



«Διαχείριση Αυτοάνοσων νοσημάτων το 2020. Τι αλλάζει;» Ελκώδης κολίτιδα

Εύη Ζαμπέλη
Γαστρεντερολόγος

Δήλωση Σύγκρουσης Συμφερόντων

Έλαβα τιμητική αμοιβή από την εταιρεία Pfizer για τη παρουσίαση αυτή.

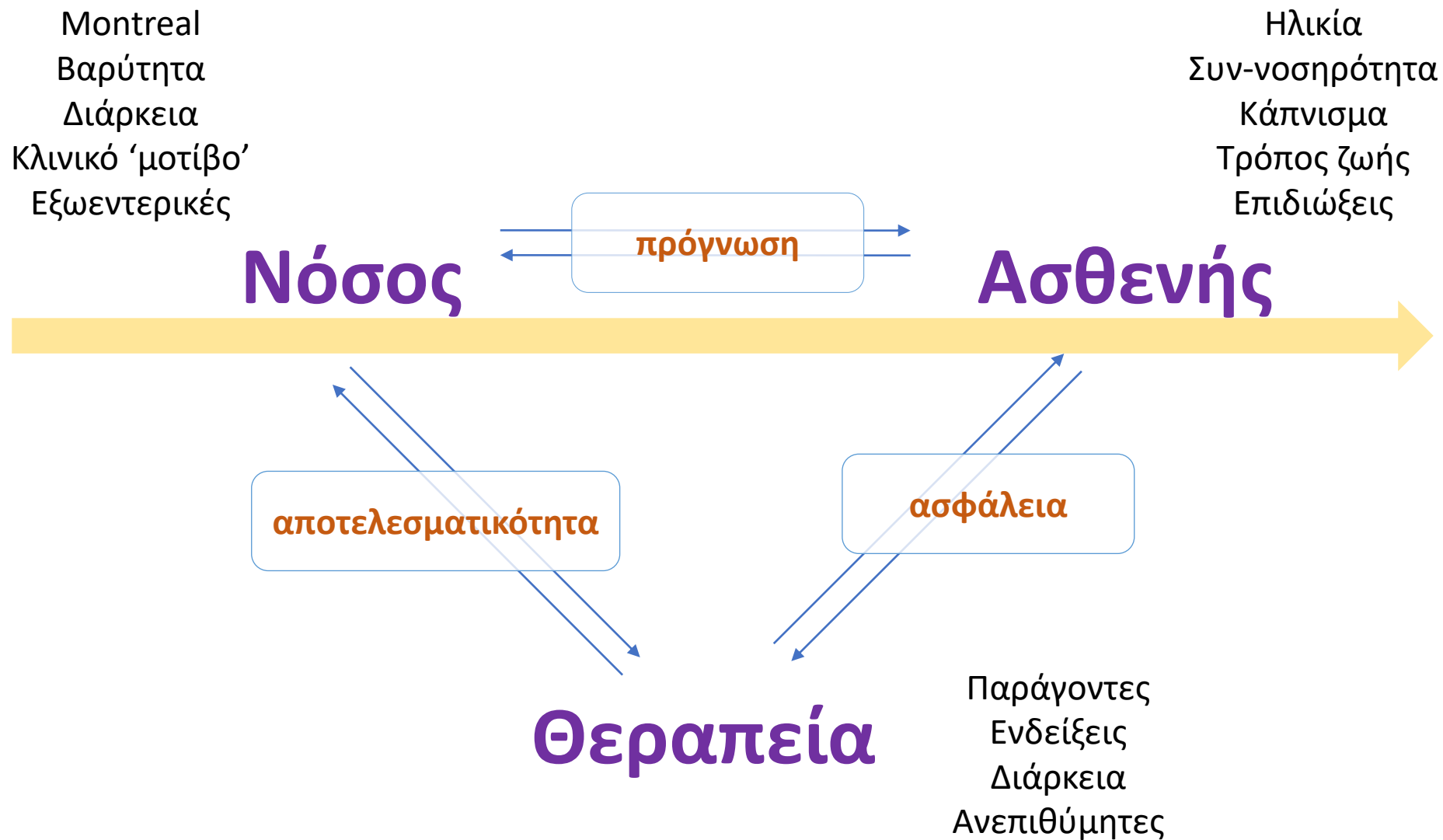
Έχω λάβει τιμητική αμοιβή από τις εταιρείες:

Abbvie Takeda Janssen Ενόρασις Genesis Amgen Mylan MSD

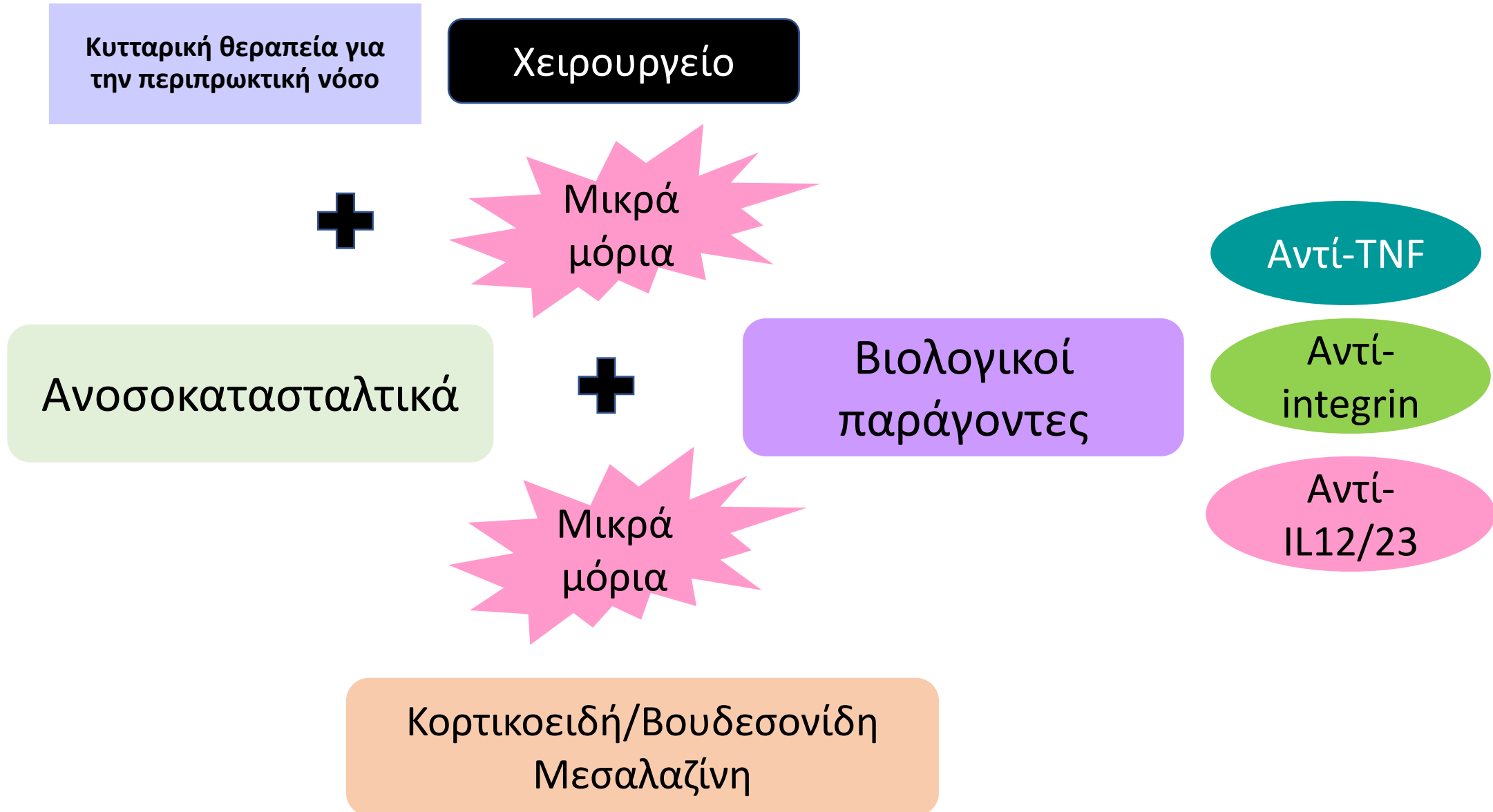
“Για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται παρακαλείσθε να συμβουλευέστε τις εγκεκριμένες Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων”.

“Η Pfizer έχει ελέγξει το περιεχόμενο ώστε να ανταποκρίνεται στις ειδικές προδιαγραφές της αλλά δεν έχει επιβεβαιώσει ότι οι βιβλιογραφικές παραπομπές έχουν παρατεθεί ορθά”.

Ποιες παραμέτρους λαμβάνουμε υπόψιν για τον καθορισμό του θεραπευτικού πλάνου στις ΙΦΝΕ;



Οι θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της ελκώδους κολίτιδας το 2020

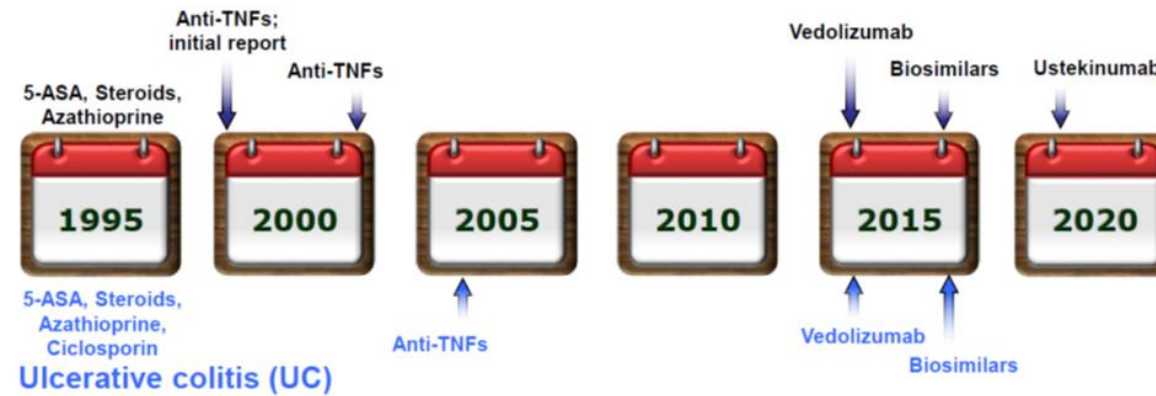


Θεραπεία ελκώδους κολίτιδας: η εξέλιξη από τις μη στις στοχευμένες επιλογές

Μη στοχευμένη θεραπεία (μικρά από του στόματος μόρια):

*Μεσαλαζίνη
Κορτικοειδή
Ανοσοκατασταλτικά*

Crohn's disease (CD)



Ulcerative colitis (UC)

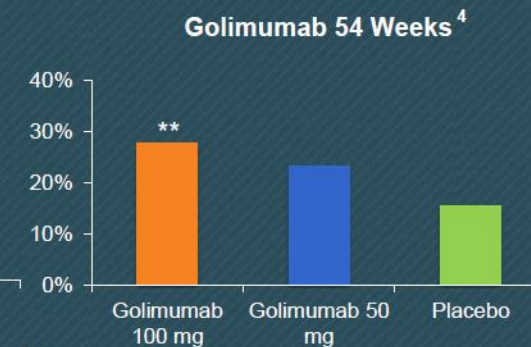
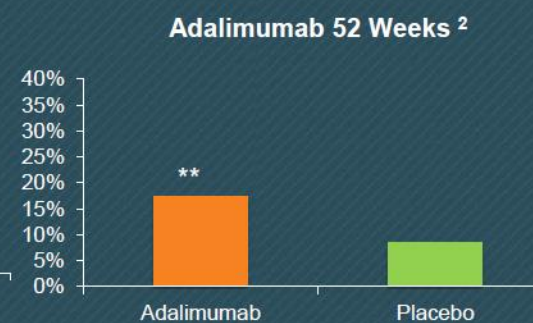
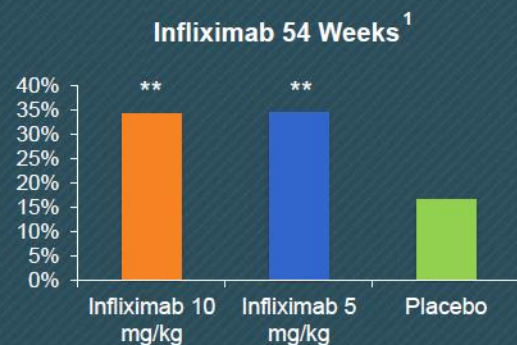
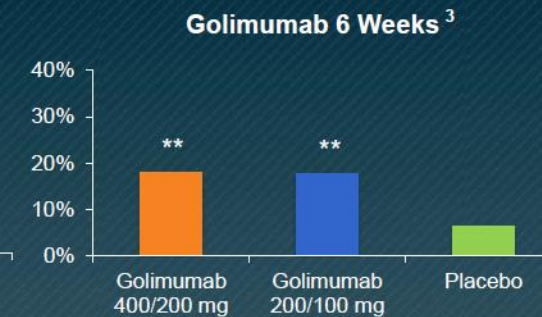
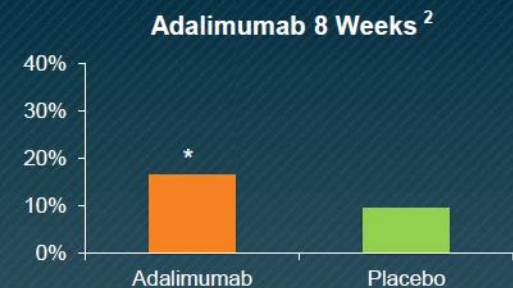
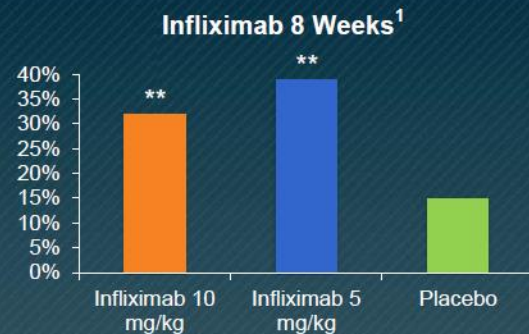
Στοχευμένη θεραπεία (βιολογικοί παράγοντες):

*Anti-TNF
Anti-integrin*

Οι αντί-TNF παράγοντες επάγουν και διατηρούν την ύφεση στην μέτρια προς σοβαρή ελκώδη κολίτιδα

Clinical Remission in UC: ACT (Infliximab), ULTRA-2 (Adalimumab), and PURSUIT (Golimumab)

Patients failing 5-ASA/steroids/IS



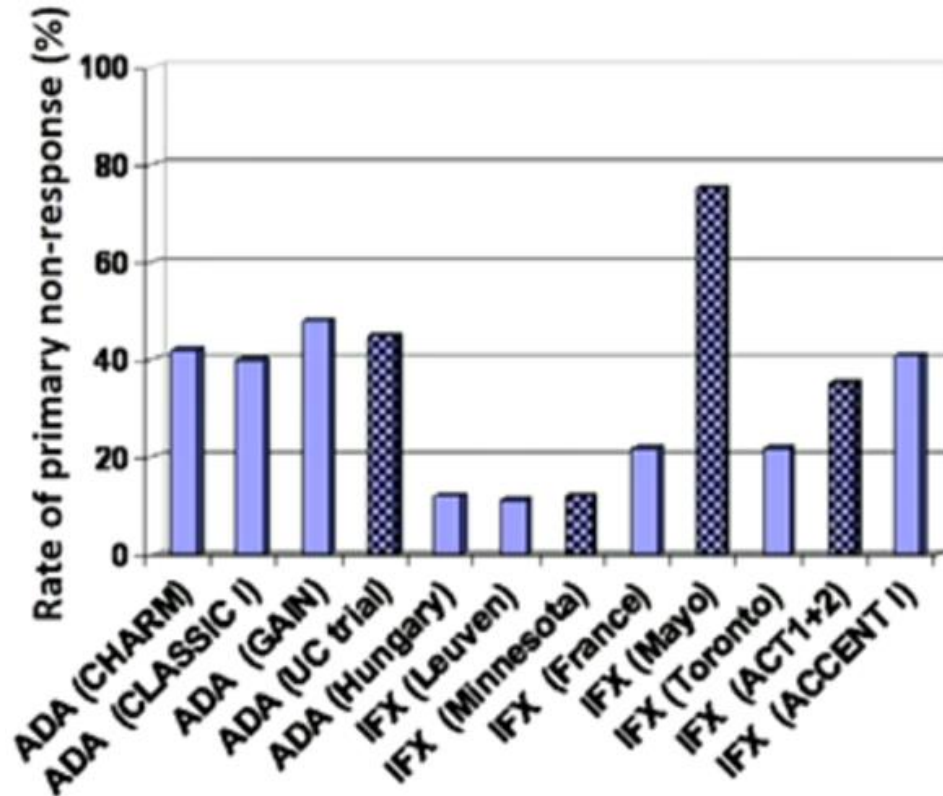
* $P < .05$ versus placebo; ** $P < .01$ versus placebo.

5-ASA = 5-aminosalicylic acid; UC = ulcerative colitis.

1. Rutgeerts P, et al. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462-76; 2. Sandborn WJ, et al. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257-65; 3. Sandborn WJ, et al. *Gastroenterology*. 2014;146(1):85-95; 4. Sandborn WJ, et al. *Gastroenterology*. 2014;146(1):96-109.

