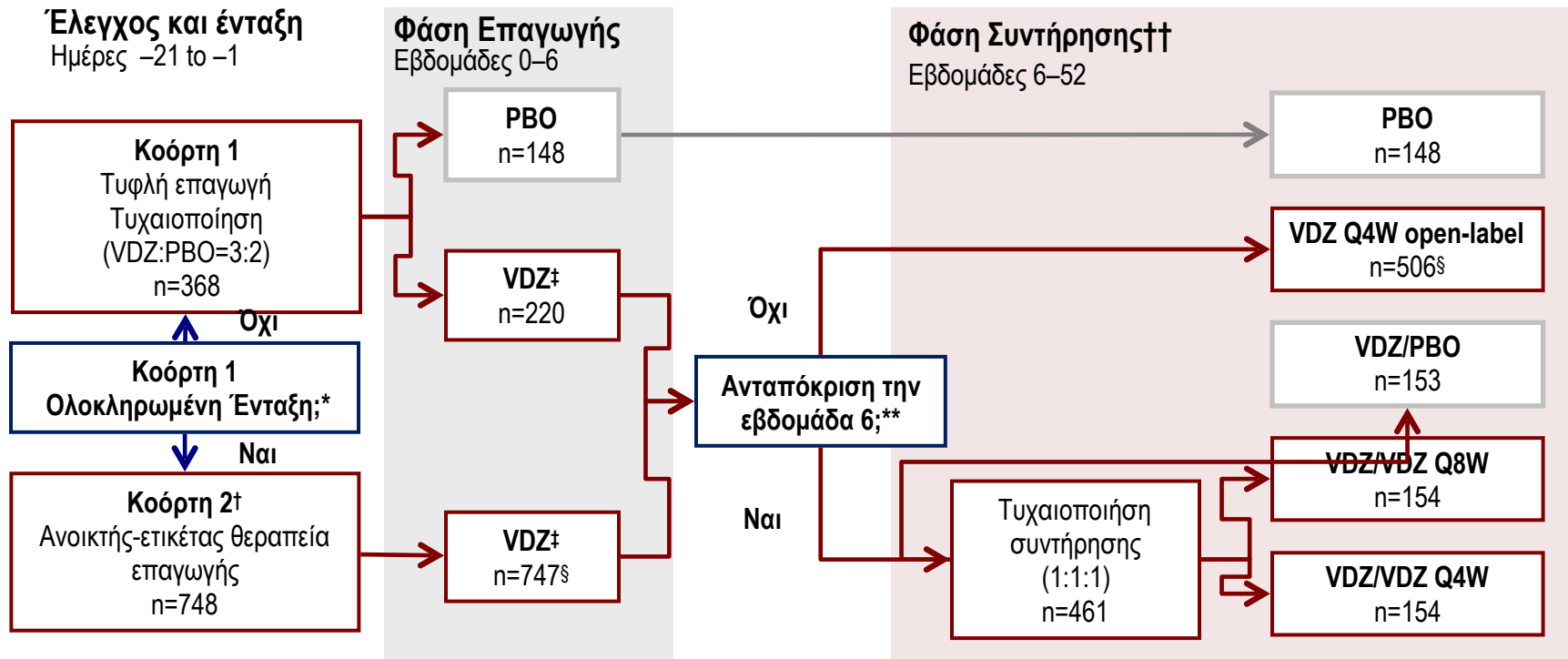
Κύρια αποτελέσματα ασφαλείας, φάσης συντήρησης

- Πληθυσμός ασφαλείας

Επίπτωση, n (%)	PBO (n=275)	VDZ (n=620)
Κάθε ΑΕ	220 (80)	497 (80)
Σοβαρή ΑΕ	37 (13.5)	77 (12.4)
Συχνές ΑΕ σε ≥5%		
Έξαρση ΕΚ	58 (21.1)	97 (16)
Κεφαλαλγία	28 (10.2)	80 (12.9)
Ρινοφαρυγγίτιδα	26 (9.5)	80 (12.9)
Αρθραλγία	25 (9.1)	56 (9.0)
Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού	21 (7.6)	52 (8.4)
Ναυτία	19 (6.9)	38 (6.1)
Βήχας	13 (4.7)	36 (5.8)
Αναιμία	16 (5.8)	35 (5.6)
Κοιλιακό άλγος	10 (3.6)	35 (5.6)
Κόπωση	10 (3.6)	33 (5.3)
Γρίπη	6 (2)	30 (5)
Λοιμώξεις	155 (56)	371 (60)
Σοβαρές λοιμώξεις	8 (2.9)	12 (1.9)
Κακοήθη νεοπλάσματα	3 (1.1)	1 (0.2)

