

# Συνδυαστική Θεραπεία με Βιολογικούς Παράγοντες & Μικρά Μόρια

Χρήστος Λιάτσος, PhD, FEBGH

Διευθυντής Γαστρεντερολογικής Κλινικής 401 ΓΣΝΑ

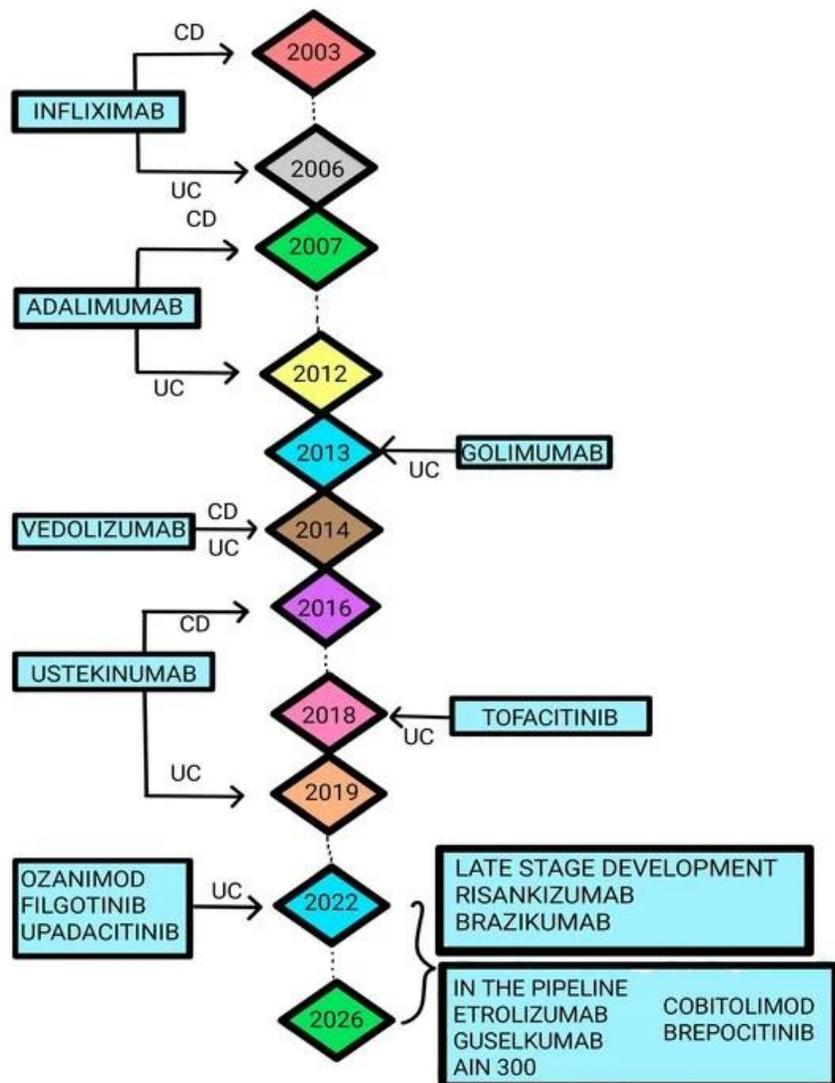


# ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΚΡΟΥΣΗΣ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων που να αφορά στην εν λόγω ομιλία



# ΔΥΣΚΟΛΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΙΦΝΕ

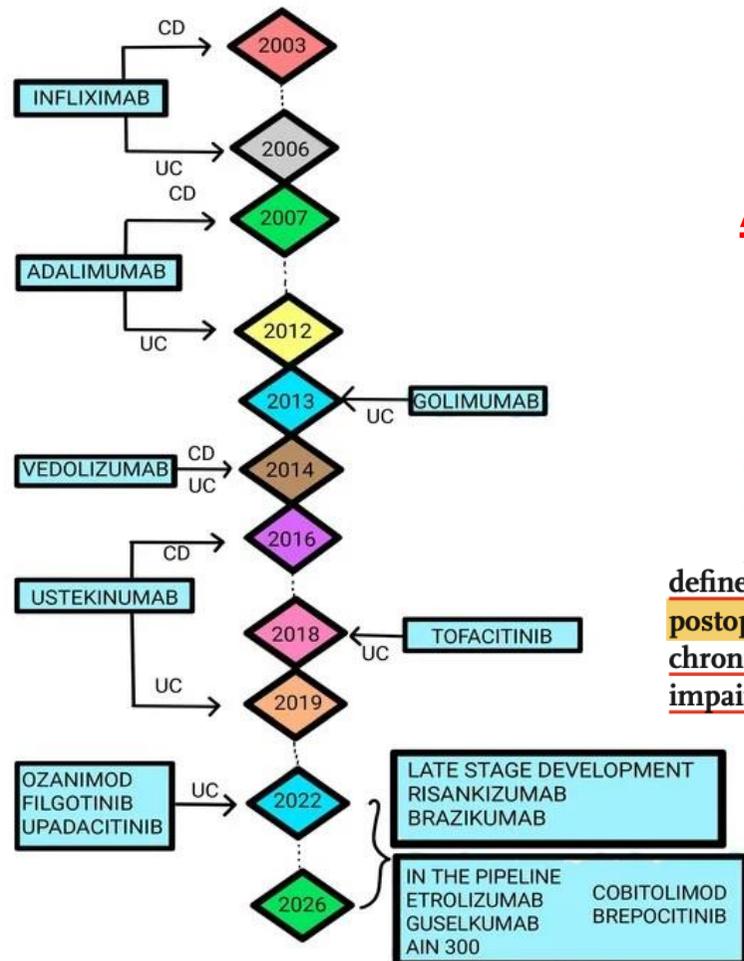


Παρά τις πολλαπλές επιλογές που διαθέτουμε με την σημαντική πρόοδο στη Tx των ΙΦΝΕ, η πρωτοπαθής μη ανταπόκριση και η δευτεροπαθής απώλεια της ανταπόκρισης αποτελεί το 2025 την μέγιστη πρόκληση

Η αποτυχία πολλών φαρμακευτικών επιλογών αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα στη αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ

Οι ασθενείς που έχουν εκτεθεί σε βιολογικούς και μικρά μόρια είναι δυσκολότερο να θεραπευτούν, ενώ δεν υπάρχουν ακριβή δεδομένα για τον αριθμό των ασθενών που εμπίπτουν σε αυτή την κατηγορία αλλά ούτε και ακριβείς θεραπευτικές επιλογές ή συστάσεις (guidelines)

# ΔΥΣΚΟΛΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΙΦΝΕ



## ΔΥΣΚΟΛΗ ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΙΦΝΕ – Difficult-to-treat IBD

### Difficult-to-treat inflammatory bowel disease: results from an international consensus meeting

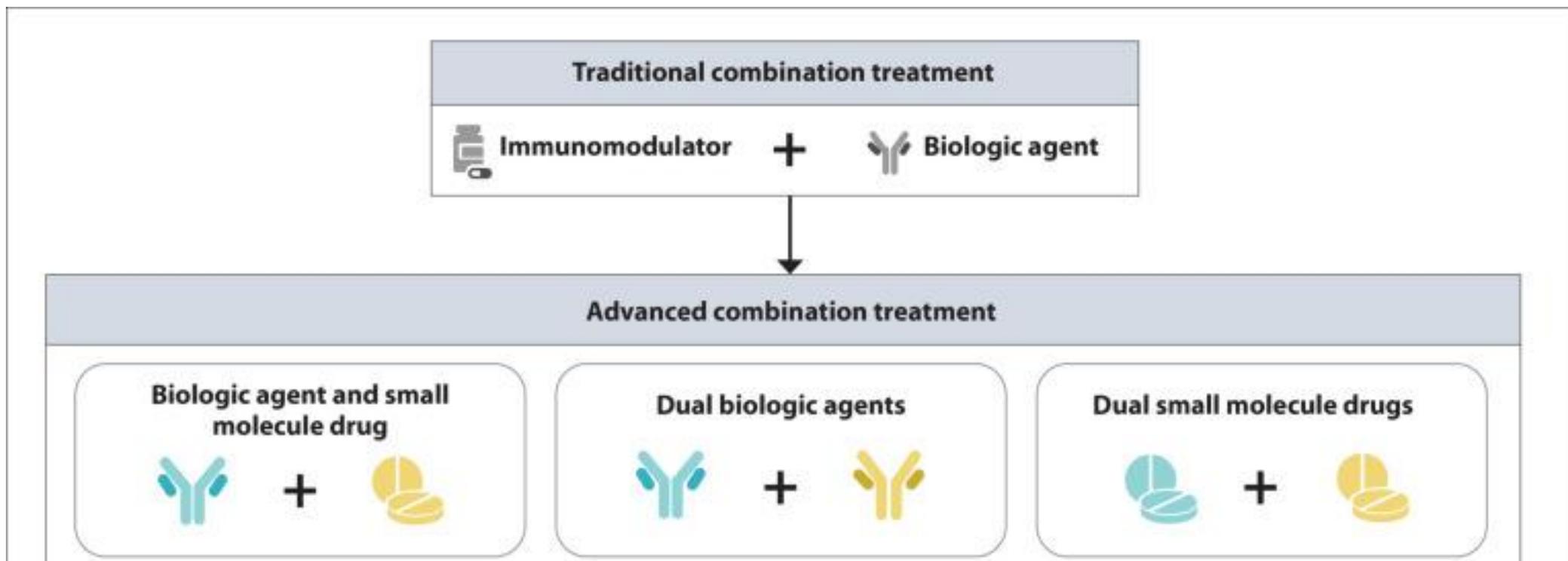
Tommaso Lorenzo Parigi, Ferdinando D'Amico, Maria T Abreu, Axel Dignass, Iris Dotan, Fernando Magro, Anne M Griffiths, Vipul Jairath, Marietta Iacucci, Gerassimos J Mantzaris, Colm O'Morain, Walter Reinisch, David B Sachar, Dan Turner, Takayuki Yamamoto, David T Rubin, Laurent Peyrin-Biroulet, Subrata Ghosh\*, Silvio Danese\*

“Agreement” was defined as at least 75% consensus. The group agreed that difficult-to-treat IBD is defined by the failure of biologics and advanced small molecules with at least two different mechanisms of action, or postoperative recurrence of Crohn’s disease after two surgical resections in adults, or one in children. In addition, chronic antibiotic-refractory pouchitis, complex perianal disease, and comorbid psychosocial complications that impair disease management also qualified as difficult-to-treat IBD.