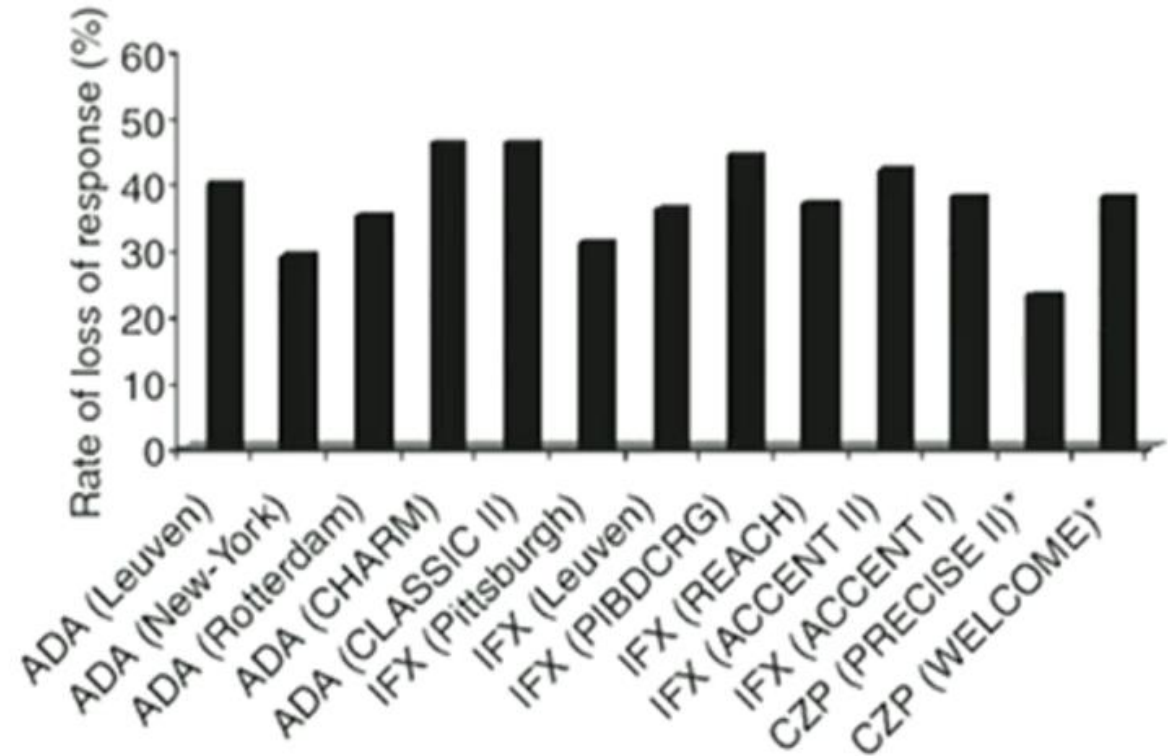
Παρά την αποτελεσματικότητα των αντί-TNF παραγόντων υπάρχουν ακόμα πολλά 'άλυτα' ζητήματα

Πρωτοπαθής μη ανταπόκριση 30%



Ben-Horin et al. Autoimmun Rev 2014

Δευτεροπαθής απώλεια ανταπόκρισης 40%



Ben-Horin and Chowers APT 2011

Παρά την αποτελεσματικότητα των αντί-TNF παραγόντων υπάρχουν ακόμα πολλά 'άλυτα' ζητήματα

- Παρεντερικός τρόπος χορήγησης
- Υψηλό κόστος παραγωγής και διάθεσης

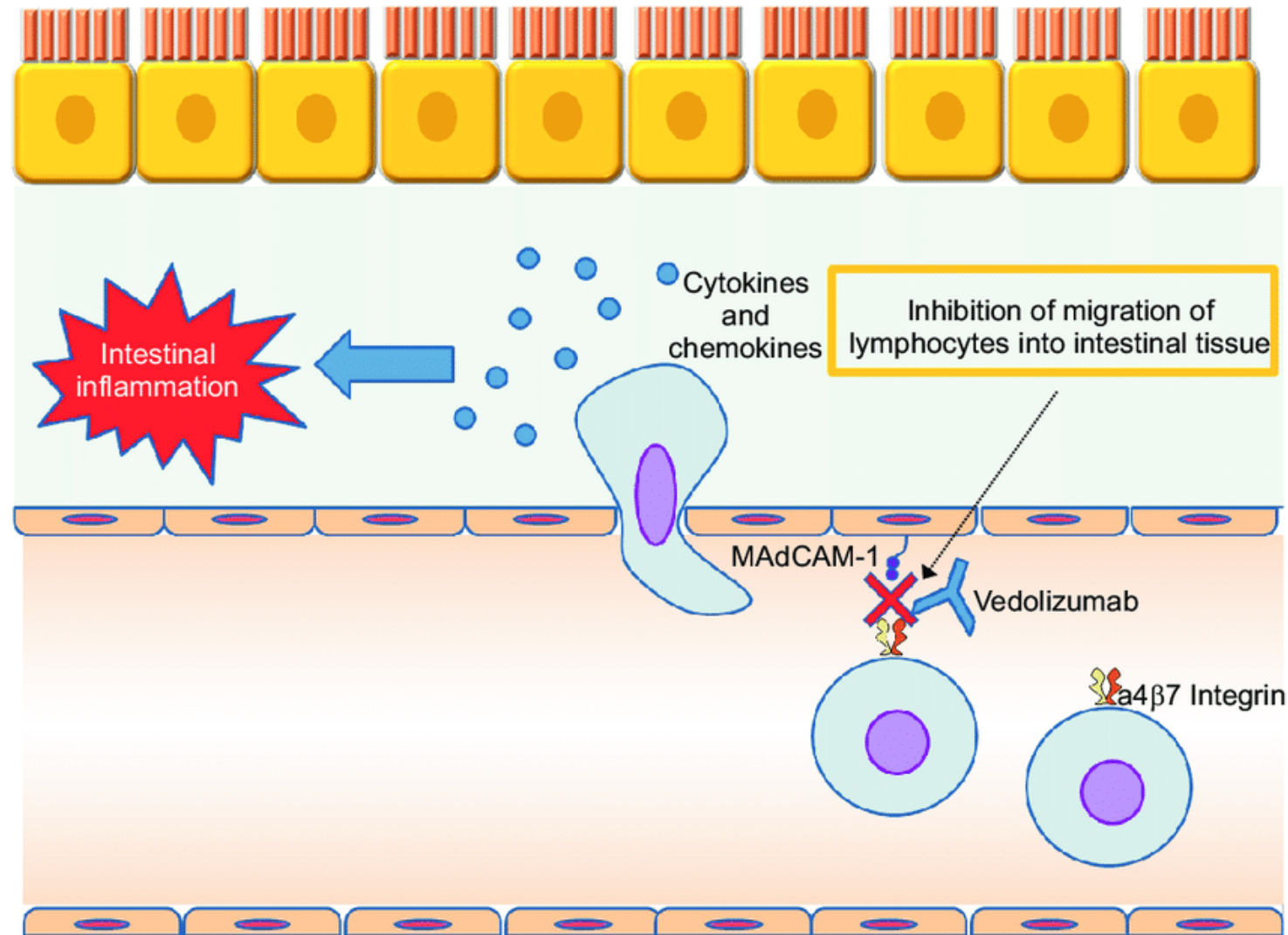
❑ Ανοσογονικότητα

- ❑ Απώλεια ανταπόκρισης
- ❑ Ανάγκη συνδυασμένων θεραπειών
- ❑ Διακοπή και επανέναρξη θεραπείας

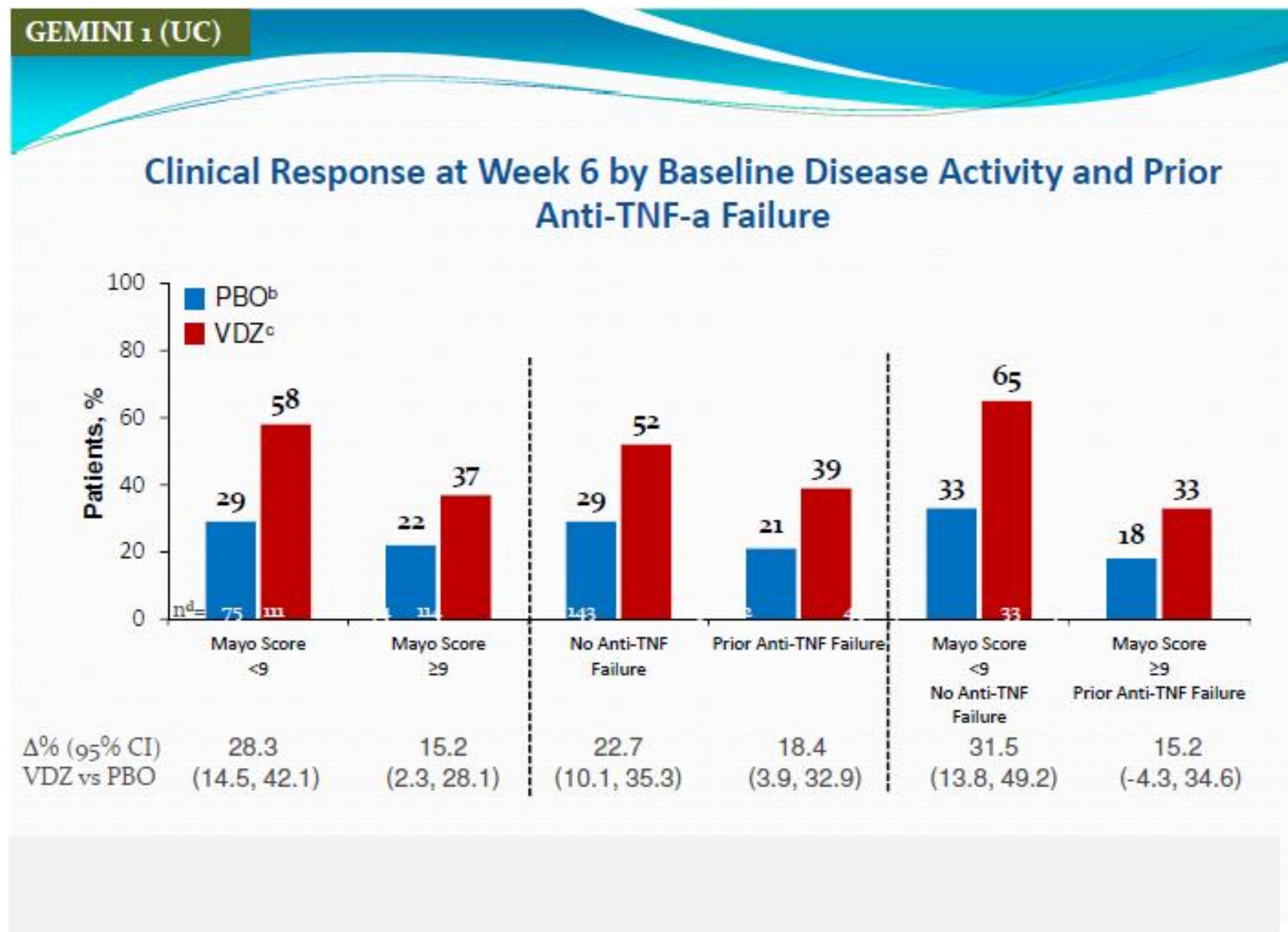
❖ Ασφάλεια (λοιμώξεις, απομυελίνωση, καρδιακή ανεπάρκεια, μελάνωμα)

❖ Παράδοξες εκδηλώσεις

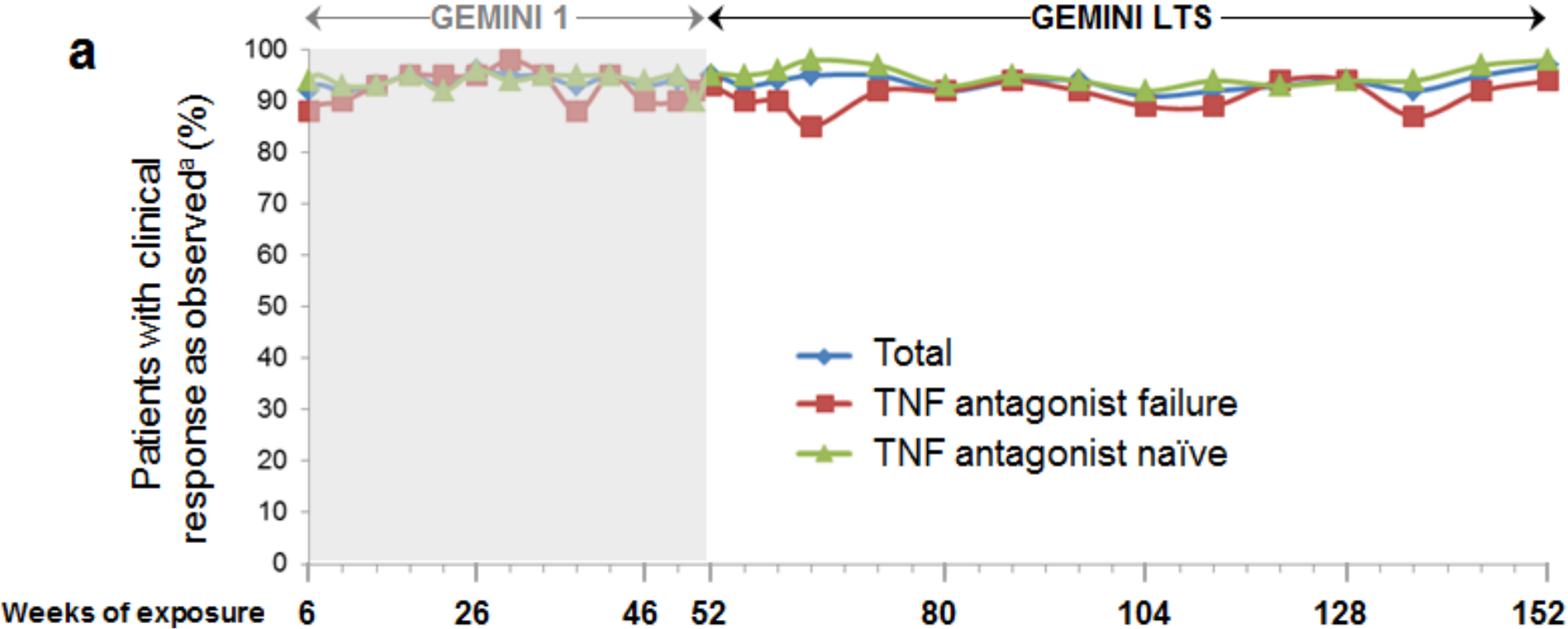
Το vedolizumab είναι ένα εντερο-εκλεκτικό φάρμακο με καλό προφίλ ασφάλειας και αργό τρόπο δράσης



Η ανταπόκριση στο vedolizumab είναι καλύτερη όταν το φορτίο της νόσου είναι χαμηλό και δεν υπάρχει προηγούμενη έκθεση σε αντί-TNF

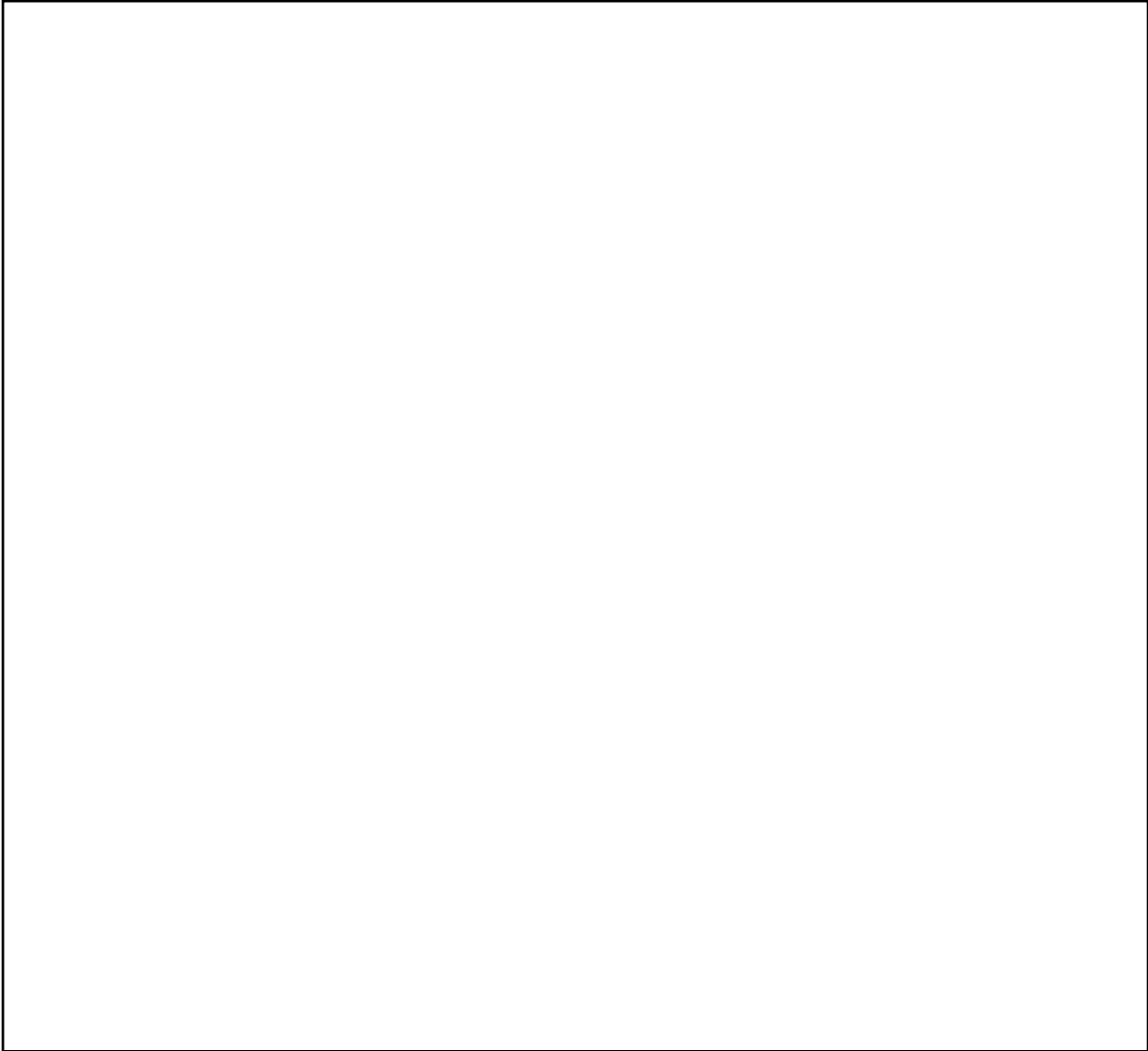
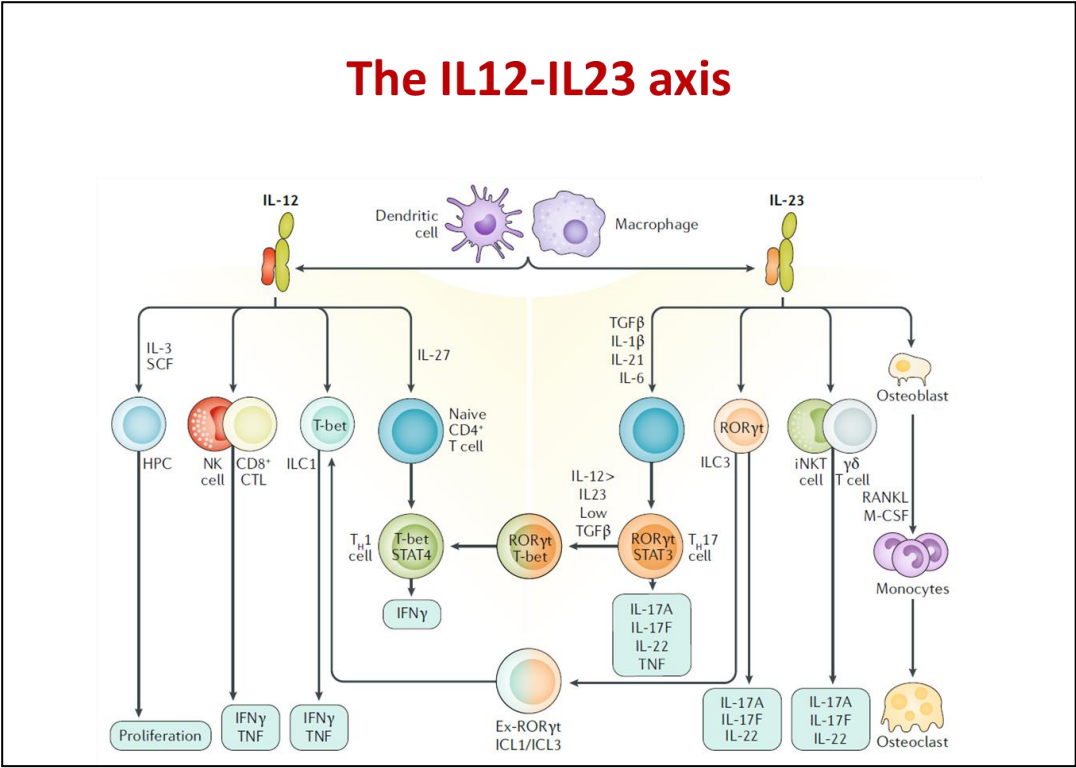


Οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που ανταποκρίθηκαν στην δόση εφόδου με vedolizumab διατήρησαν την ανταπόκρισή τους, ανεξάρτητα από την προηγούμενη αποτυχία σε αντί-TNF