ΜΕΛΕΤΗ ΦΑΣΗΣ III. VEDOLIZUMAB ΣΤΗ NC (GEMINI II) ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ

- Τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο, τυφλή, πολυκεντρική μελέτη επαγωγής και συντήρησης σε ασθενείς (N=1115) με μέτρια ως σοβαρή NC



GEMINI II: VEDOLIZUMAB ΣΤΗ NC

ΦΑΣΗ ΕΠΑΓΩΓΗΣ: Χαρακτηριστικά ασθενών στο baseline

Χαρακτηριστικά ασθενών		PBO (n=148)	VDZ (n=220)
Άνδρες, n (%)		69 (46.6)	105 (47.7)
Μέση ηλικία, έτη		38.6 ±13.2	36.3 ±11.6
Καυκάσιοι, n (%)		124 (83.8)	182 (82.7)
Σωματικό βάρος, Kg		68.7 ±18.9	67.1 ±19.1
Ενεργοί καπνιστές, n (%)		34 (23.0)	54 (24.5)
Μέση διάρκεια της ασθένειας, έτη		8.2 ±7.8	9.2 ±8.2
Μέσο CDAI σκορ,		325 ±78	327 ±71
Μέση τιμή CRP, mg/L		13.7	15.3
Μέση τιμή καλπροτεκτίνης κοπράνων, µg/g		653	852
Εντόπιση νόσου, n (%)	Ειλεός	21 (14.2)	37 (16.8)
	Κόλον	43 (29.1)	62 (28.2)
	Ειλεός και κόλον	84 (56.8)	121 (55.0)
Συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης, g/L		124.7 ±18.6	121.6 ±18.4
Αριθμός λευκοκυττάρων		8.8 ±3.0	9.0 ±3.3

CDAI, Crohn's Disease Activity Index; CRP, C-reactive protein; PBO, placebo; VDZ, vedolizumab

GEMINI II: VEDOLIZUMAB ΣΤΗ NC

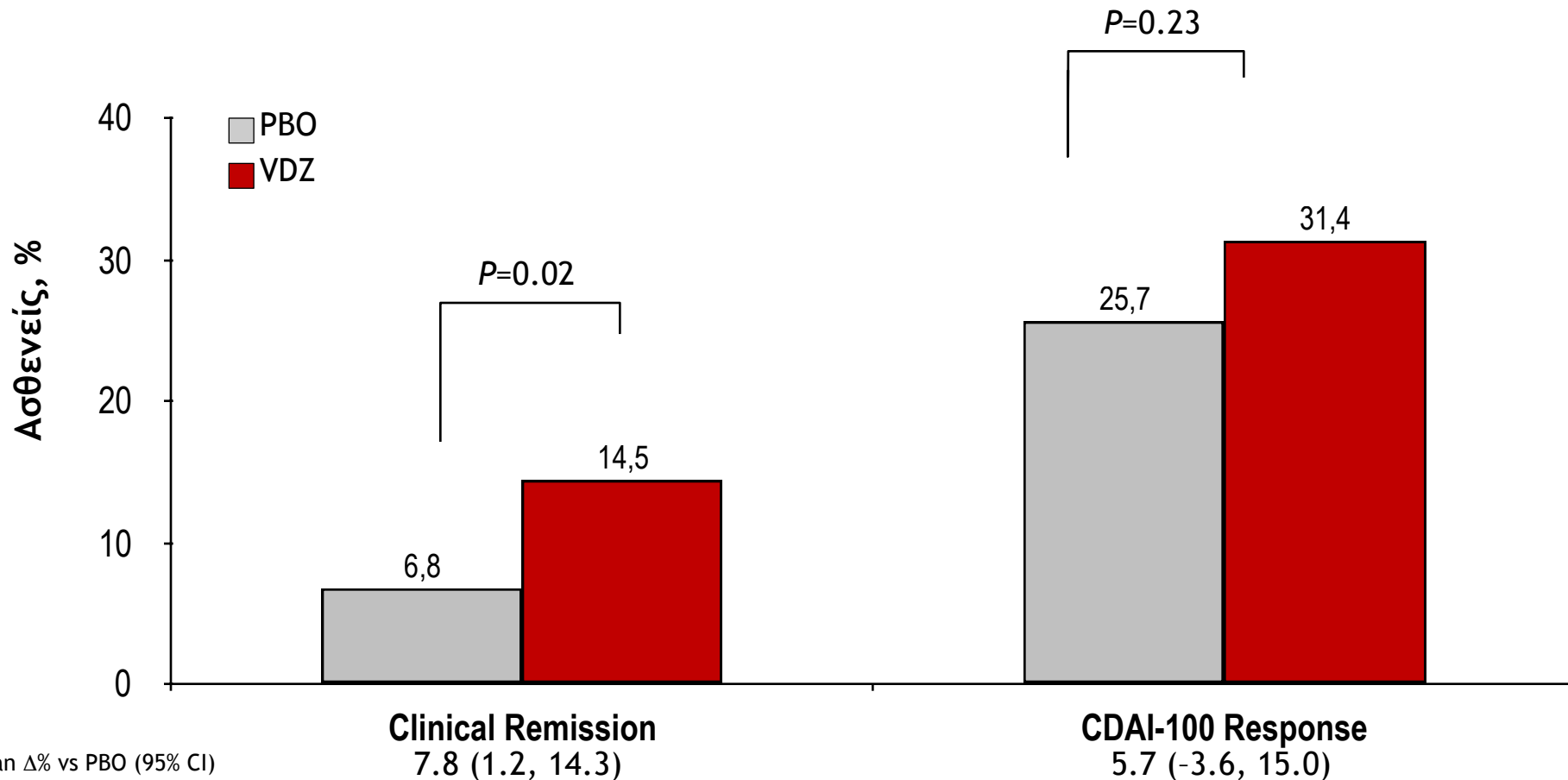
ΦΑΣΗ ΕΠΑΓΩΓΗΣ: Χαρακτηριστικά ασθενών στο baseline