Parigi TL, et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8: 853–859

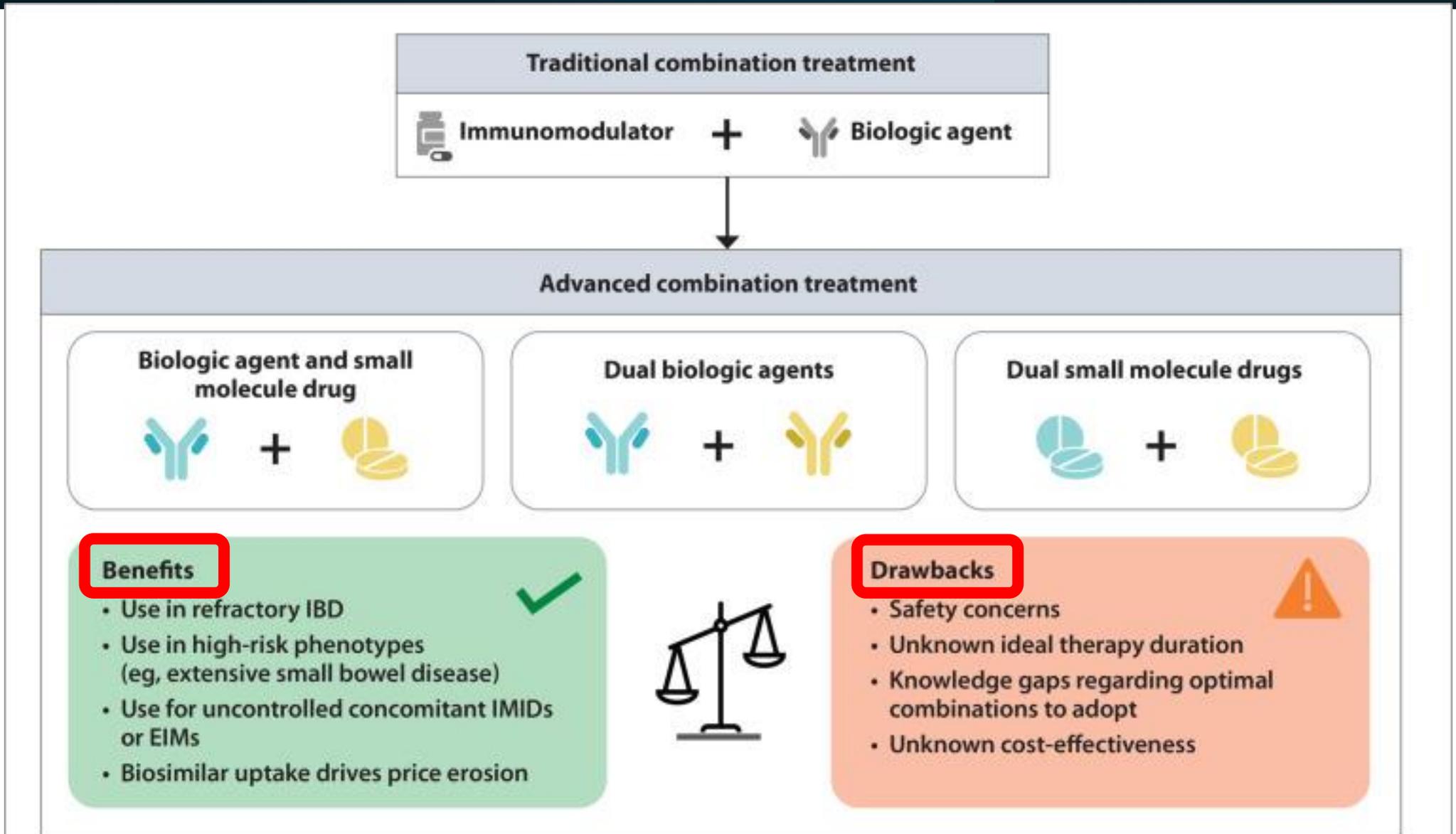
# ΟΔΗΓΟΣ ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗΣ ΤΧ ΣΤΙΣ ΙΦΝΕ ΑΠΟ ΣΥΜΒΑΤΙΚΕΣ ΣΕ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΕΣ (ACT: ADVANCED COMBINATION TREATMENT)

Solitano V, et al.  
Gastroenterol Hepatol  
(N Y),  
2023;19(5):251-263



# ΟΔΗΓΟΣ ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗΣ ΤΧ ΣΤΙΣ ΙΦΝΕ ΑΠΟ ΣΥΜΒΑΤΙΚΕΣ ΣΕ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΕΣ (ACT: ADVANCED COMBINATION TREATMENT)