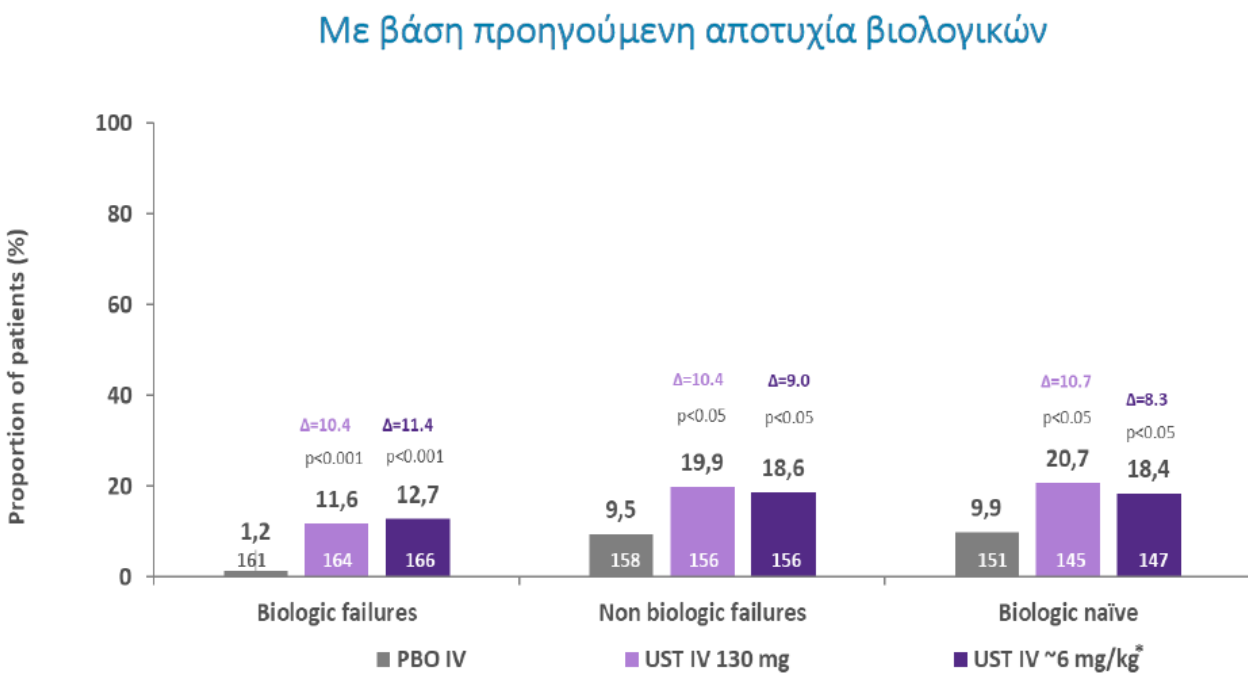
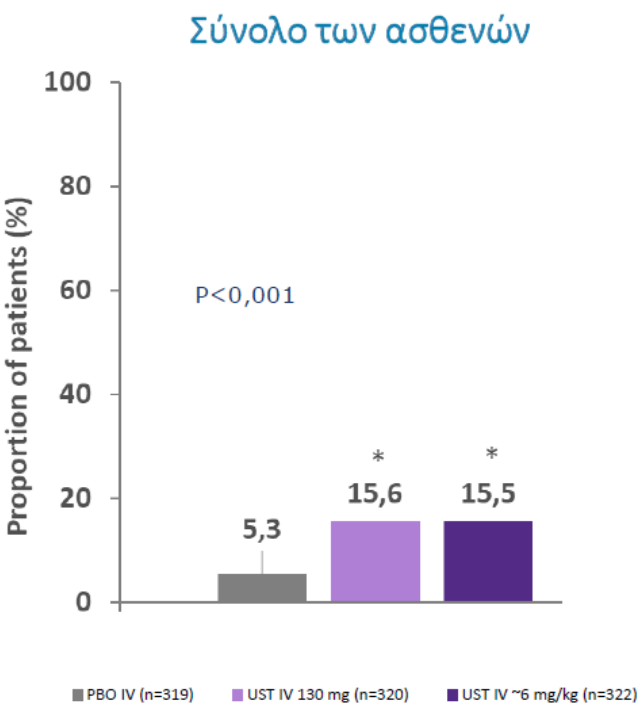
Στα πλαίσια της αναζήτησης φαρμάκων που θα λύνουν τα αναγνωρισμένα προβλήματα έχουν εγκριθεί δύο νέοι παράγοντες κατά την τελευταία διετία

USTEKINUMAB



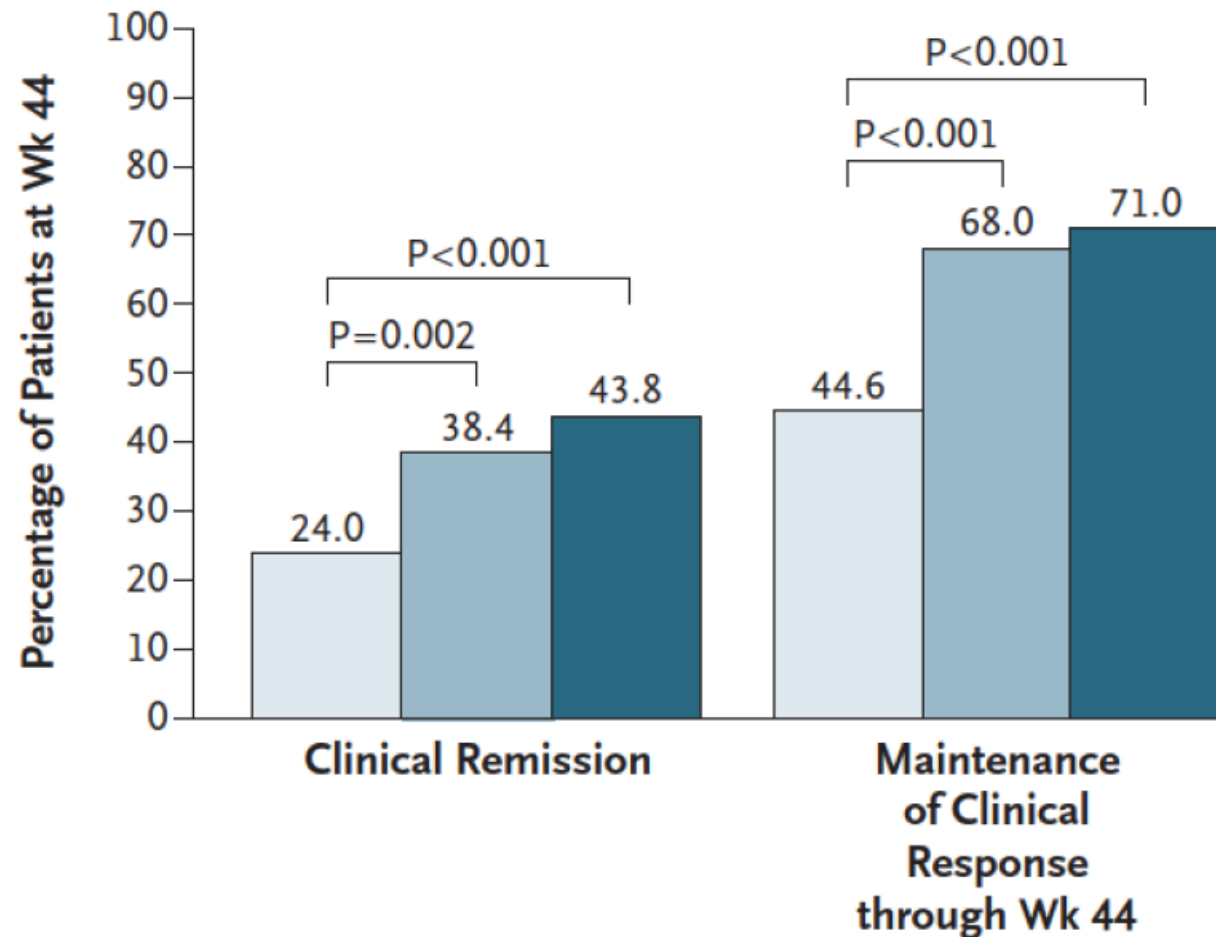
Μελέτες UNIFI: το Ustekinumab είναι καλύτερο από το εικονικό φάρμακο για την επίτευξη της ύφεσης στην μέτρια προς βαριά ελκώδη κολίτιδα

Κλινική Ύφεση την Εβδομάδα 8: Πρωτογενές Καταληκτικό σημείο



Μελέτες UNIFI: το Ustekinumab είναι καλύτερο από το εικονικό φάρμακο για την διατήρηση της ύφεσης στην μέτρια προς βαριά ελκώδη κολίτιδα

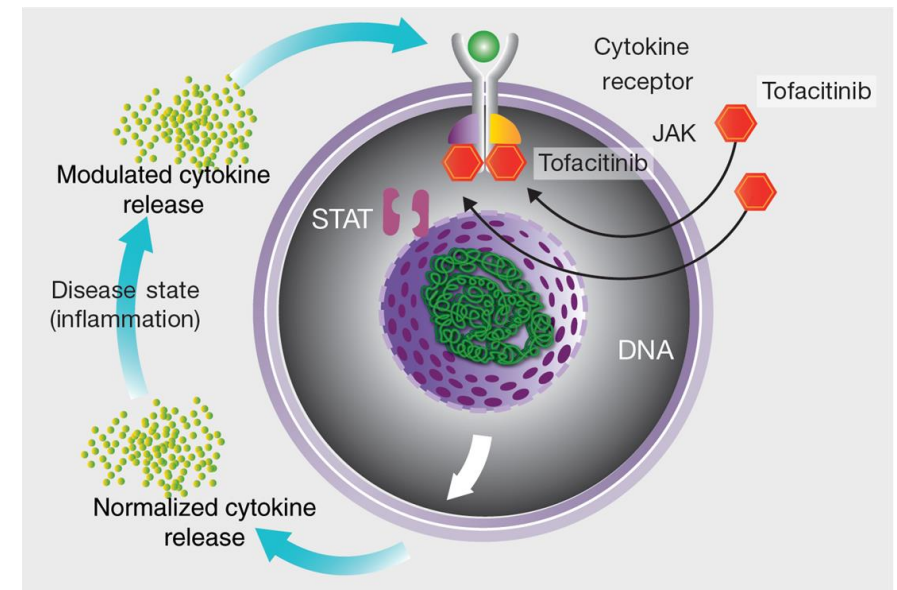
Διατήρηση ανταπόκρισης μέχρι την εβδ. 54



Στα πλαίσια της αναζήτησης φαρμάκων που θα λύσουν τα αναγνωρισμένα προβλήματα έχουν εγκριθεί δύο νέοι παράγοντες κατά την τελευταία διετία

TOFACITINIB

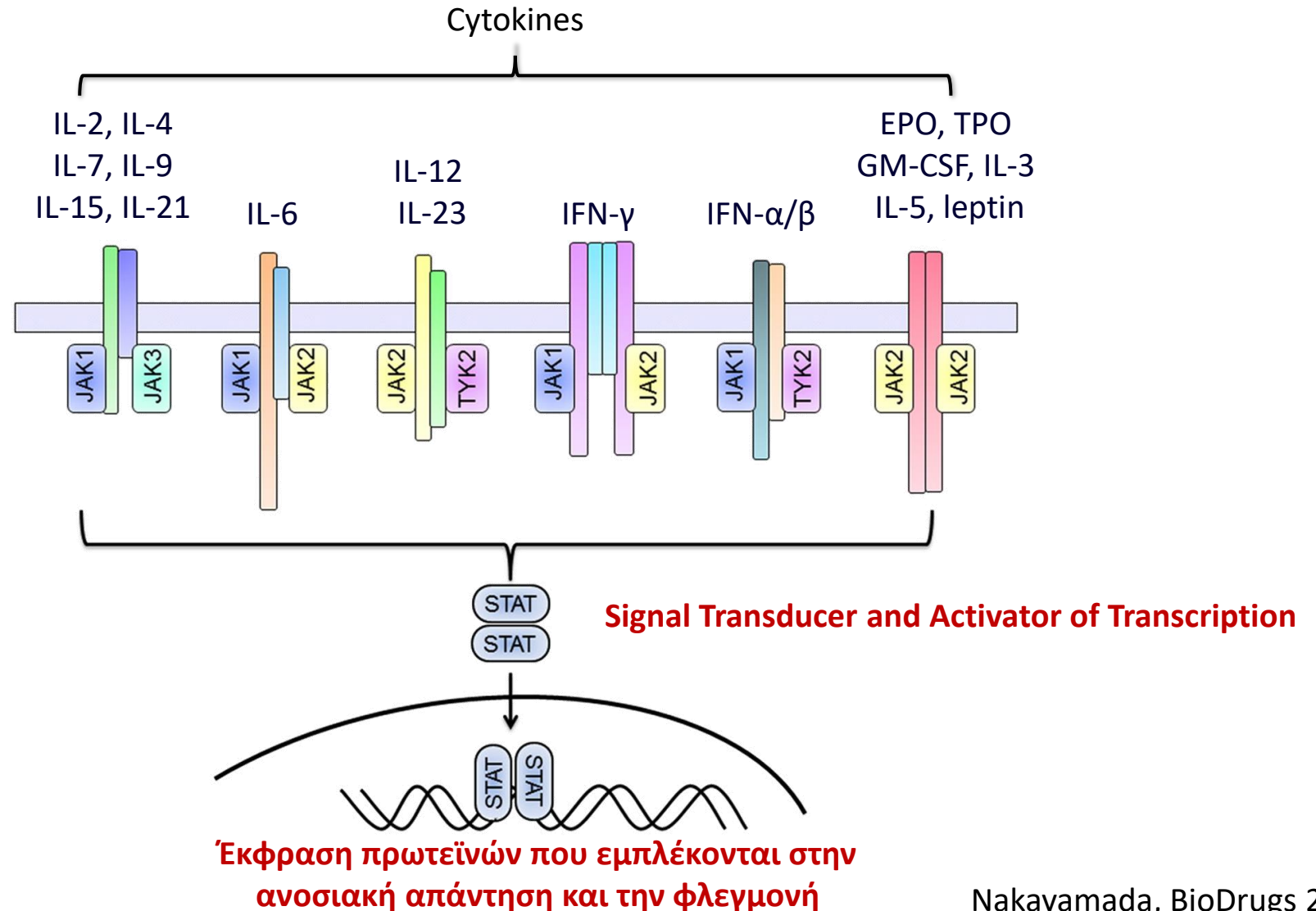
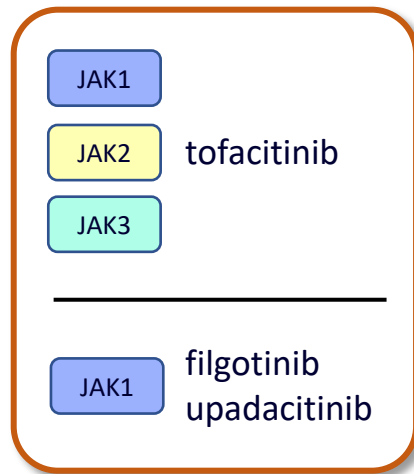
JAK inhibition (Tofacitinib) and Cytokines



Hodge, Clin Exp Rheumatol.2016

Μηχανισμός δράσης των αναστολέων των JAK-κινασών: Εξουδετέρωση των ενδοκυττάριων μεταβιβαστών του φλεγμονώδους σήματος

Η τοφασιτινίμπη αναστέλλει κυτταροκίνες



Η τοφασιτινίμπη εγκρίθηκε για την θεραπεία της μέτριας προς βαρειάς ελκώδους κολίτιδας το 2018. Είναι ανοσοτροποποιητικό φάρμακο που λαμβάνεται από το στόμα.

EMA approval for UC



Επαγωγή της
ύφεσης

10 mg x 2 για 8 εβδομάδες



Διατήρηση της
ύφεσης

5 mg x 2

Θεραπεία συντήρησης

Η συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία συντήρησης είναι 5 mg τοφασιτινίμπης χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως από του στόματος.

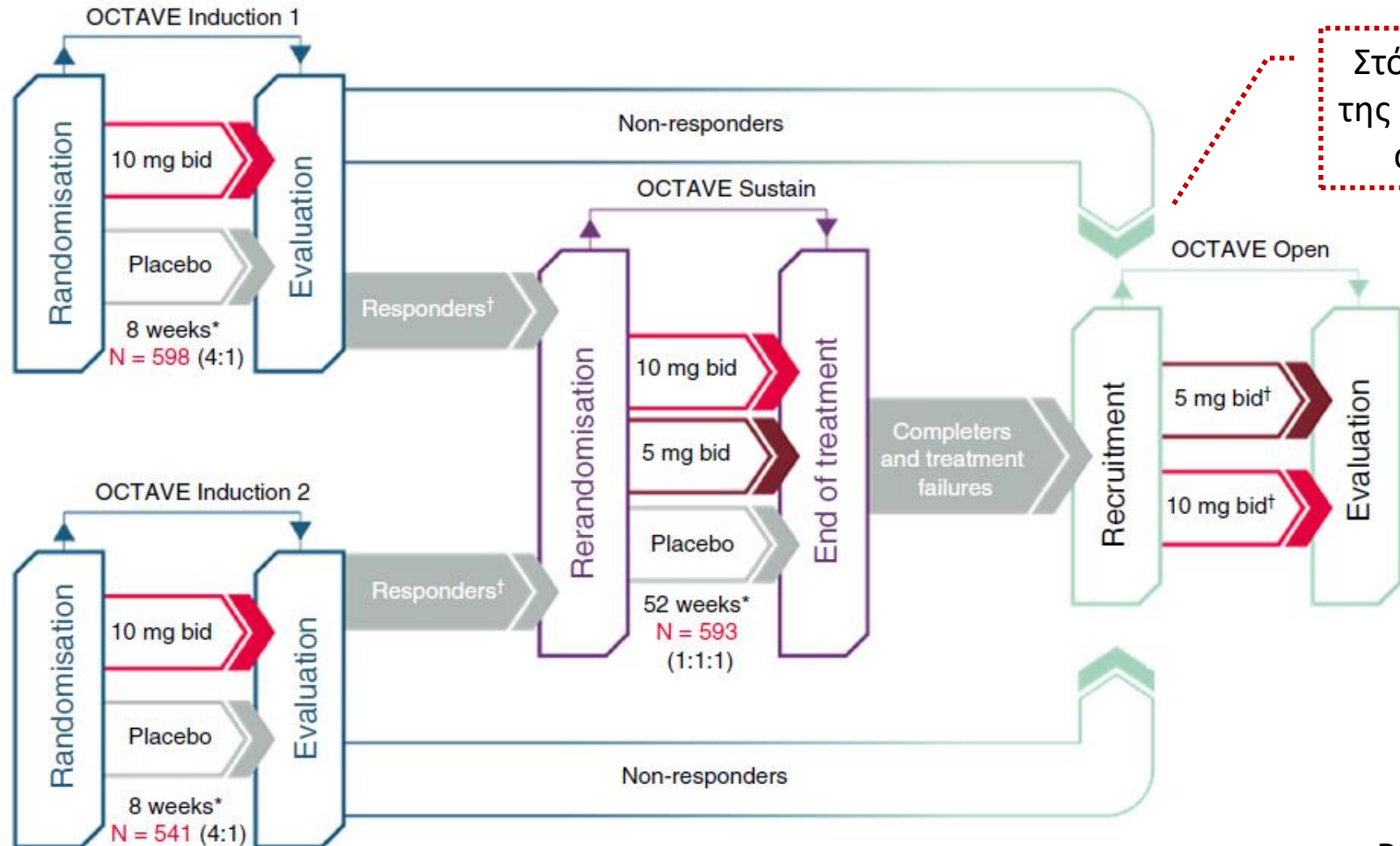
Η τοφασιτινίμπη 10 mg δύο φορές ημερησίως για θεραπεία συντήρησης δεν συνιστάται σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα οι οποίοι έχουν γνωστούς παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ), εκτός εάν δεν είναι διαθέσιμη καμία κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Για ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα οι οποίοι δεν διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΕ (βλ. παράγραφο 4.4), μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης 10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως από του στόματος, εάν ο ασθενής παρουσιάσει μείωση της ανταπόκρισης στην τοφασιτινίμπη 5 mg δύο φορές ημερησίως και δεν ανταποκρίνεται σε εναλλακτικές επιλογές θεραπείας για την ελκώδη κολίτιδα, όπως θεραπεία με αναστολέα του παράγοντα νέκρωσης όγκων (αναστολέας του TNF). Η τοφασιτινίμπη 10 mg δύο φορές ημερησίως για θεραπεία συντήρησης θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη συντομότερη δυνατή διάρκεια. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση που απαιτείται για τη διατήρηση της ανταπόκρισης.