Χαρακτηριστικά ασθενών		PBO (n=148)	VDZ (n=220)
Με ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών, no. (%)		45 (30.4)	67 (30.5)
Με ταυτόχρονη χρήση ανοσοκατασταλτικών, no. (%)		25 (16.9)	37 (16.8)
Με κορτικοστεροειδή και ανοσοκατασταλτικά, no. (%)		26 (17.6)	38 (17.3)
Χωρίς κορτικοστεροειδή ή ανοσοκατασταλτικά, no. (%)		52 (35.1)	78 (35.5)
Μέση δόση πρεδνιζόνης – ισοδύναμο, mg (διακύμανση)		20.0 (10.0-30.0)	20.0 (10.0-20.0)
Με προηγούμενη αντι-TNF α χρήση, n (%)		72 (48.6)	111 (50.5)
Με προηγούμενη αντι-TNF α αποτυχία, n (%)	≥1 TNF α ανταγωνιστή	70/148 (47.3)	105/220 (47.7)
	Ανεπαρκής ανταπόκριση	41/70 (58.6)	56/105 (53.3)
	Απώλεια ανταπόκρισης	22/70 (31.4)	40/105 (38.1)
	Μη αποδεκτές ΑΕ	7/70 (10.0)	9/105 (8.6)
	≥2 TNF α ανταγωνιστές	42/148 (28.4)	56/220 (25.5)
Με προηγούμενη εγχείρηση για NC, n (%)		54 (36.5)	98 (44.5)
Ιστορικό συριγγοποιού νόσου, n (%)		56 (37.8)	90 (40.9)
Ασθενείς με ενεργά συρίγγια, n (%)		23 (15.5)	38 (17.3)

GEMINI II: VEDOLIZUMAB ΣΤΗ NC

Κλινική Ύφεση και CDAI-100 Ανταπόκριση στις 6 εβδομάδες

ITT πληθυσμός επαγωγής *



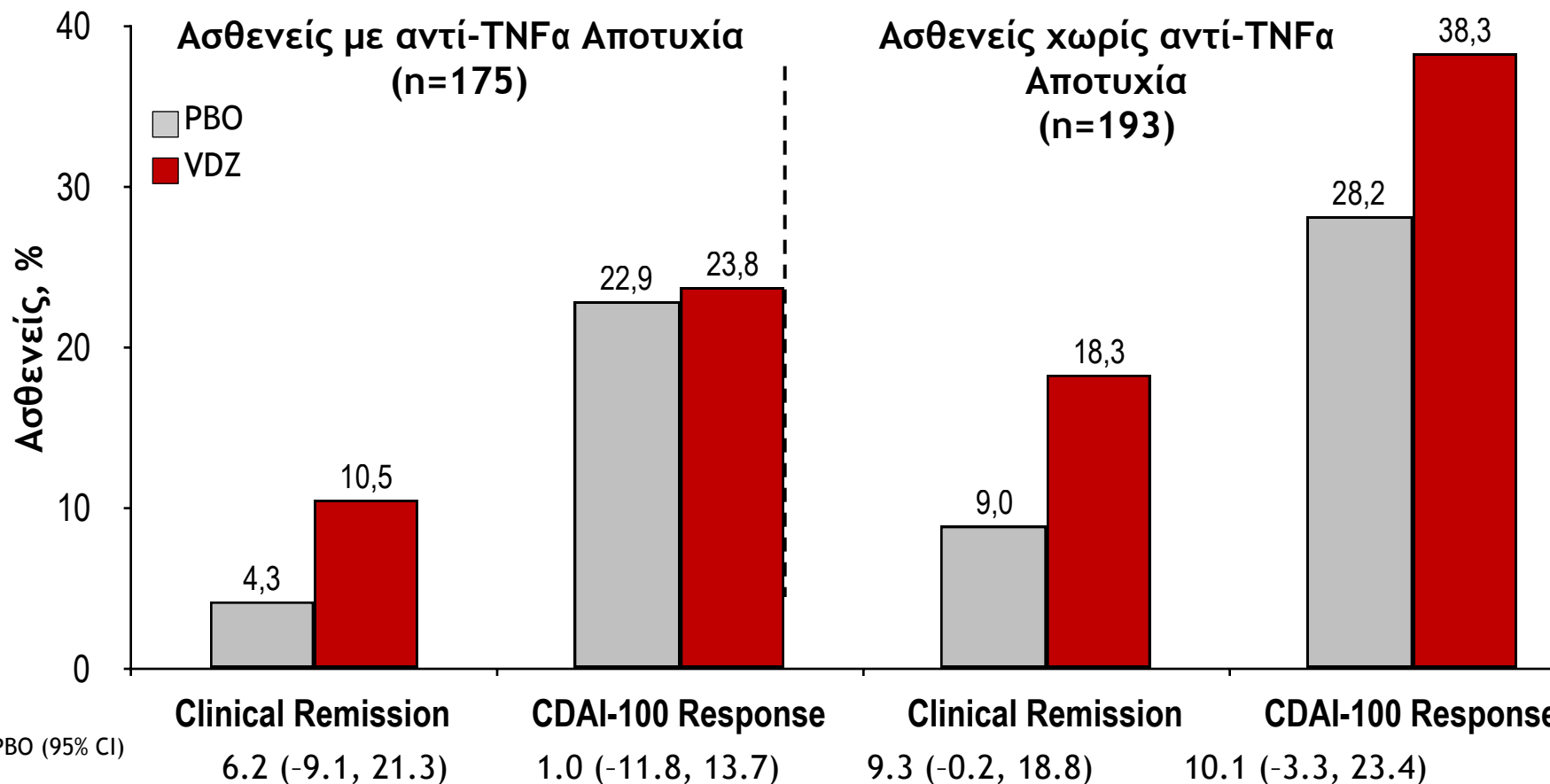
CDAI, Crohn's Disease Activity Index; ITT, intention-to-treat; PBO, placebo; VDZ, vedolizumab

*Συμπεριέλαβε ασθενείς της Κοόρτης 1 που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν φάρμακο της μελέτης στη φάση επαγωγής
Sands BE et al. Vedolizumab induction therapy for Crohn's disease: results of GEMINI II, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase 3 trial. Presented at: United European Gastroenterology Week 20th Annual Meeting; October 20-24, 2012; Amsterdam, The Netherlands