Είναι αποτελεσματική η τοφαστινίνη στην επίτευξη ύφεσης στην μέτρια προς βαρεία ελκώδη κολίτιδα;

Ο σχεδιασμός των κλινικών μελετών για την αποτελεσματικότητα της τοφασιτινίμπης στην μέτρια προς βαριά ελκώδη κολίτιδα

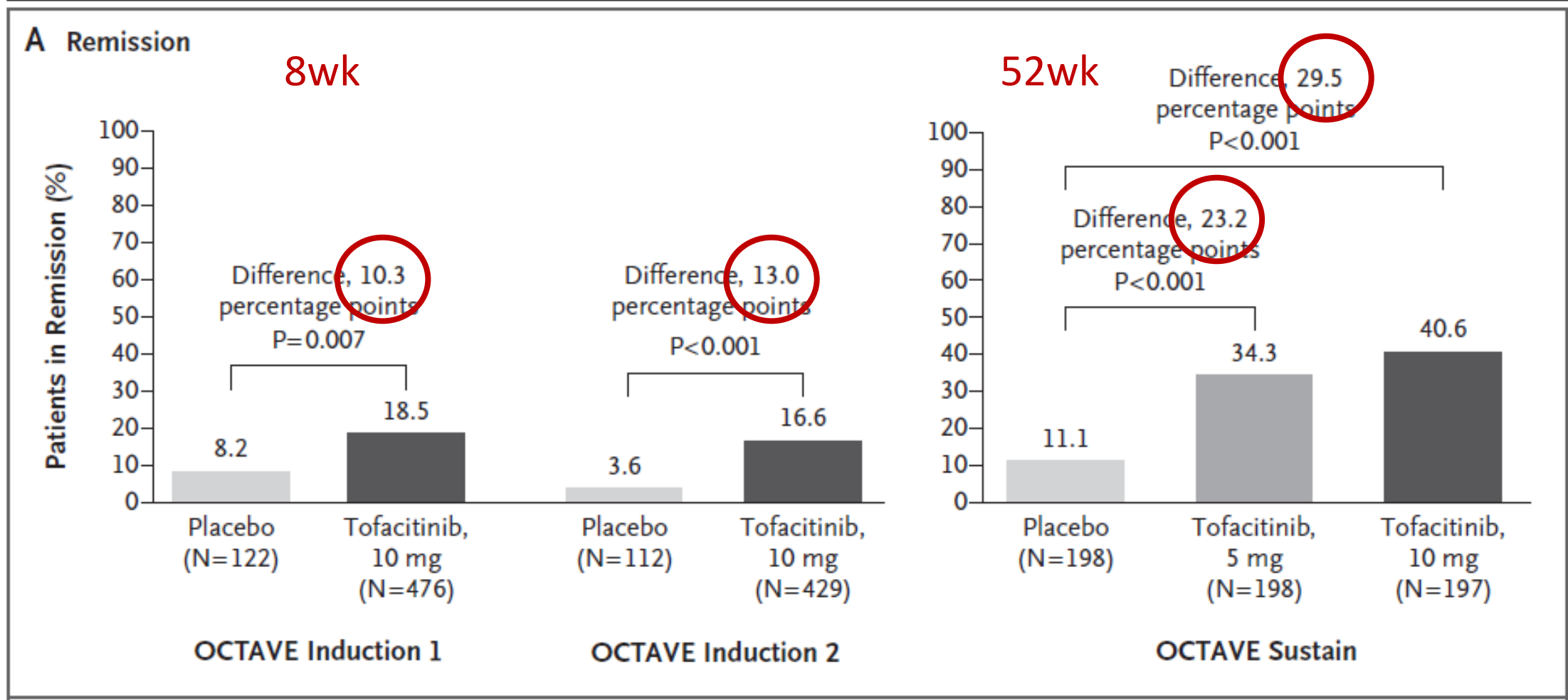
- Μέση διάρκεια νόσου 8 έτη
- 51% εκτεταμένη
- Μέσο Mayo score 9
- 46% υπό κορτικοειδή
- 52% αποτυχία αντί-TNF



Στόχος η μελέτη της μακροχρόνιας ασφάλειας

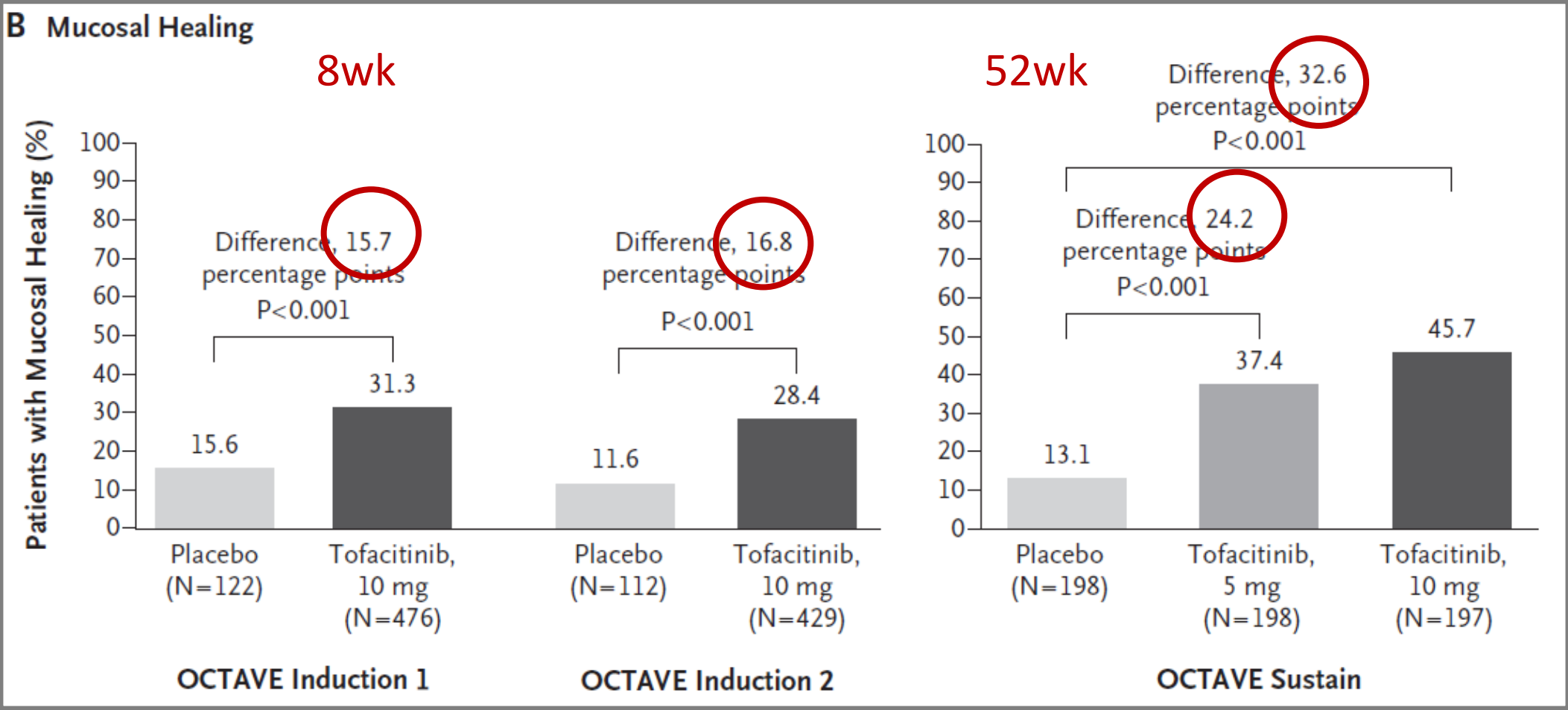
Η τοφασιτινίμπη είναι καλύτερη από το εικονικό φάρμακο στην επίτευξη και διατήρηση της ύφεσης σε ασθενείς με μέτρια προς βαρεία ελκώδη κολίτιδα

Ύφεση: total Mayo ≤ 2 και κανένα sub score >1 , *sub score για το αίμα=0*



Η τοφασιτινίμπη οδήγησε σε βλεννογονική επούλωση σημαντικά περισσότερους ασθενείς σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο

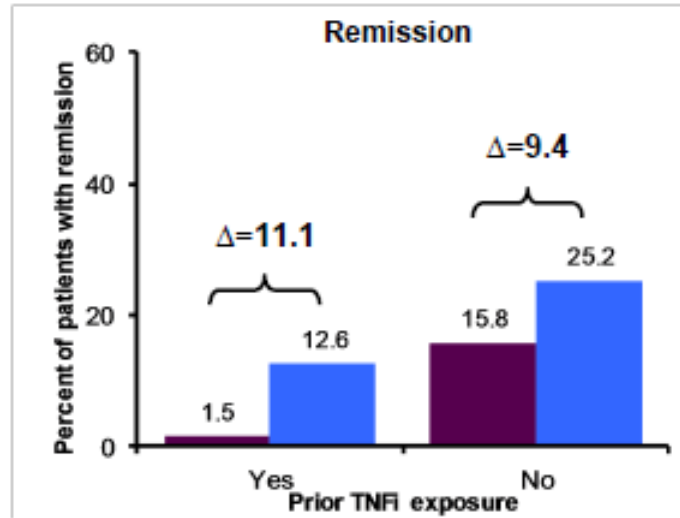
Βλεννογονική επούλωση: ενδοσκοπικό Mayo sub score ≤ 1



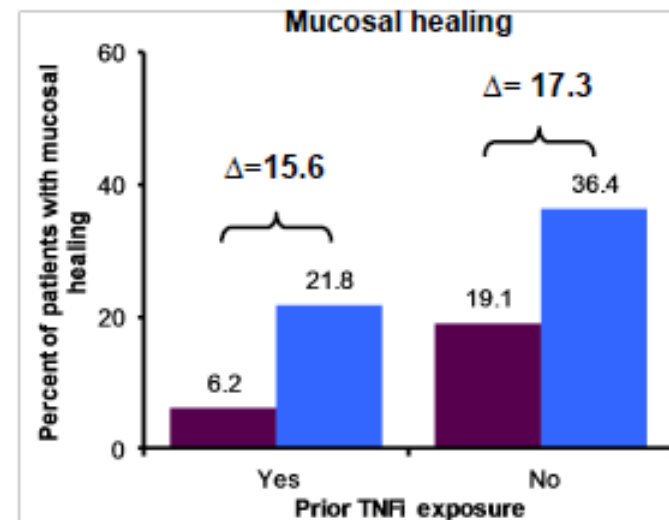
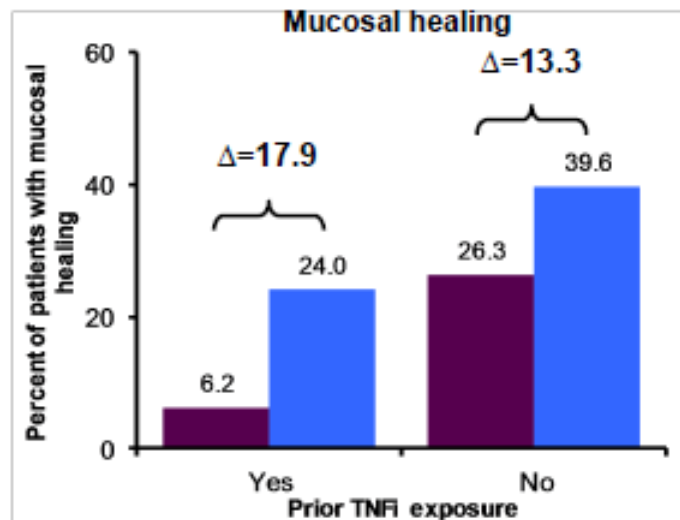
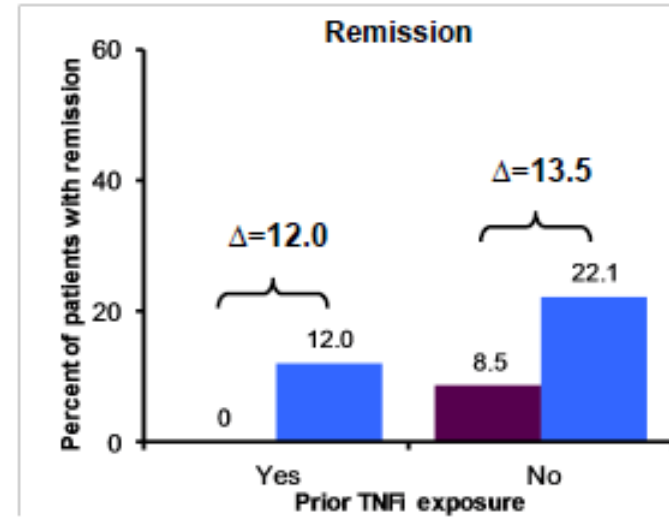
Η επίτευξη ύφεσης με την τοφασιτινίμπη ήταν συγκρίσιμη μεταξύ ασθενών με ή χωρίς αποτυχία σε αντί-TNF παράγοντες

52%
αποτυχία
αντί-TNF

OCTAVE Induction 1



OCTAVE Induction 2



■ Placebo ■ Tofacitinib 10 mg BID

Η τοφαστινίμπη επάγει κλινική ανταπόκριση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα στα πλαίσια της καθ' ημέρα κλινικής πράξης (RWD). Η προηγούμενη έκθεση σε βιολογικά σχετίζεται με χαμηλότερη ανταπόκριση στην τοφαστινίμπη.

RWD

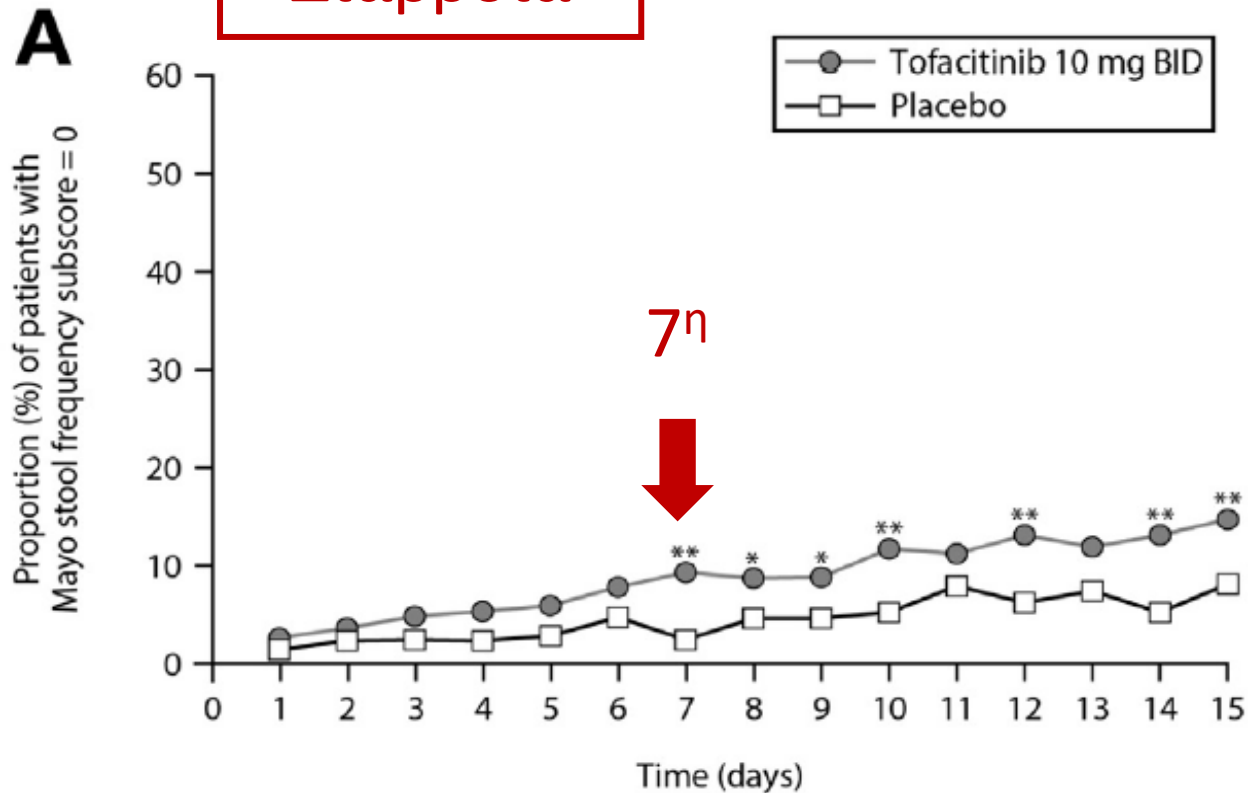
Table 1. Tofacitinib response rates by prior biologic exposure. (* $p = 0.007$, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.001$. Patients who discontinued tofacitinib before Week 8 or 16 were considered non-responders.)