GEMINI II: VEDOLIZUMAB ΣΤΗ NC

Κλινική Ύφεση και CDAI-100 Ανταπόκριση στις 6 εβδομάδες

σε ασθενείς με και χωρίς προηγούμενη Αντί-TNF Αποτυχία
ITT πληθυσμός επαγωγής *

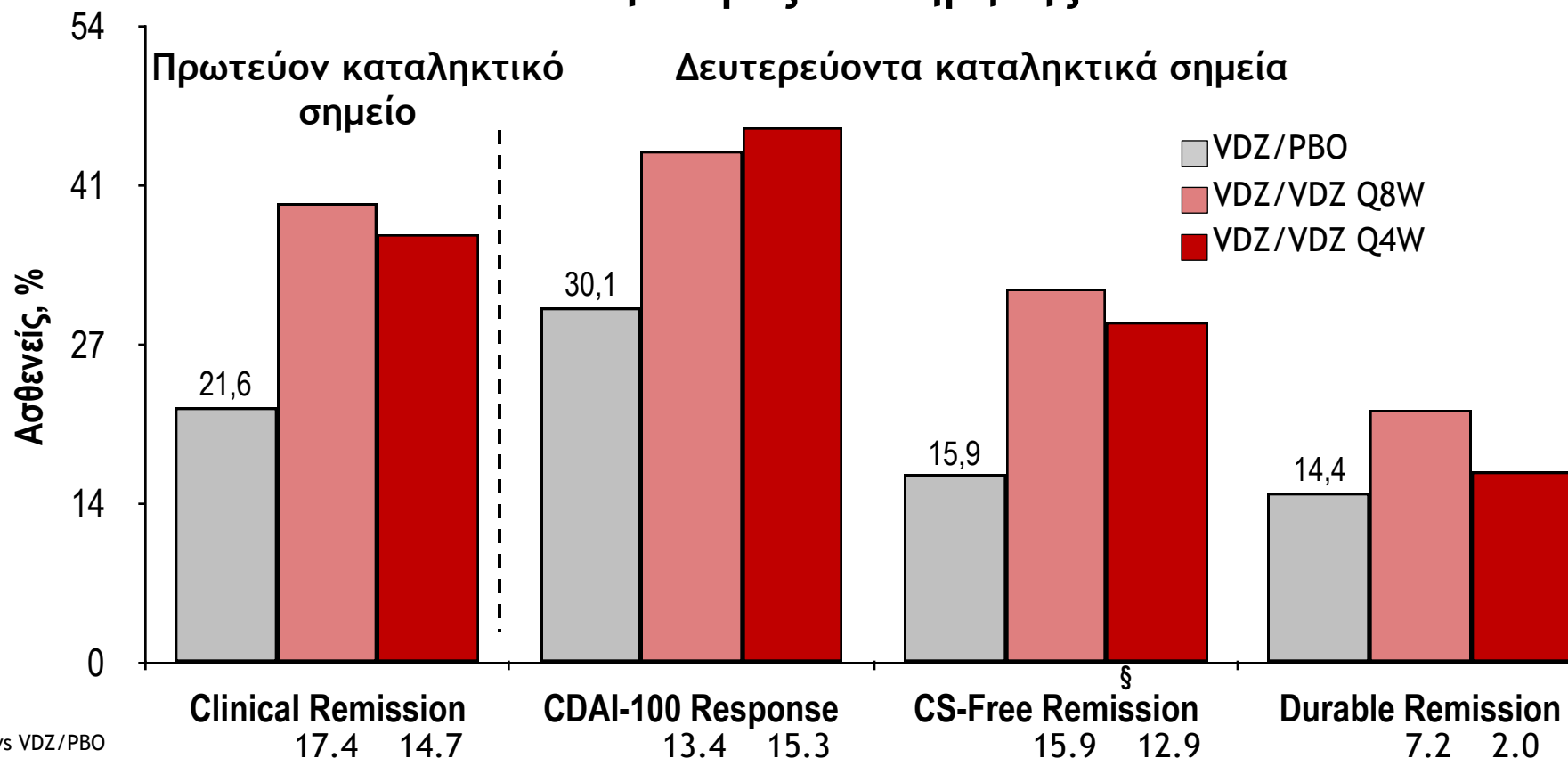


CDAI, Crohn's Disease Activity Index; ITT, intention-to-treat; PBO, placebo; TNF, tumor necrosis factor; VDZ, vedolizumab

*Συμπεριέλαβε ασθενείς της Κοόρτης 1 που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν φάρμακο της μελέτης στη φάση επαγωγής
Sands BE et al. Vedolizumab induction therapy for Crohn's disease: results of GEMINI II, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase 3 trial. Presented at: United European Gastroenterology Week 20th Annual Meeting; October 20-24, 2012; Amsterdam, The Netherlands

GEMINI II: VEDOLIZUMAB ΣΤΗ ΝC ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΙΣ 52 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ

ITT πληθυσμός συντήρησης *



CDAI, Crohn's Disease Activity Index; CS, corticosteroid; ITT, intention-to-treat; PBO, placebo; VDZ, vedolizumab

*Συμπεριέλαβε τους ανταποκριθέντες της φάσης επαγωγής

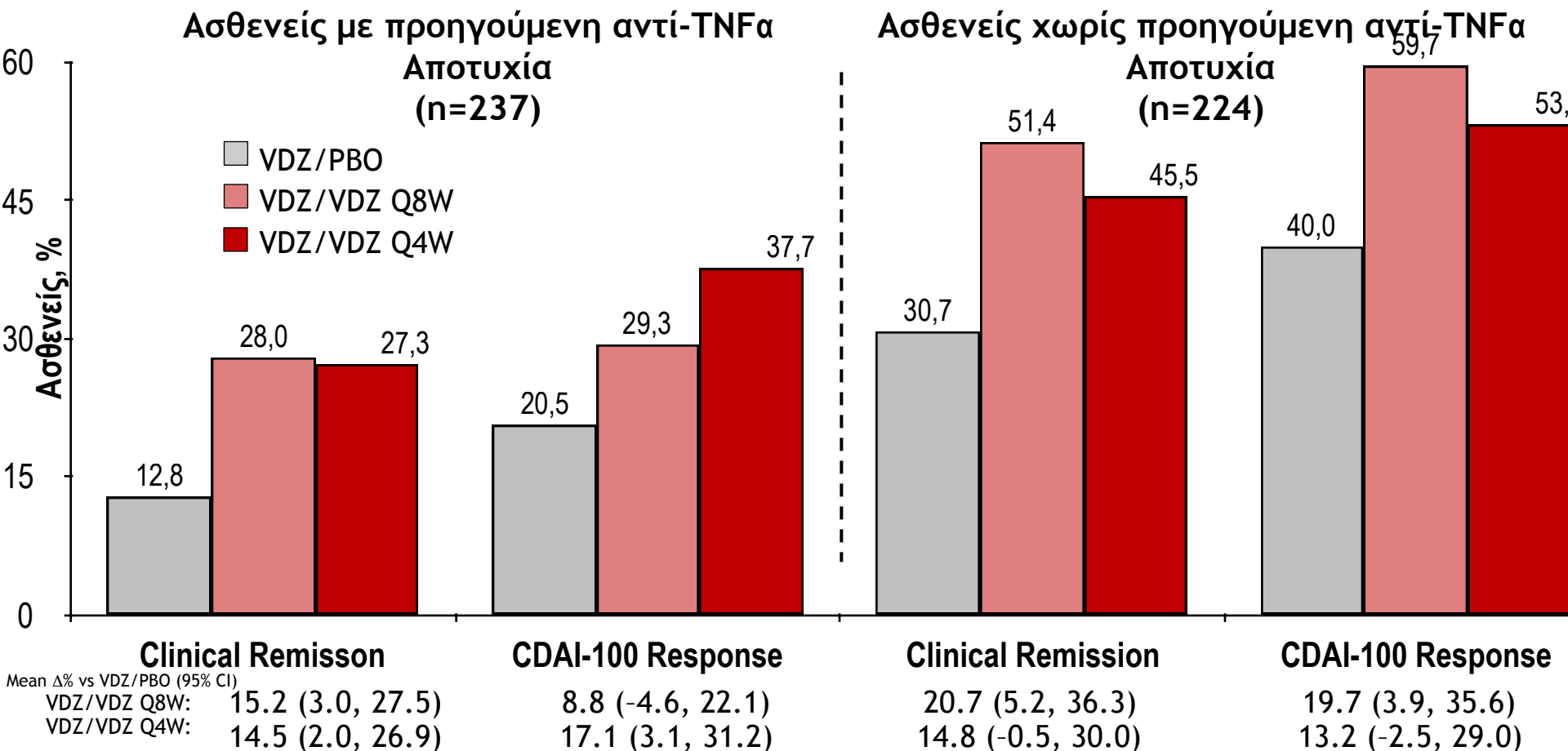
†P<0.01 vs placebo; ‡P<0.05 vs placebo; §CS tapering began in responders at 6 weeks; for others, as soon as a clinical response was achieved

Colombel JF et al. Vedolizumab maintenance therapy for Crohn's disease: results of GEMINI II, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase 3 trial. Presented at: United European Gastroenterology Week 20th Annual Meeting; October 20-24, 2012; Amsterdam, The Netherlands

GEMINI II: VEDOLIZUMAB ΣΤΗ NC

Κλινική Ύφεση και CDAI-100 Ανταπόκριση στις 52εβδομάδες σε ασθενείς με και χωρίς προηγούμενη Αντί-TNF Αποτυχία

ITT πληθυσμός συντήρησης *



CDAI, Crohn's Disease Activity Index; ITT, intention-to-treat; PBO, placebo; VDZ, vedolizumab

*Συμπεριέλαβε τους ανταποκριθέντες της φάσης επαγωγής

Colombel JF et al. Vedolizumab maintenance therapy for Crohn's disease: results of GEMINI II, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase 3 trial. Presented at: United European Gastroenterology Week 20th Annual Meeting; October 20-24, 2012; Amsterdam, The Netherlands