Prior biologic exposure status	Clinical response Week 8*	Clinical response Week 16**	Endoscopic healing by 6 months***
Bio-Naïve	81.8% (total $n = 33$)	81.3% (total $n = 32$)	87.1% (total $n = 31$)
Prior exposure to 1 class (Anti-TNF or VDZ)	44% (total $n = 25$)	36.4% (total $n = 22$)	57.1% (total $n = 14$)
Prior exposure to 2 classes (Anti-TNF and VDZ)	55.3% (total $n = 38$)	35% (total $n = 20$)	16.7% (total $n = 12$)

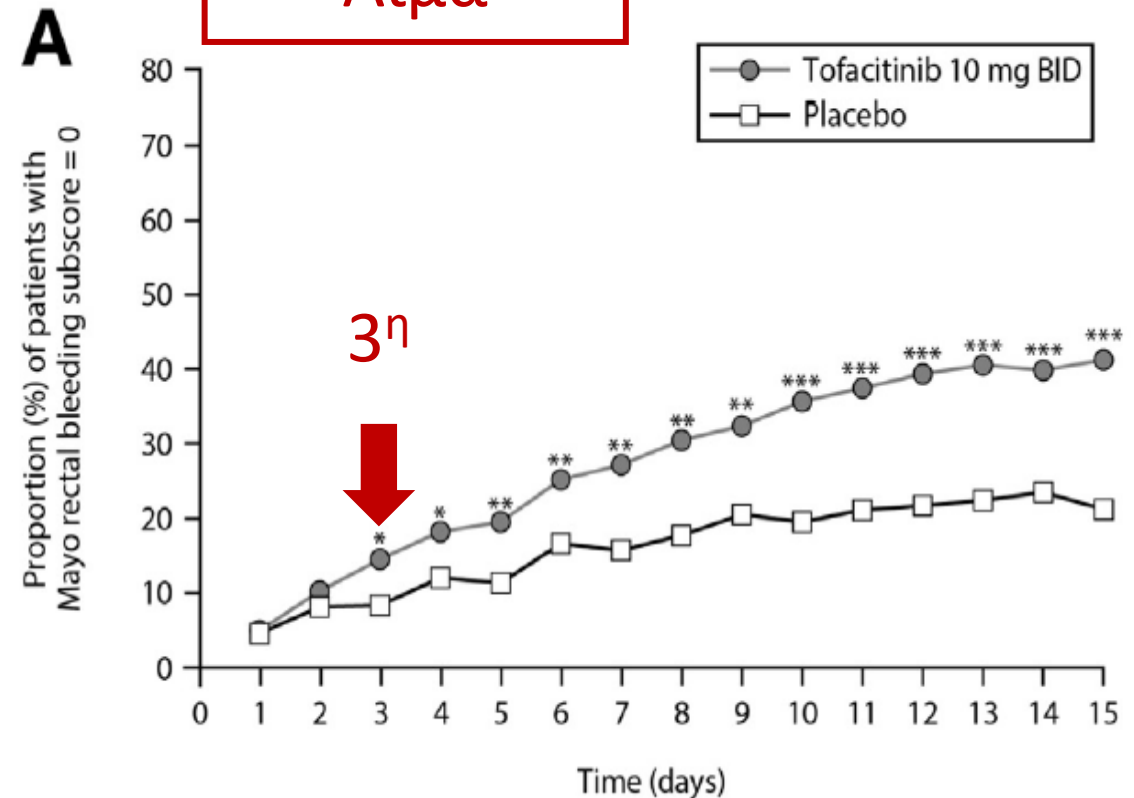
Πόσο γρήγορα περιμένουμε βελτίωση μετά την λήψη της τοφασιτινίμπης;

Η βελτίωση στην συχνότητα των κενώσεων και την απώλεια αίματος με την τοφασιτινίμπη είναι ταχεία και σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου

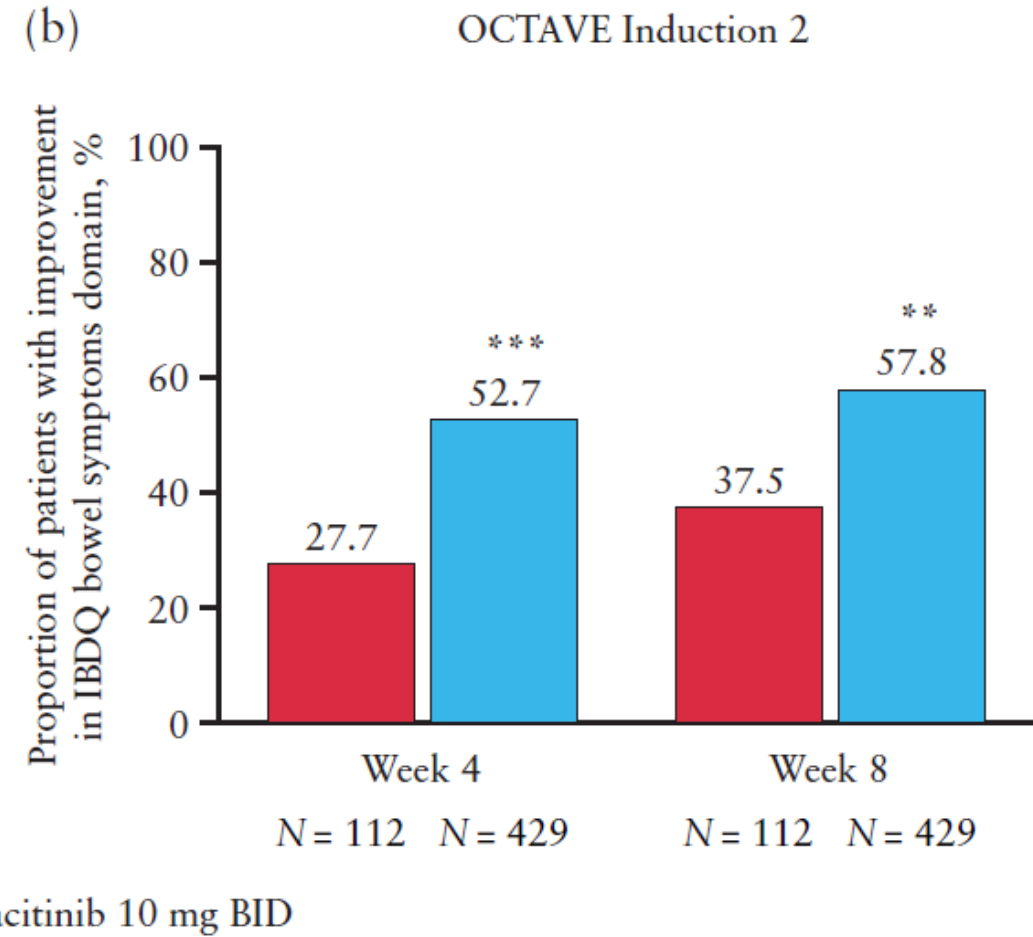
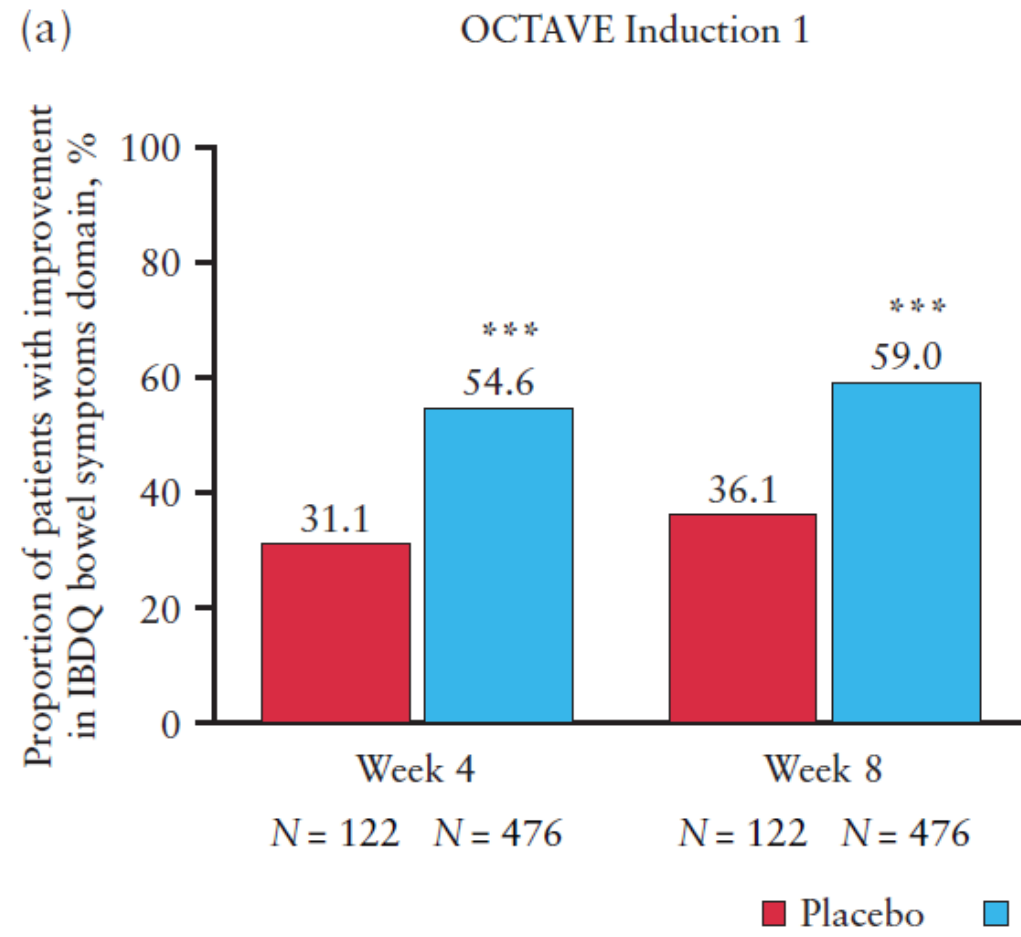
Διάρροια



Αίμα

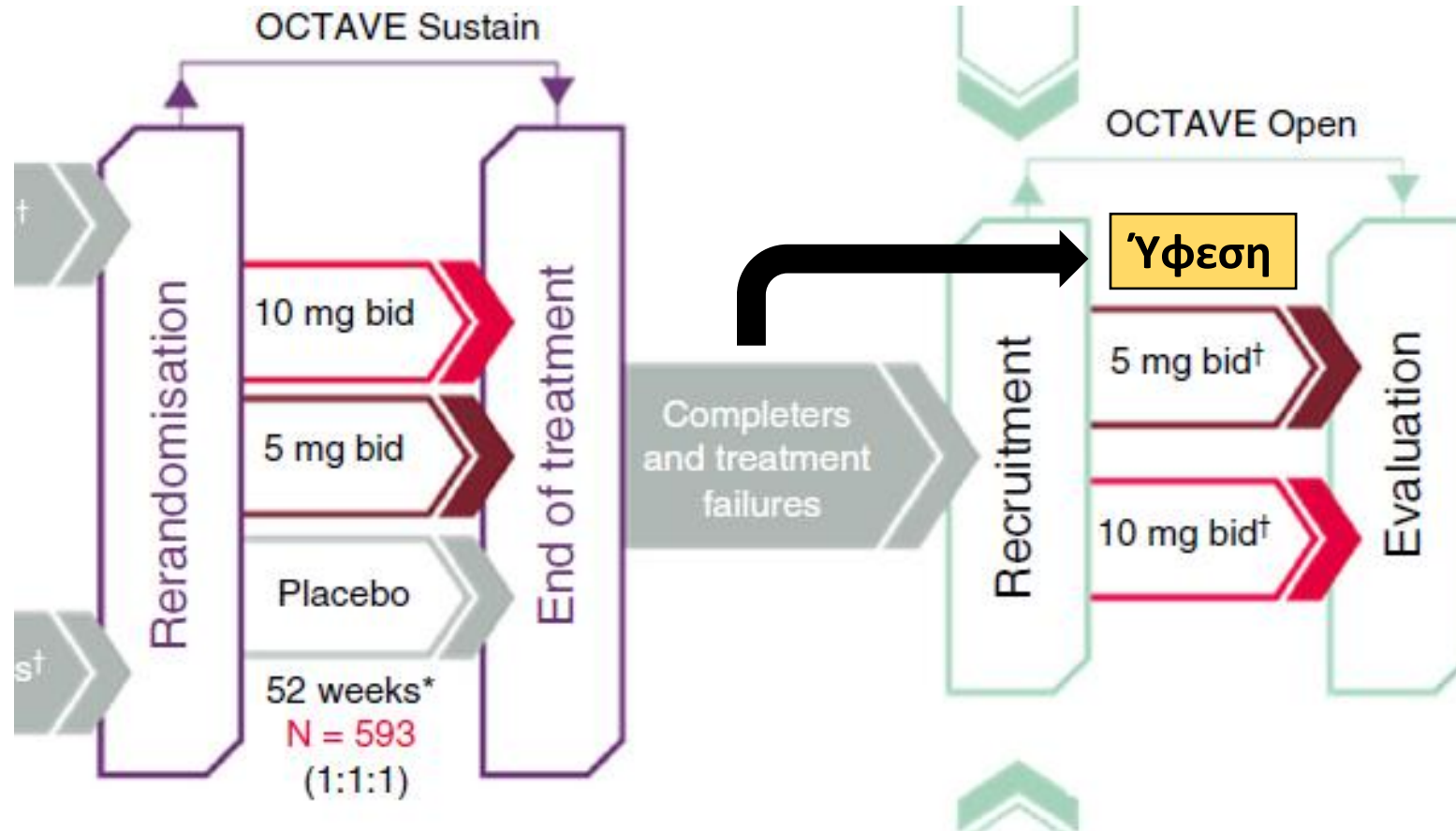


Το όφελος της τοφασιτινίμπης αποτυπώνεται και στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών



Η ανταπόκριση στην τοφαστινίμπη διατηρείται μακροπρόθεσμα;

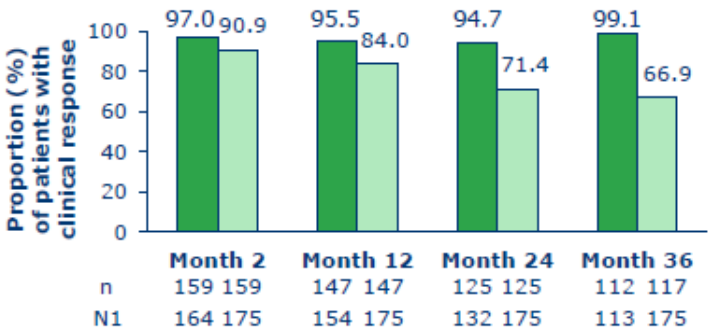
Open label OLE: Αποτελέσματα 5,9 ετών θεραπείας με τοφασιτινίμπη ασθενών με μέτρια προς βαριά ελκώδη κολίτιδα



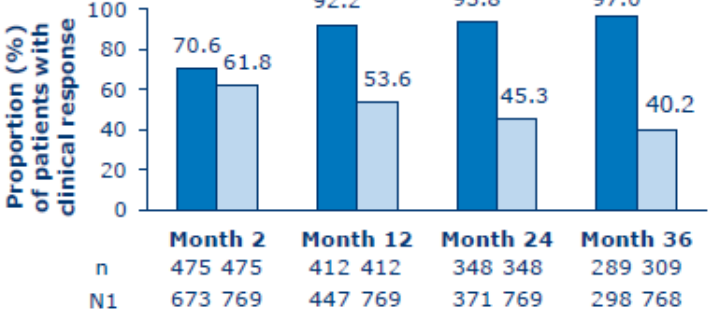
Σε βάθος χρόνου η τοφασιτινίμπη διατηρεί το καλό της αποτέλεσμα

Κλινική ανταπόκριση

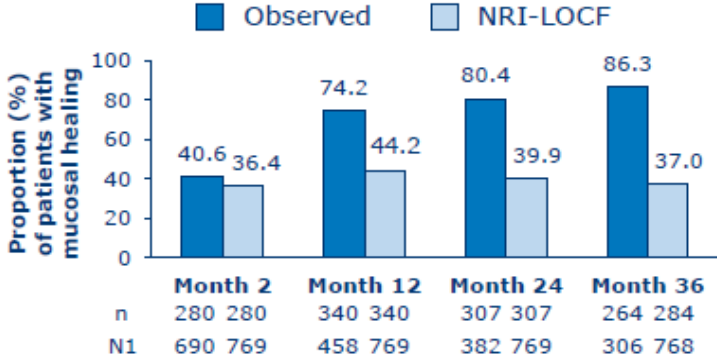
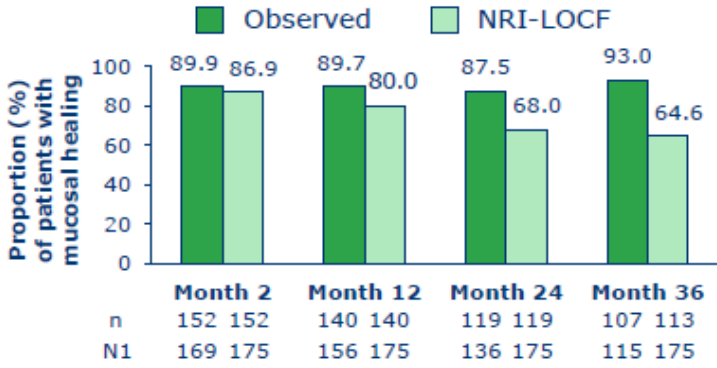
Tofacitinib 5 mg BID



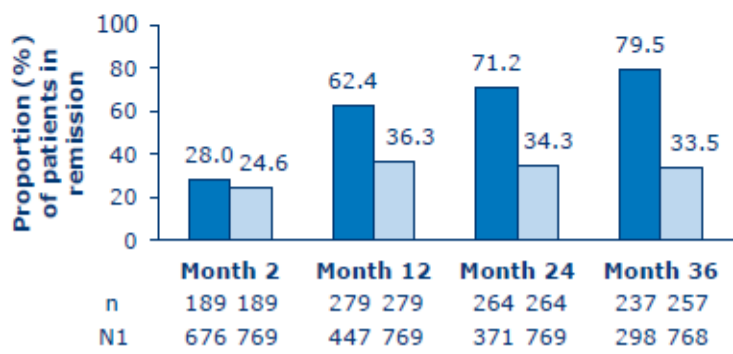
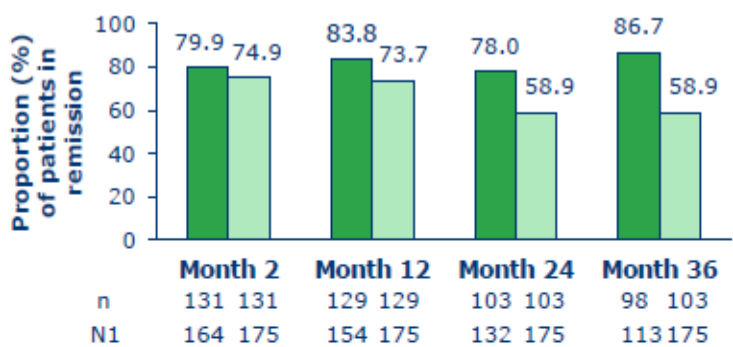
Tofacitinib 10 mg BID



Βλεννογονική επούλωση



Κλινική ύφεση



Η τοφαστινίμπη μπορεί να ανακτήσει την αποτελεσματικότητά της μετά την διακοπή ή την απώλεια της ανταπόκρισης (με την χορήγηση της δόσης εφόδου των 10mg)

Treatment interruption required

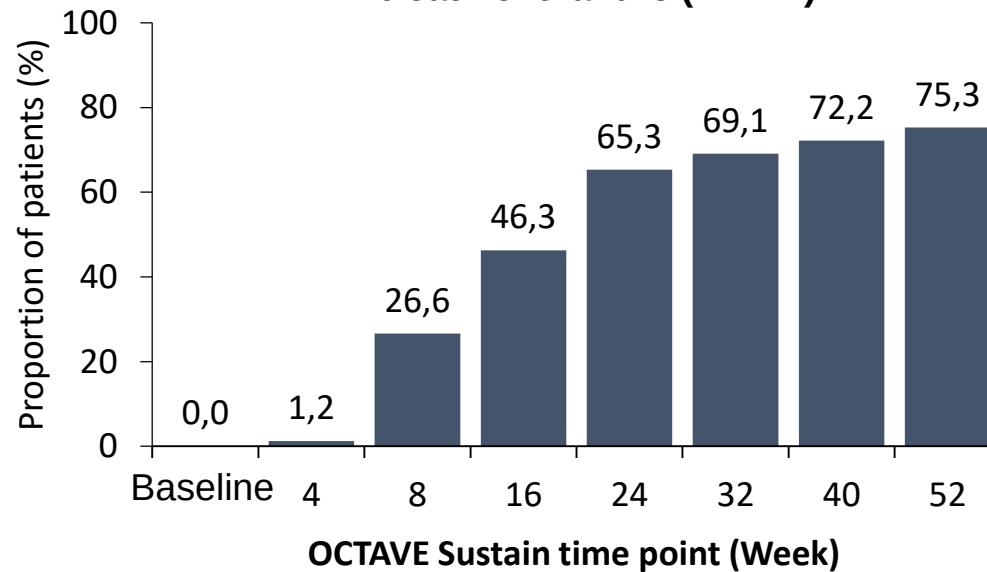
Yes

Loss of response during treatment interruption?