GEMINI II: VEDOLIZUMAB ΣΤΗ NC
Φάση συντήρησης: Ανεπιθύμητες ενέργειες

• Πληθυσμός ασφάλειας

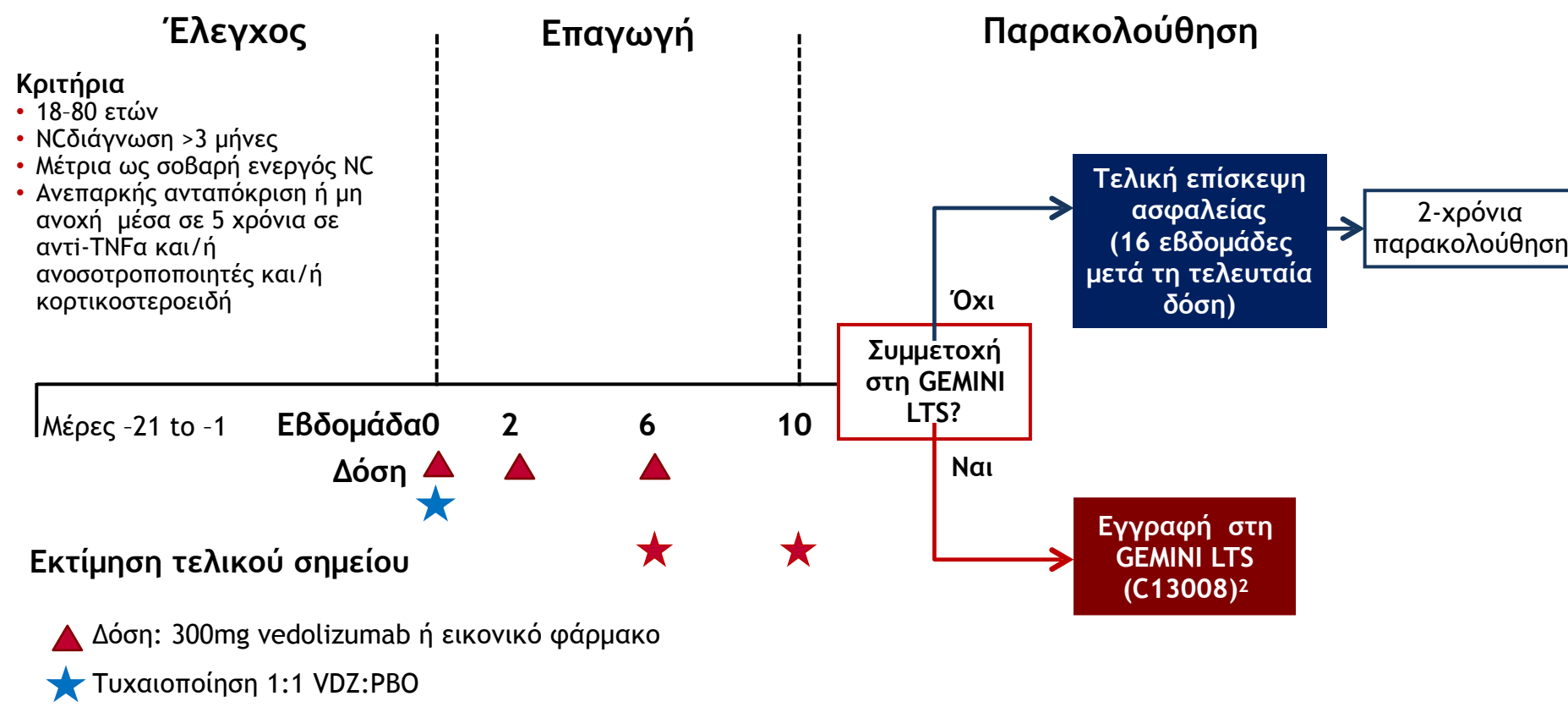
Επίπτωση	PBO (n=301)	VDZ (n=814)
Οποιαδήποτε ΑΕ, %	82	87
ΑΕ σε ≥5% των ασθενών, n (%)		
Έξαρση CD	65 (22)	164 (20)
Αρθραλγία	40 (13)	110 (14)
Πυρεξία	40 (13)	103 (13)
Ρινοφαρρυγγίτιδα	24 (8)	100 (12)
Πονοκέφαλος	47 (16)	97 (12)
Ναυτία	30 (10)	90 (11)
Κοιλιακό άλγος	39 (13)	79 (10)
Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού	17 (6)	54 (7)
Κόπωση	14 (5)	53 (7)
Εμετός	23 (8)	49 (6)
Οσφυαλγία	12 (4)	38 (5)
Οποιαδήποτε σοβαρή ΑΕ, n (%)	46 (15)	199 (24)
Οποιαδήποτε σοβαρή λοίμωξη, n (%)	9 (3)	45 (6)

PBO, placebo; VDZ, vedolizumab

Colombel JF et al. Vedolizumab maintenance therapy for Crohn's disease: results of GEMINI II, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase 3 trial. Presented at: United European Gastroenterology Week 20th Annual Meeting; October 20-24, 2012; Amsterdam, The Netherlands