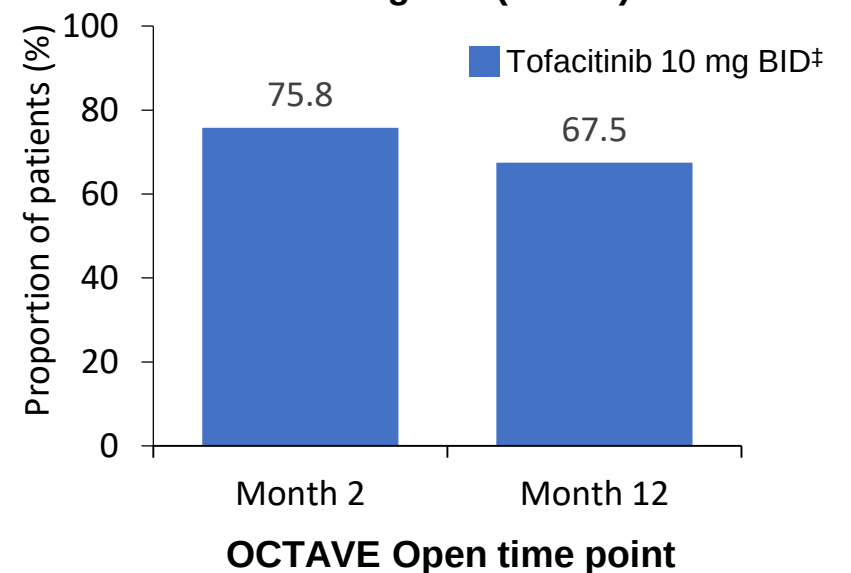
Yes

Consider reinduction with 10 mg BID^{1,†}

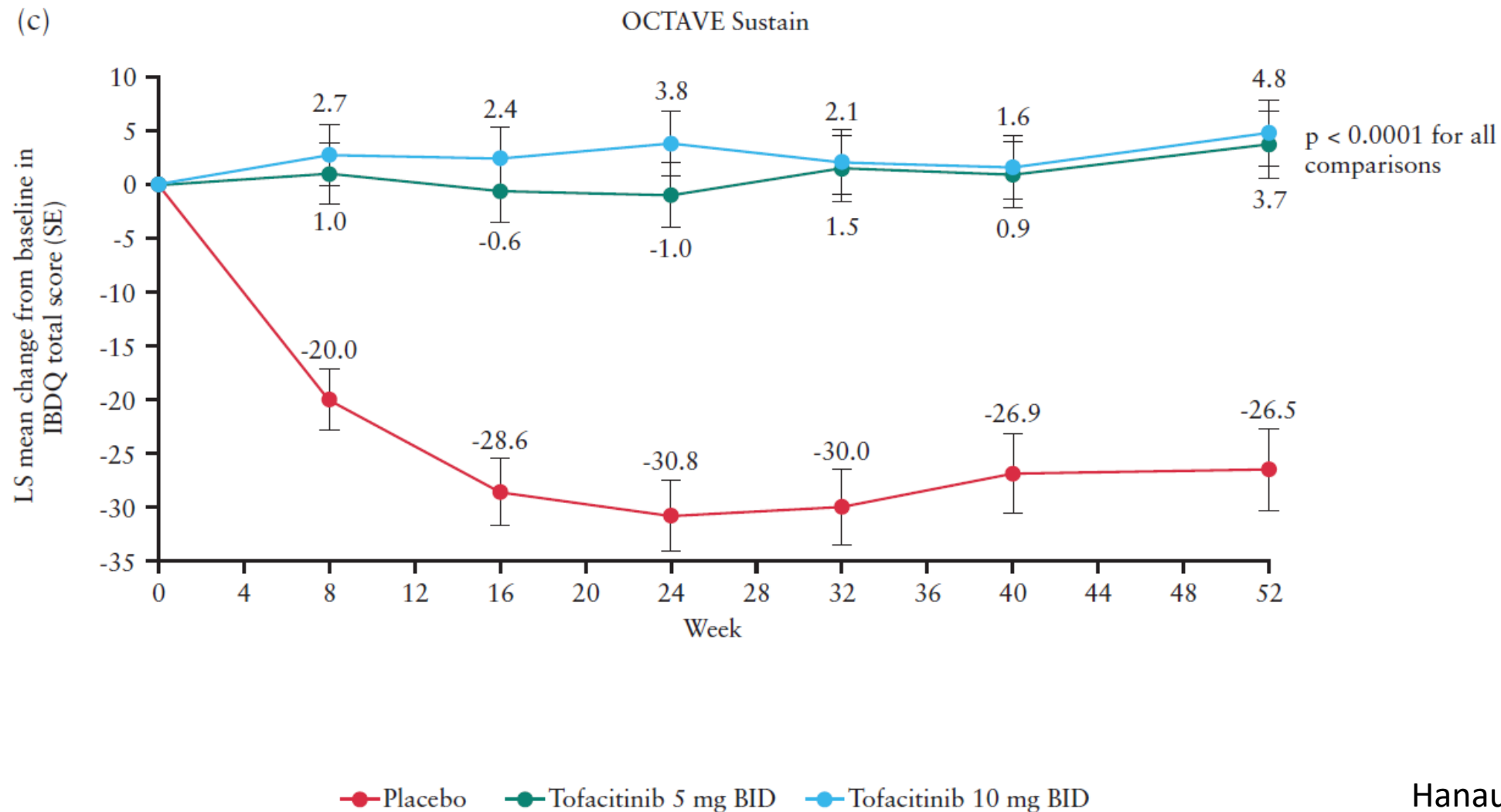
Estimated cumulative rate of treatment failure (N=174)²



Clinical response following reinduction with 10 mg BID (N=101)³

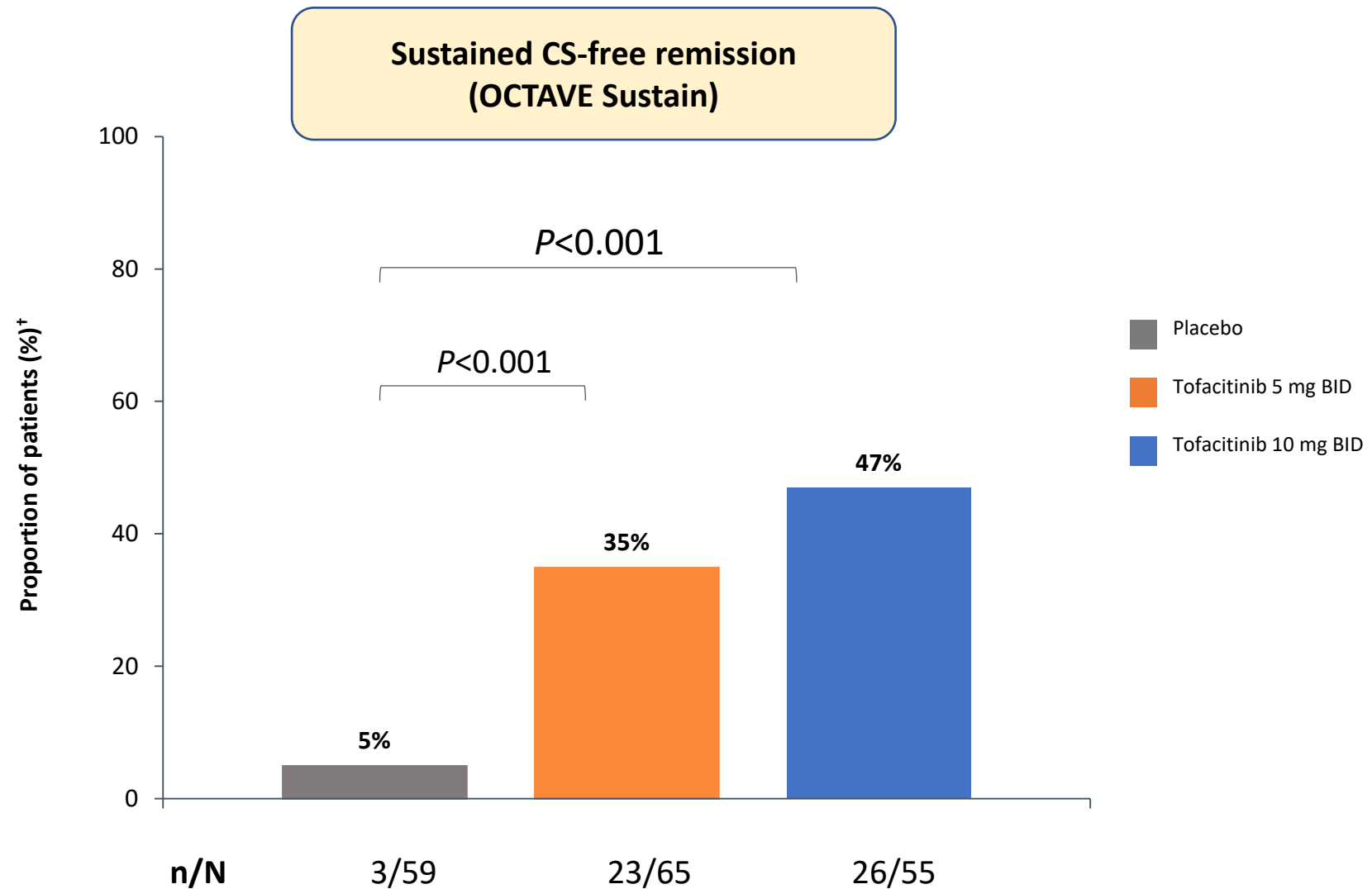


Η βελτίωση της ποιότητας ζωής φαίνεται να διατηρείται μακροπρόθεσμα για τους ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν τοφασιτινίνη



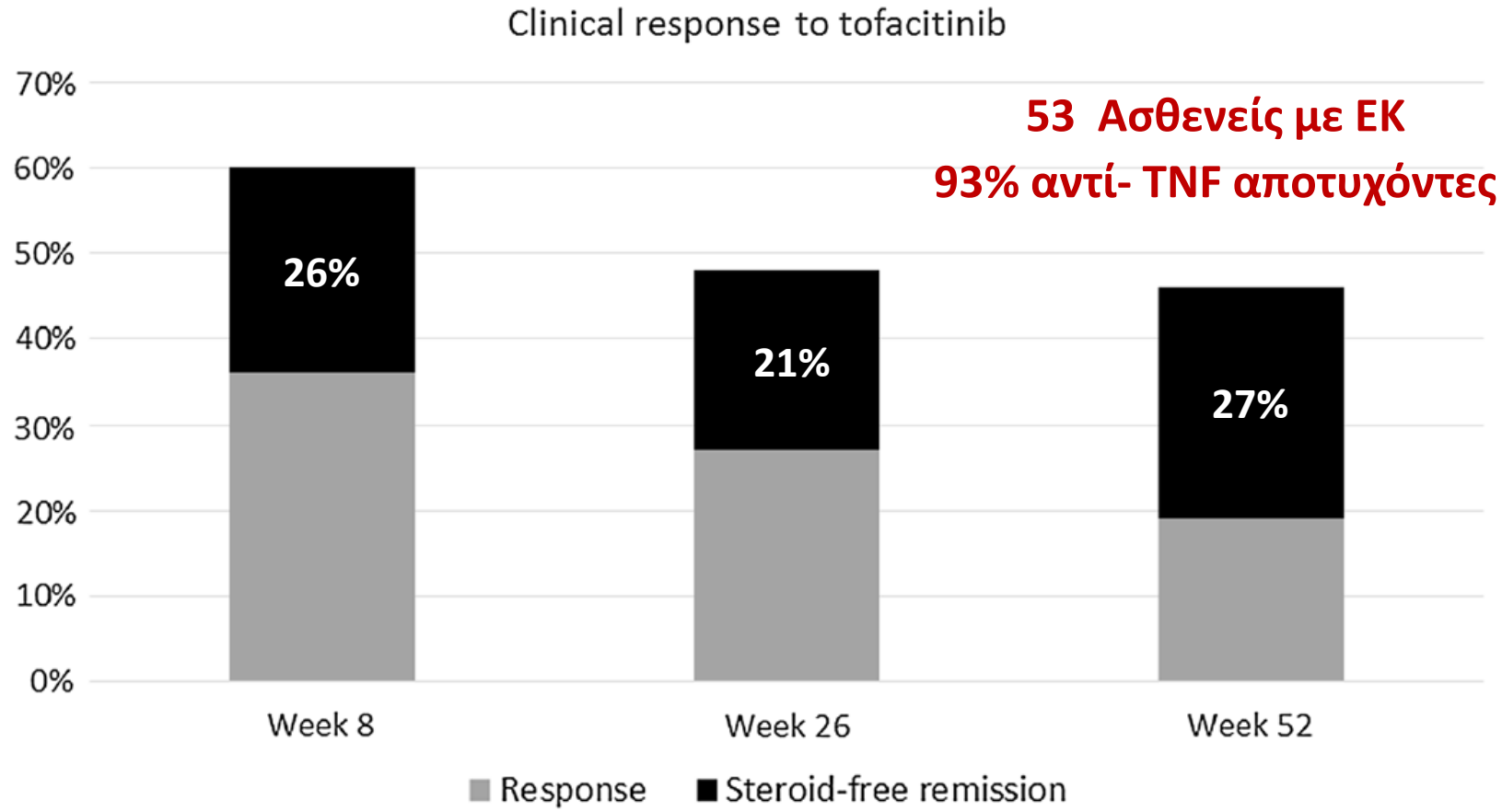
Είναι δυνατό οι ασθενείς που λαμβάνουν τοφασιτινίμπη να απαλλαγούν από τα κορτικοειδή;

OCTAVE Sustain : Η διατήρηση της ύφεσης χωρίς κορτικοειδή την εβδομάδα 24 και 52 ήταν σημαντικά πιθανότερη για όσους ασθενείς έλαβαν τοφαστινίνη

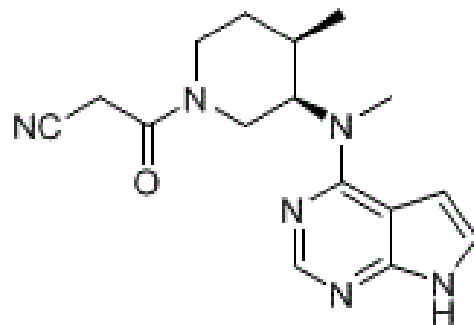


Σε μία σειρά 'δύσκολων' ασθενών με ΕΚ η τοφασιτινίμπη οδήγησε σε ύφεση- χωρίς κορτικοειδή- περίπου 1/3 των ασθενών μετά από 1 έτος (RWD)

RWD



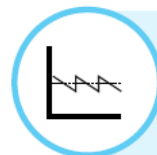
Χρειάζεται να μετρούμε επίπεδα της τοφαστινίμπης; Έχουν κλινική σημασία;



Tofacitinib (CP-690,550)



Tofacitinib is not a biologic and is therefore not susceptible to changes in drug clearance due to the formation of neutralising anti-drug antibodies^{2,3}



Phase II dose-ranging study:

Measurement of plasma concentrations in individual patients did not provide additional predictive value for efficacy beyond that provided by tofacitinib dose²



OCTAVE Phase III clinical programme:

Average plasma concentrations were similar between patients in remission and those who were not^{4,5}

Ποια είναι τα δεδομένα για την ασφάλεια της τοφασιτινίμπης στην ελκώδη κολίτιδα μετά από περίπου 6 έτη παρακολούθησης;

Δεδομένα ασφάλειας στην μελέτη OLE (944 ασθενείς, μέχρι 5.9 έτη παρακολούθησης)

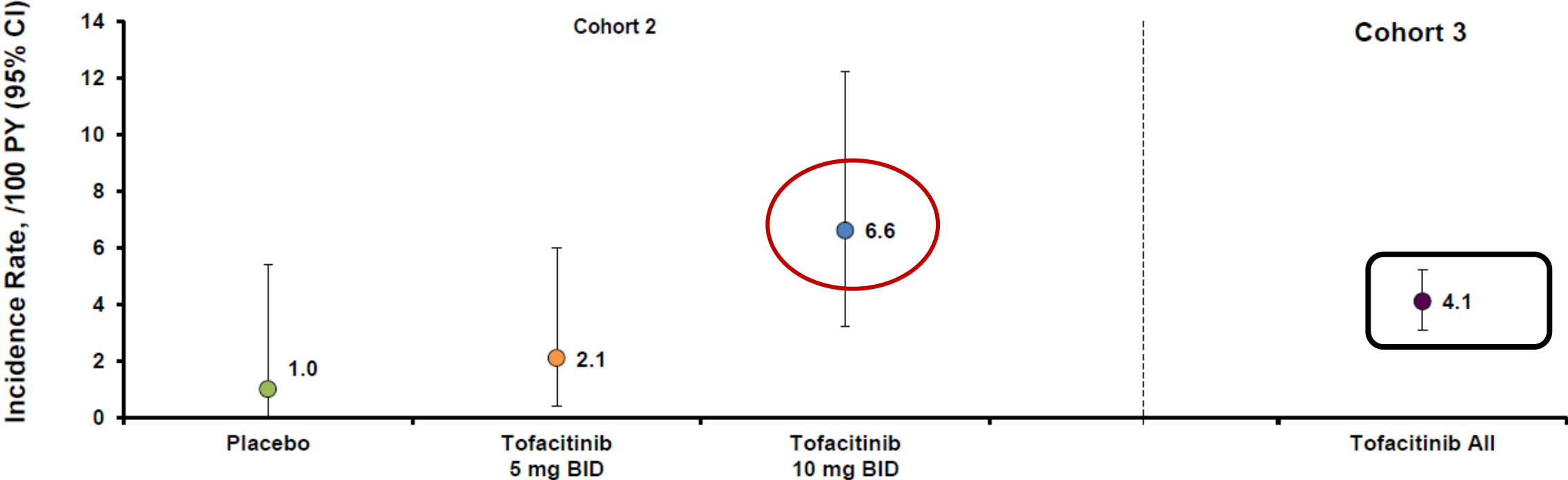
	Tofacitinib 5 mg BID (N=175; 527.1 PY)		Tofacitinib 10 mg BID (N=769; 1659.1 PY)		Tofacitinib All (N=944; 2186.2 PY)	
Discontinuations, n (%)	70 (40.0)		644 (83.7)		714 (75.6)	
Due to AE (excluding worsening UC)	16 (9.1) ^c		77 (10.0) ^c		93 (9.9)	
Due to insufficient clinical response	16 (9.1)		322 (41.9)		338 (35.8)	
Due to advancement / approval	11 (6.3)		142 (18.5)		153 (16.2)	
AEs, n (%)	152 (86.9)		621 (80.8)		773 (81.9)	
SAEs, n (%)	33 (18.9)		139 (18.1)		172 (18.2)	
Severe AEs, n (%)	20 (11.4)		97 (12.6)		117 (12.4)	
AEs of special interest	n (%)	IR (95% CI)	n (%)	IR (95% CI)	n (%)	IR (95% CI)
Deaths	0 (0.0)	0.00 (0.00, 0.70)	4 (0.5)	0.24 (0.07, 0.62)	4 (0.4)	0.18 (0.05, 0.47)
Serious infections	6 (3.4)	1.14 (0.42, 2.49)	28 (3.6)	1.70 (1.13, 2.46)	34 (3.6)	1.57 (1.08, 2.19)
All herpes zoster (non-serious and serious)	11 (6.3)	2.14 (1.07, 3.83)	57 (7.4)	3.64 (2.76, 4.71)	68 (7.2)	3.27 (2.54, 4.14)
Opportunistic infections	4 (2.3)	0.76 (0.21, 1.96)	15 (2.0)	0.91 (0.51, 1.50)	19 (2.0)	0.88 (0.53, 1.37)
Malignancies (excluding NMSC)	5 (2.9)	0.95 (0.31, 2.22)	15 (2.0)	0.91 (0.51, 1.49)	20 (2.1)	0.92 (0.56, 1.42)
NMSC	5 (2.9)	0.97 (0.31, 2.26)	11 (1.4)	0.67 (0.34, 1.21)	16 (1.7)	0.74 (0.43, 1.21)
MACE	2 (1.1)	0.38 (0.05, 1.37)	1 (0.1)	0.06 (0.00, 0.34)	3 (0.3)	0.14 (0.03, 0.40)
DVT	0 (0.0)	0.00 (0.00, 0.70)	1 (0.1)	0.06 (0.00, 0.34)	1 (0.1)	0.05 (0.00, 0.25)
PE	0 (0.0)	0.00 (0.00, 0.70)	4 (0.5)	0.24 (0.07, 0.62)	4 (0.4)	0.18 (0.05, 0.47)