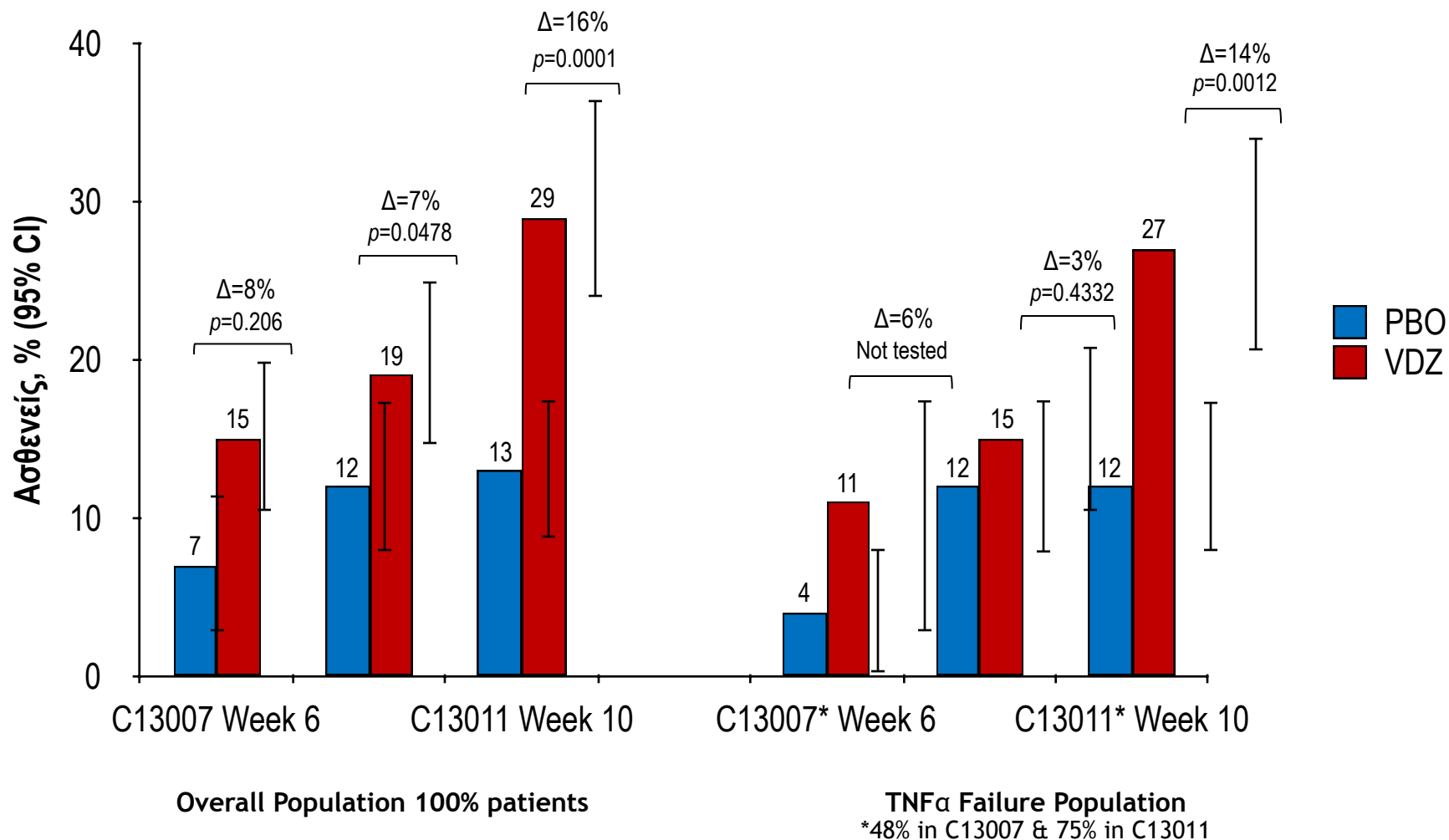
GEMINI III: VEDOLIZUMAB ΣΤΗ ΝΚ ΜΕ ΑΝΤΙ-TNFα ΑΠΟΤΥΧΙΑ

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ¹



CD, Crohn's Disease; LTS, long term safety study; PBO, placebo; TNF, tumour necrosis factor; VDZ, vedolizumab
Derived from: 1. Sands B, *et al.* J Crohns Colitis. 2013;7(suppl 1):S5-S6; 2. GEMINI III study no. NCT01224171 available at www.clinicaltrials.gov

GEMINI II & III: Κλινική Ύφεση στη NC την εβδομάδα 6 στη GEMINI II και τις εβδομάδες 6 & 10 στη GEMINI III¹



CI, confidence interval; PBO, placebo; TNF, tumour necrosis factor; VDZ, vedolizumab

1. Sands B, *et al.* European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), Congress 2013. Abstract 11.

Συμπεράσματα

- ΙΦΝΕ:Αυξανόμενος επιπολασμός
- Σημαντική επίπτωση στην υγεία των ασθενών
- Σημαντική επίπτωση στα οικονομικά της υγείας
- Πολλαπλοί και πολύπλοκοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Συμπεράσματα

- Vedolizumab: νέος βιολογικός παράγοντας, anti α4β7
- Ασφαλής και αποτελεσματικός σε ΕΚ, ΝΚ