Έρπητας ζωστήρας

Λιπιδαιμικό προφίλ

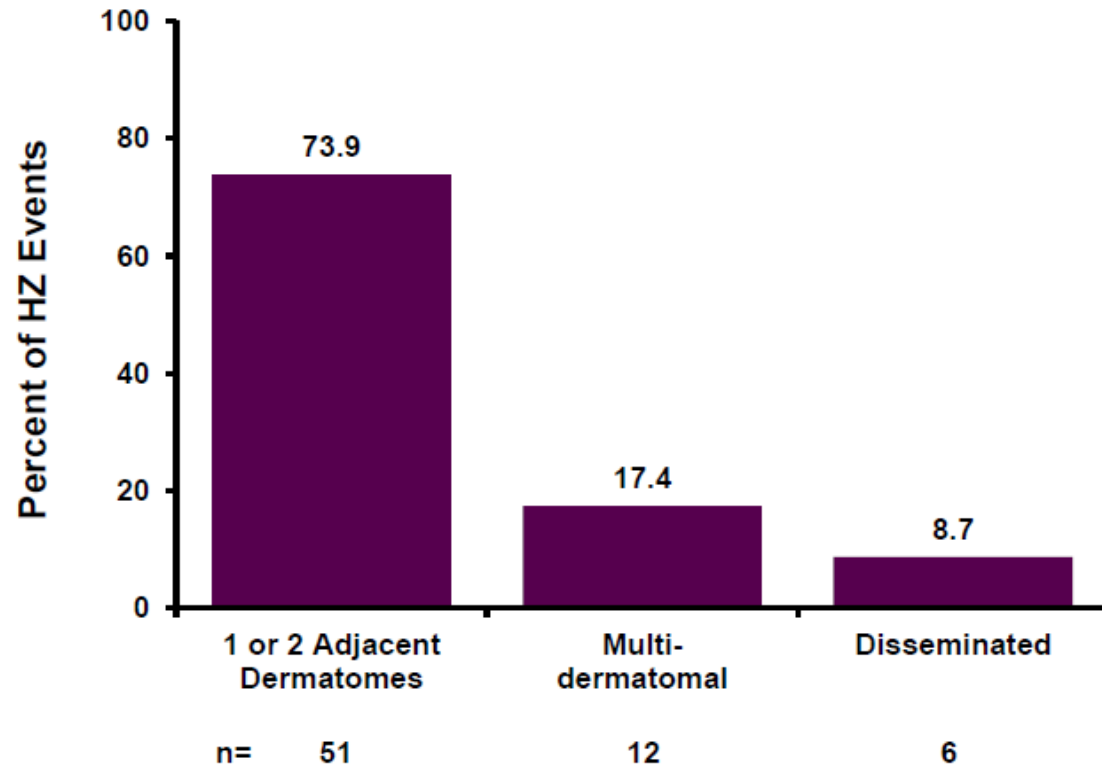
Φλεβοθρόμβωση/ΠΕ

Από την ανάλυση των κλινικών μελετών (1157 ασθενείς, 4.4 έτη) διαπιστώθηκε μία δοσοεξαρτώμενη σχέση της τοφασιτινίμπης με λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα

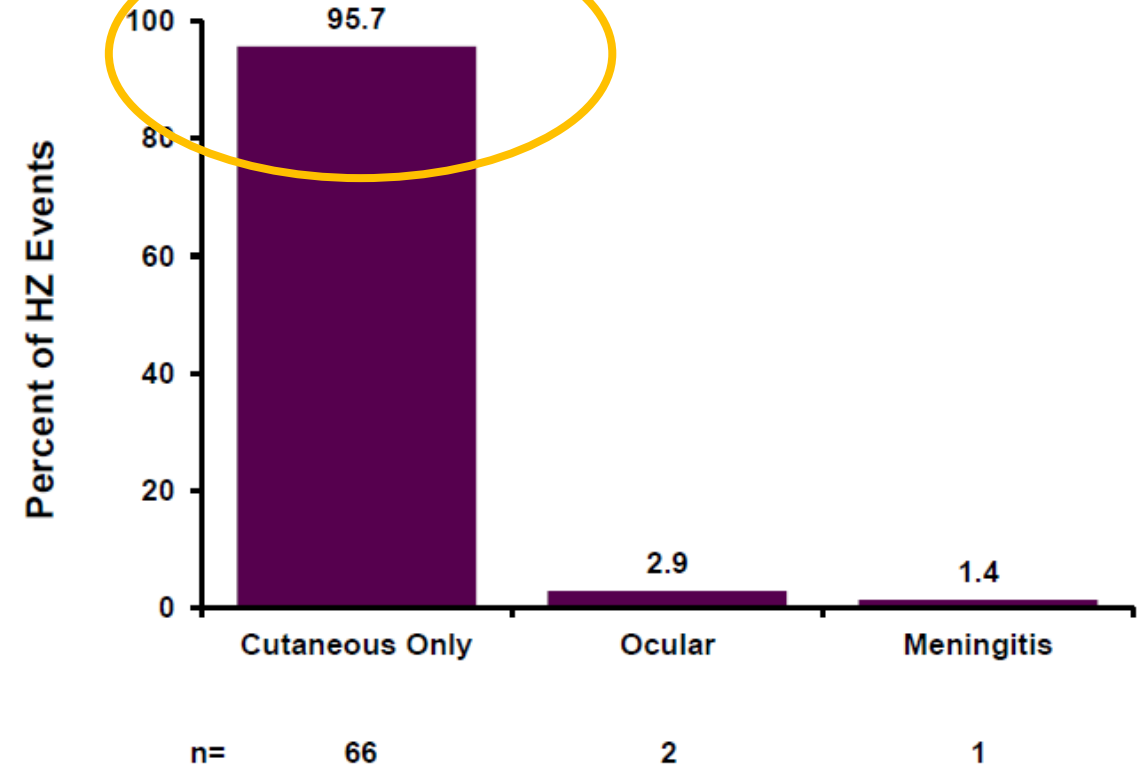


Τα κλινικά χαρακτηριστικά των περιπτώσεων έρπητα ζωστήρα ήταν 'χαμηλής' βαρύτητας (σε 2/3 των ασθενών δεν χρειάστηκε διακοπή της τοφασιτινίμπης)

Herpes Zoster Events by Number of Dermatomes and OI Categories



Herpes Zoster Events by Cutaneous Involvement



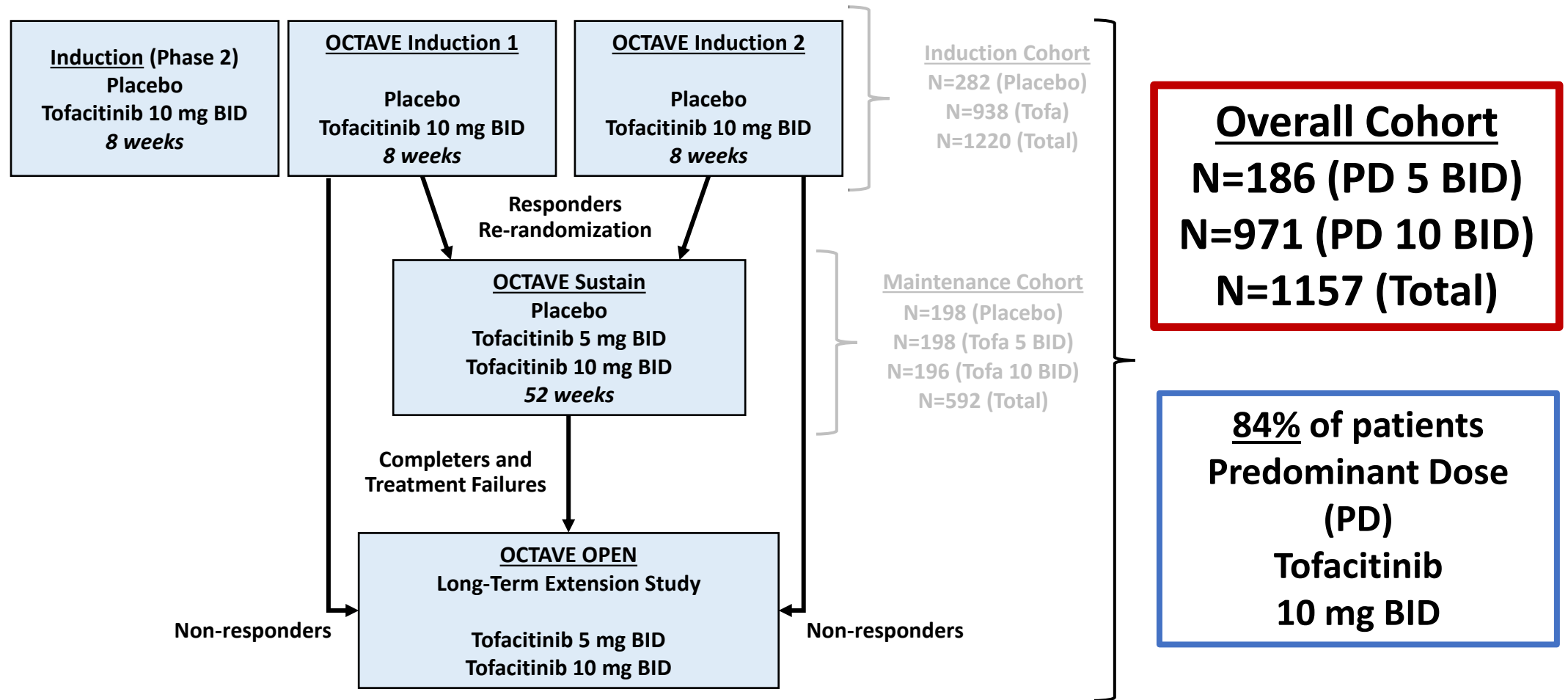
Δεδομένα ασφάλειας στην μελέτη OLE

(944 ασθενείς, μέχρι 5.9 έτη παρακολούθησης)

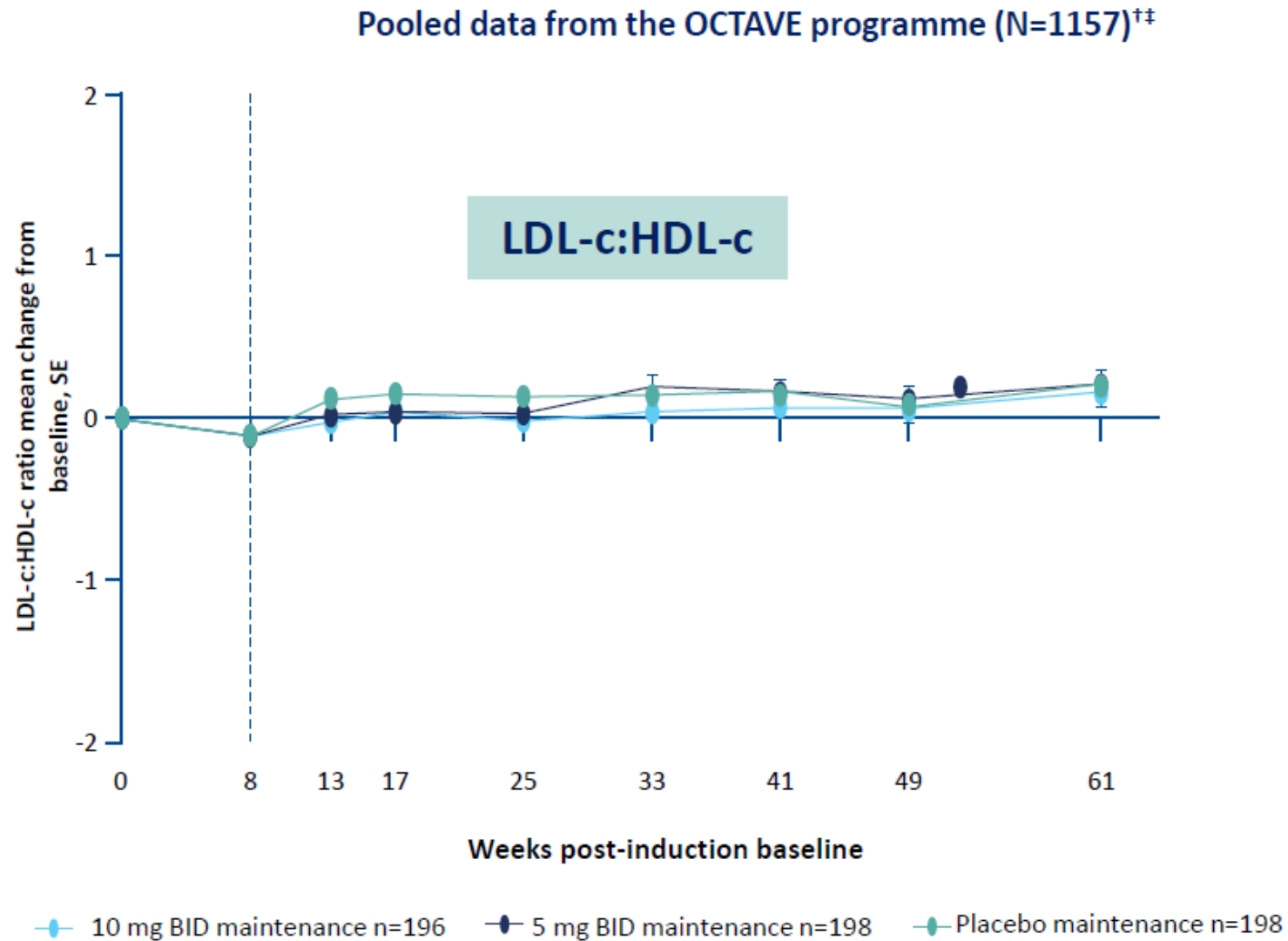
	Tofacitinib 5 mg BID (N=175; 527.1 PY)		Tofacitinib 10 mg BID (N=769; 1659.1 PY)		Tofacitinib All (N=944; 2186.2 PY)	
Discontinuations, n (%)	70 (40.0)		644 (83.7)		714 (75.6)	
Due to AE (excluding worsening UC)	16 (9.1) ^c		77 (10.0) ^c		93 (9.9)	
Due to insufficient clinical response	16 (9.1)		322 (41.9)		338 (35.8)	
Due to advancement / approval	11 (6.3)		142 (18.5)		153 (16.2)	
AEs, n (%)	152 (86.9)		621 (80.8)		773 (81.9)	
SAEs, n (%)	33 (18.9)		139 (18.1)		172 (18.2)	
Severe AEs, n (%)	20 (11.4)		97 (12.6)		117 (12.4)	
AEs of special interest	n (%)	IR (95% CI)	n (%)	IR (95% CI)	n (%)	IR (95% CI)
Deaths	0 (0.0)	0.00 (0.00, 0.70)	4 (0.5)	0.24 (0.07, 0.62)	4 (0.4)	0.18 (0.05, 0.47)
Serious infections	6 (3.4)	1.14 (0.42, 2.49)	28 (3.6)	1.70 (1.13, 2.46)	34 (3.6)	1.57 (1.08, 2.19)
All herpes zoster (non-serious and serious)	11 (6.3)	2.14 (1.07, 3.83)	57 (7.4)	3.64 (2.76, 4.71)	68 (7.2)	3.27 (2.54, 4.14)
Opportunistic infections	4 (2.3)	0.76 (0.21, 1.96)	15 (2.0)	0.91 (0.51, 1.50)	19 (2.0)	0.88 (0.53, 1.37)
Malignancies (excluding NMSC)	5 (2.9)	0.95 (0.31, 2.22)	15 (2.0)	0.91 (0.51, 1.49)	20 (2.1)	0.92 (0.56, 1.42)
NMSC	5 (2.9)	0.97 (0.31, 2.26)	11 (1.4)	0.67 (0.34, 1.21)	16 (1.7)	0.74 (0.43, 1.21)
MACE	2 (1.1)	0.38 (0.05, 1.37)	1 (0.1)	0.06 (0.00, 0.34)	3 (0.3)	0.14 (0.03, 0.40)
DVT	0 (0.0)	0.00 (0.00, 0.70)	1 (0.1)	0.06 (0.00, 0.34)	1 (0.1)	0.05 (0.00, 0.25)
PE	0 (0.0)	0.00 (0.00, 0.70)	4 (0.5)	0.24 (0.07, 0.62)	4 (0.4)	0.18 (0.05, 0.47)

Έρπητας ζωστήρας

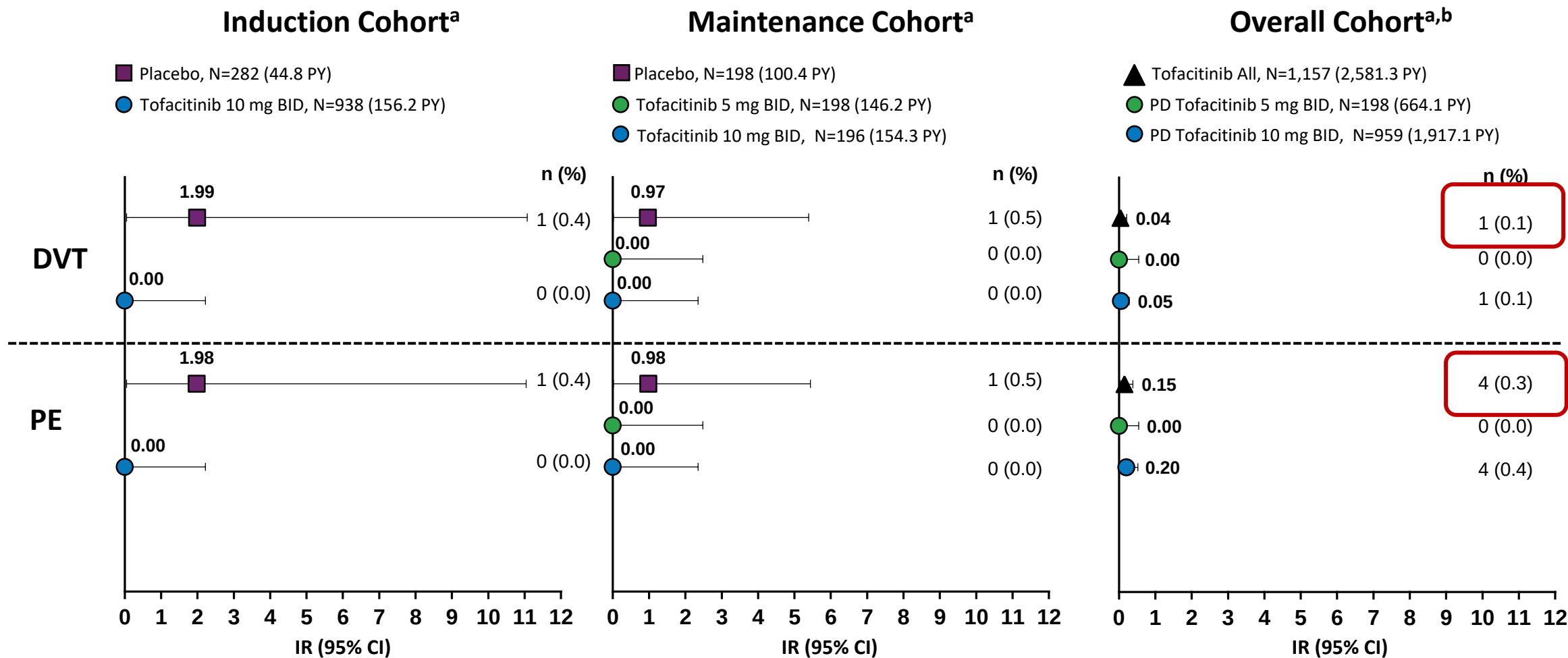
Η πλειοψηφία των ασθενών στο κλινικό πρόγραμμα της τοφασιτινίμπης έλαβε την υψηλή δόση των 10mg και παρόλα αυτά η συχνότητα εκδήλωσης έρπητα ζωστήρα μειώθηκε σε βάθος χρόνου (από 4.1 σε 3.27%)



Παρά την αύξηση των λιπιδίων, ο μέσος λόγος LDL/HDL δεν άλλαξε και ο 10ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος ήταν ανεπηρέαστος



Η συχνότητα εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής ήταν συγκρίσιμη με των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα
(όλα τα συμβάματα σε ασθενείς που έλαβαν 10mg και είχαν προδιαθεσικούς παράγοντες)



Οι περιπτώσεις εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης/πνευμονικής εμβολής στο κλινικό πρόγραμμα της τοφασιτινίμπης (10mg) για την ελκώδη κολίτιδα (5,4 έτη, 5/1157 ασθενείς)

1. Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, 58 ετών, προηγήθηκε μακράς διάρκειας πτήση και επιμολυσμένο τραύμα, απότοκο ατυχήματος (1149 ημέρες μετά την πρώτη δόση)
2. ΠΕ, 70 ετών, χολαγγειοκαρκίνωμα (383 ημέρες)
3. ΠΕ, 57 ετών, ιστορικό εν των βάθει φλεβοθρόμβωσης και ΑΕΕ (236 ημέρες)
4. ΠΕ, 25 ετών, ιστορικό εν των βάθει φλεβοθρόμβωσης και ΠΕ (216 ημέρες)
5. ΠΕ, 21 ετών, λήψη αντισυλληπτικών (569 ημέρες)

Η τοφασιτινίμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για φλεβοθρόμβωση, ανεξάρτητα από την ένδειξη και την δοσολογία

❑ Οι παράγοντες κινδύνου για φλεβοθρόμβωση περιλαμβάνουν:

- Ιστορικό φλεβοθρόμβωσης
- Ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση
- Ακινητοποίηση
- Έμφραγμα του μυοκαρδίου(εντός των τελευταίων 3 μηνών)
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Χρήση συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης
- Κληρονομούμενη διαταραχή πηκτικότητας
- Κακοήθεια

❑ Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν πρόσθετοι παράγοντες κινδύνου για φλεβοθρόμβωση όπως:

- Ηλικία
- Παχυσαρκία (BMI≥30)
- Διαβήτης
- Υπέρταση
- Κάπνισμα

❖ *Οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται περιοδικά κατά την διάρκεια της θεραπείας με τοφασιτινίμπη για την εκτίμηση αλλαγών του κινδύνου φλεβοθρόμβωσης*

Ποια είναι η θέση της τοφαστινίμπης στην θεραπευτική της ελκώδους κολίτιδας;

Η τοφασιτινίμπη για την ανθεκτική στα ανοσοκατασταλτικά ελκώδη κολίτιδα (ECCO)

ECCO Guideline/Consensus Paper

Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management

Marcus Harbord,^{a,†,#} Rami Eliakim,^{b,#} Dominik Bettenworth,^c Konstantinos Karmiris,^d Konstantinos Katsanos,^e Uri Kopylov,^f Torsten Kucharzik,^g Tamás Molnár,^h Tim Raine,ⁱ Shaji Sebastian,^j Helena Tavares de Sousa,^k Axel Dignass,^{l,†} Franck Carbonnel;^{m,†} for the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]

11.3.3. Immunomodulator-refractory ulcerative colitis

ECCO statement 11K

Patients with moderate colitis refractory to thiopurines should be treated with anti-TNF [EL1], preferably combined with thiopurines, at least for infliximab [EL2], or vedolizumab [EL2]. In case of treatment failure, a different anti-TNF [EL4] or vedolizumab [EL2] should be considered, and colectomy recommended if further medical therapy does not achieve a clear clinical benefit [EL5]

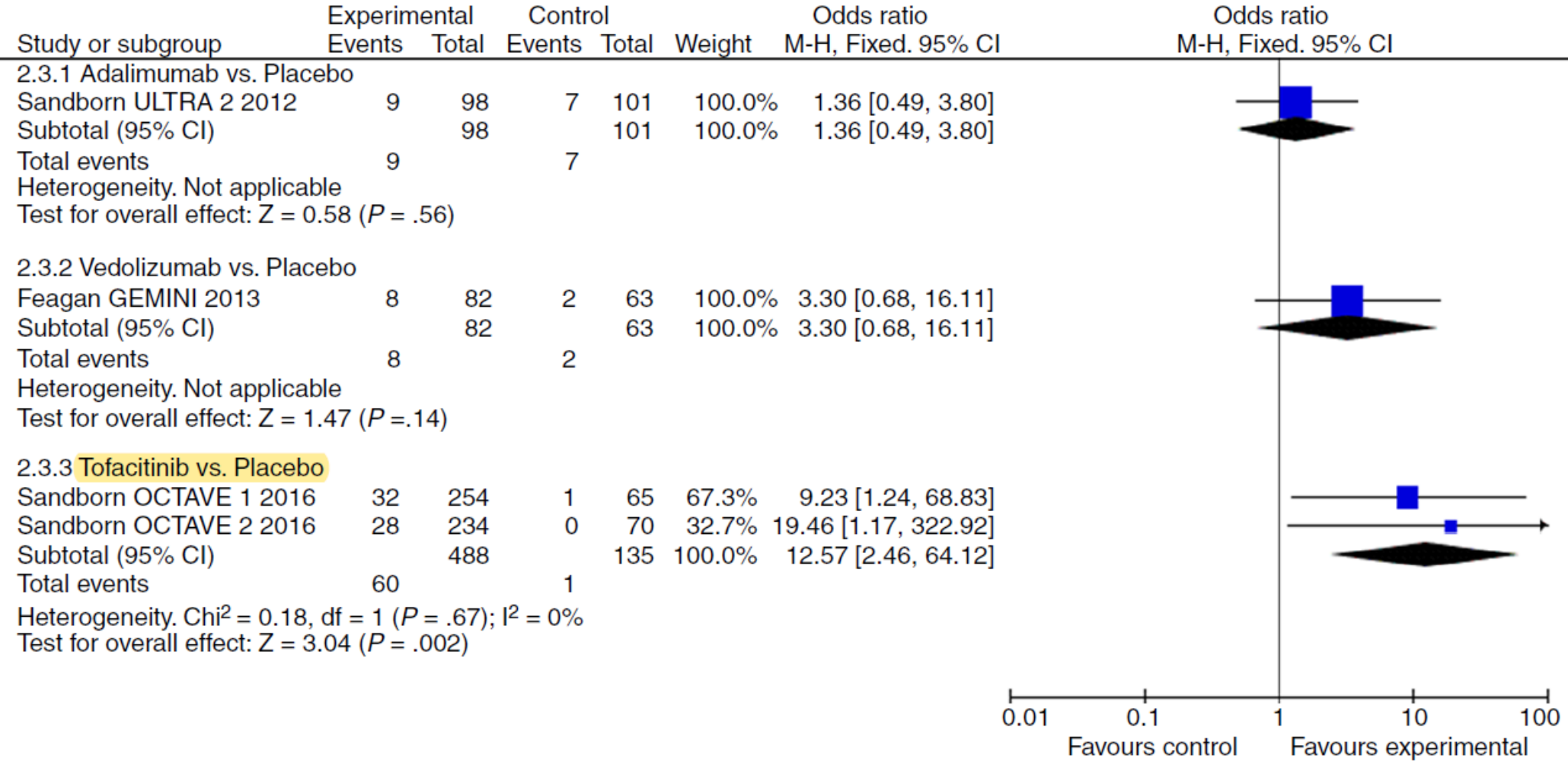
remission should be discussed with the patient. In the absence of contraindications, biologic therapy should be considered. Infliximab, adalimumab, golimumab, and vedolizumab have all been evaluated for use in UC refractory to thiopurines. Tofacitinib has also been shown to be effective in this patient population.^{199,201}

The OCTAVE 1 and 2 trials of tofacitinib¹⁹⁹ included patients who had failed azathioprine. Therefore, tofacitinib may be an option in patients with moderate to severe UC refractory to thiopurines, once it has been approved by the European Medicines Agency.

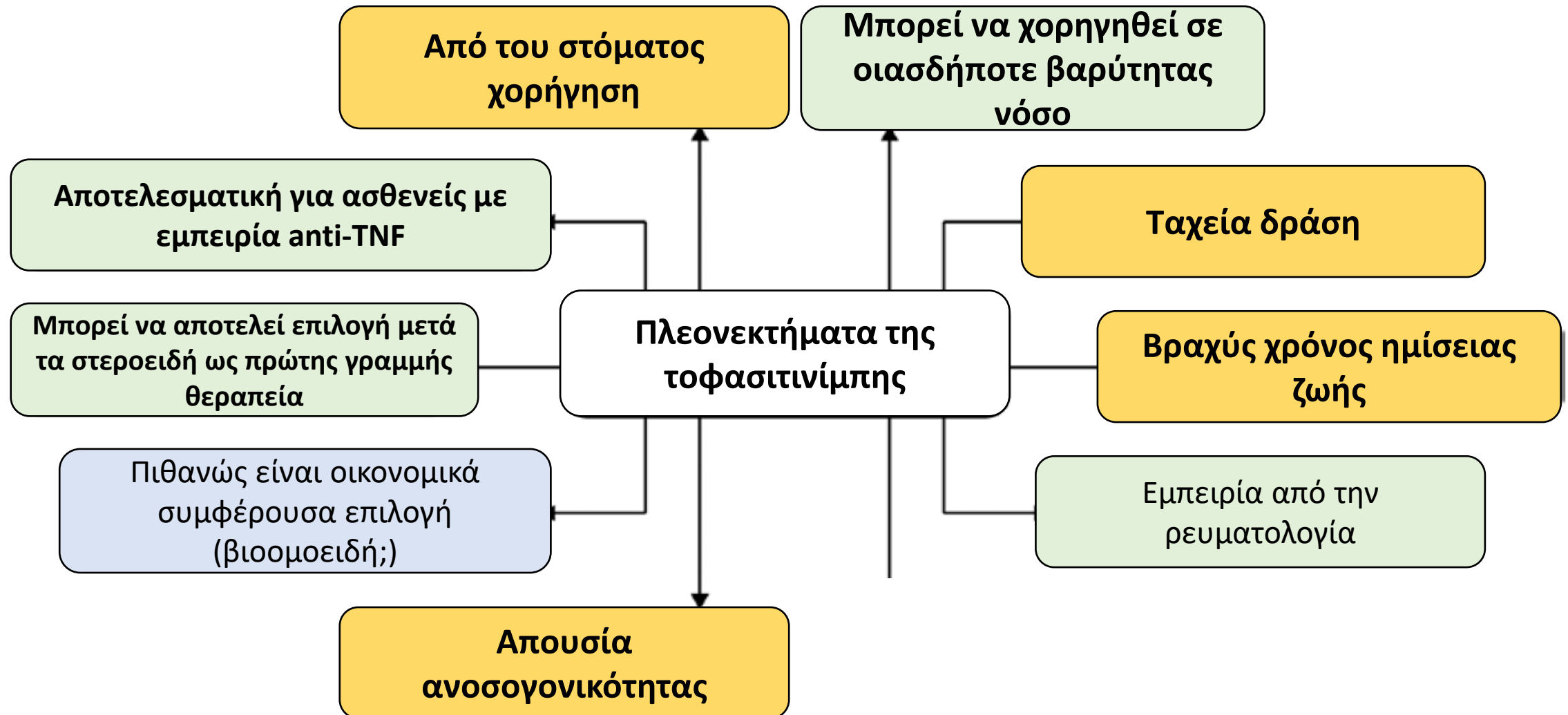
Η αποτελεσματικότητα της τοφαστινίμπης ήταν συγκρίσιμη με αυτή των βιολογικών παραγόντων σε ασθενείς που δεν έχουν εκτεθεί σε βιολογικά (έμμεση σύγκριση)

A. Indirect effect estimates for induction of clinical response in moderate-to-severe ulcerative colitis				
IFX				
2.01 (1.36–2.98)	ADA			
1.67 (1.08–2.59)	0.83 (0.55–1.26)	GLM		
1.47 (0.89–2.43)	0.73 (0.45–1.19)	0.88 (0.53–1.48)	TFB	
1.12 (0.57–2.22)	0.56 (0.29–1.09)	0.67 (0.34–1.35)	0.76 (0.37–1.60)	VDZ
B. Indirect effect estimates for induction of clinical remission in moderate-to-severe ulcerative colitis				
IFX				
2.10 (1.21–3.64)	ADA			
1.43 (0.76–2.71)	0.68 (0.36–1.31)	GLM		
1.63 (0.83–3.23)	0.78 (0.39–1.55)	1.14 (0.53–2.44)	TFB	
0.95 (0.33–2.74)	0.45 (0.16–1.31)	0.66 (0.22–2.02)	0.58 (0.19–1.82)	VDZ
C. Indirect effect estimates for induction of mucosal healing in moderate-to-severe ulcerative colitis				
IFX				
1.87 (1.26–2.79)	ADA			
1.75 (1.13–2.73)	0.94 (0.61–1.43)	GLM		
1.48 (0.83–2.65)	0.79 (0.45–1.40)	0.85 (0.46–1.54)	TFB	
1.05 (0.53–2.09)	0.56 (0.29–1.10)	0.60 (0.30–1.21)	0.71 (0.32–1.57)	VDZ

Η τοφασιτινίμπη μπορεί να είναι καλύτερη από τα βιολογικά στην επαγωγή της ύφεσης σε ασθενείς με εμπειρία αντί-TNF (8 εβδ)



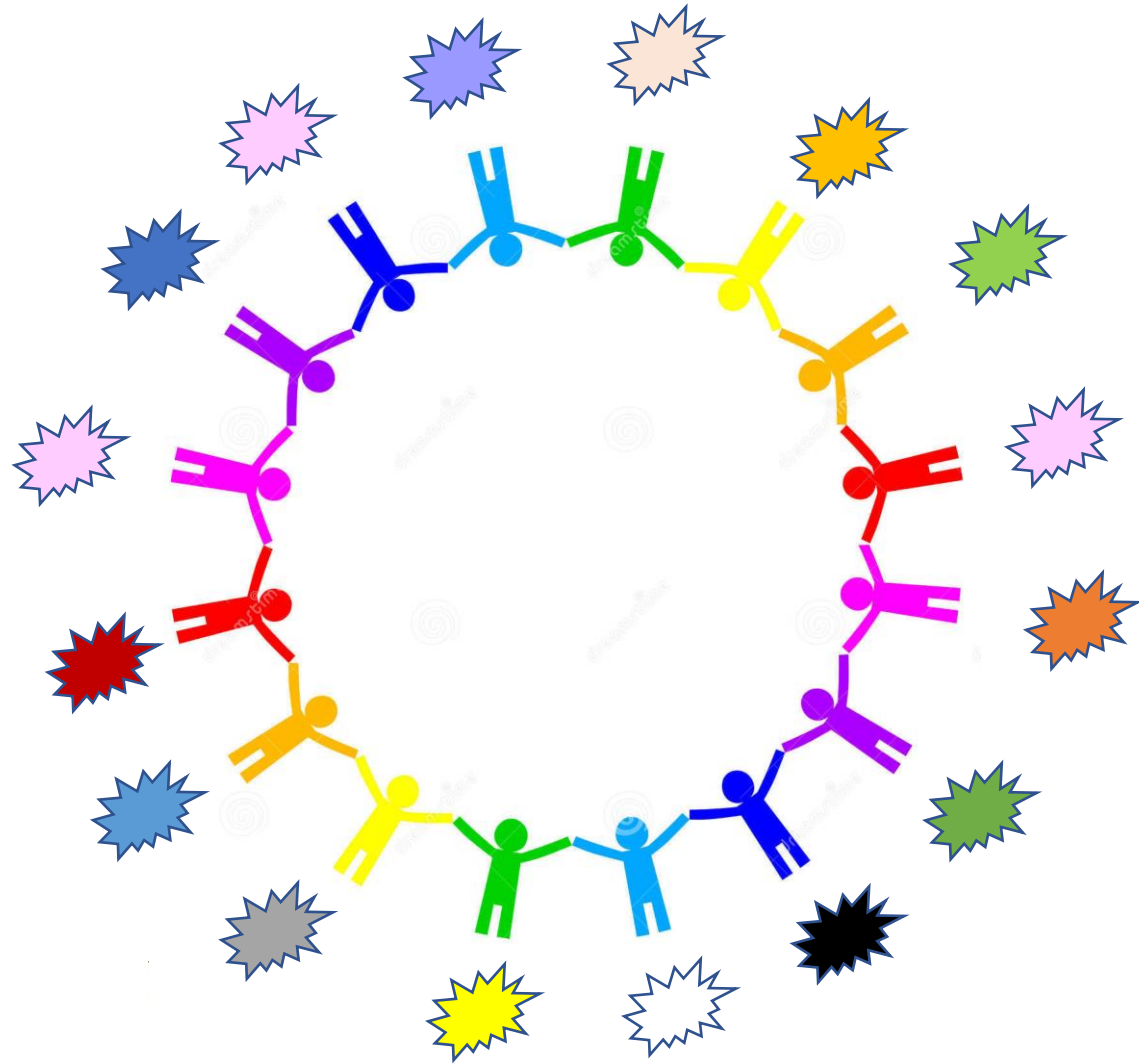
Ποια είναι τα πλεονεκτήματα της τοφασιτινίμπης;



Ποιος θα ήταν ένας 'καλός υποψήφιος' ασθενής με ελκώδη κολίτιδα για θεραπεία με τοφασιτινίμπη;

- ❖ Ασθενής με μέτρια προς σοβαρή ελκώδη κολίτιδα
- ❖ Ασθενής που έχει αποτύχει σε ανοσοκατασταλτικά ή/και βιολογικά (διαδικασία ηλεκτρονικής έγκρισης)
- ❖ Ασθενής που για επαγγελματικούς ή άλλους λόγους προτιμά να λάβει φαρμακευτική αγωγή από το στόμα
- ❖ Ασθενής στον οποίο θέλουμε ταχεία επίτευξη ύφεσης αλλά προτιμούμε την αποφυγή της κορτιζόνης
- ❖ Ασθενής νέος, μη καπνιστής, μη παχύσαρκος, χωρίς προδιαθεσικούς παράγοντες για φλεβοθρόμβωση

Η ιδανική συνθήκη:
Η επιλογή του κατάλληλου φαρμάκου για τον κατάλληλο άρρωστο (personalized treatment)



Back up

Η τοφασιτινίμπη για την επίτευξη και διατήρηση της ύφεσης σε ασθενείς με ή χωρίς προηγούμενη αποτυχία σε αντί-TNF, δηλαδή και ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής στην μέτρια προς βαρεια έλκώδη κολίτιδα

ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults

David T. Rubin, MD, FACP¹, Ashwin N. Ananthakrishnan, MD, MPH², Corey A. Siegel, MD, MS³,
Bryan G. Sauer, MD, MSc (Clin Res), FACP (GRADE Methodologist)⁴ and Millie D. Long, MD, MPH, FACP⁵

27. In patients with moderately to severely active UC, we recommend tofacitinib 10 mg orally b.i.d. for 8 weeks to induce remission (strong recommendation, moderate quality of evidence).

28. In patients with moderately to severely active UC who have previously failed anti-TNF therapy, we recommend tofacitinib for induction of remission (strong recommendation, moderate quality of evidence).

36. We recommend continuing tofacitinib for maintenance of remission in patients with previously moderately to severely active UC now in remission after induction with tofacitinib (strong recommendation, moderate quality of evidence).