Solitano V, et al.  
Gastroenterol Hepatol  
(N Y),  
2023;19(5):251-263

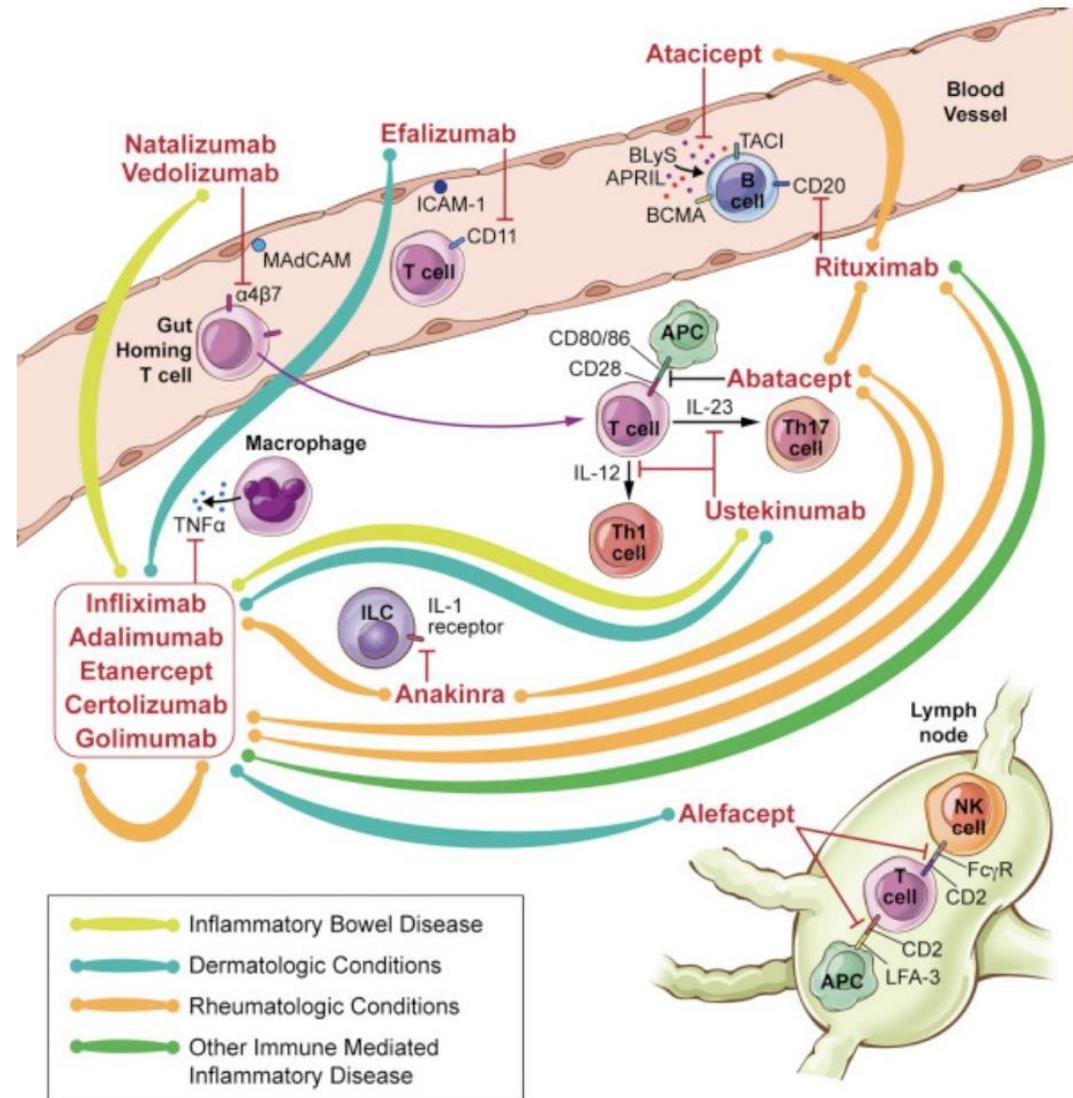


# Combining Biologics in Inflammatory Bowel Disease and Other Immune Mediated Inflammatory Disorders

Robert P. Hirten <sup>1</sup> \* ✉ . Marietta Iacucci <sup>2</sup> † .

Shailja Shah <sup>3</sup> † . Subrata Ghosh <sup>4</sup> †, a .

Jean-Frederic Colombel <sup>5</sup> \*, a



# ΓΙΑΤΙ ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ?

Πολλά ανοσολογικά μονοπάτια που ρυθμίζουν την ανοσο-διαμεσολαβούμενη φλεγμονώδη διαδικασία

Περιορισμένα % ύφεσης με την χρήση ενός ΒΠ/ΜΜ

Αποτυχία κατά την διάρκεια της Tx με την χρήση ενός ΒΠ/ΜΜ

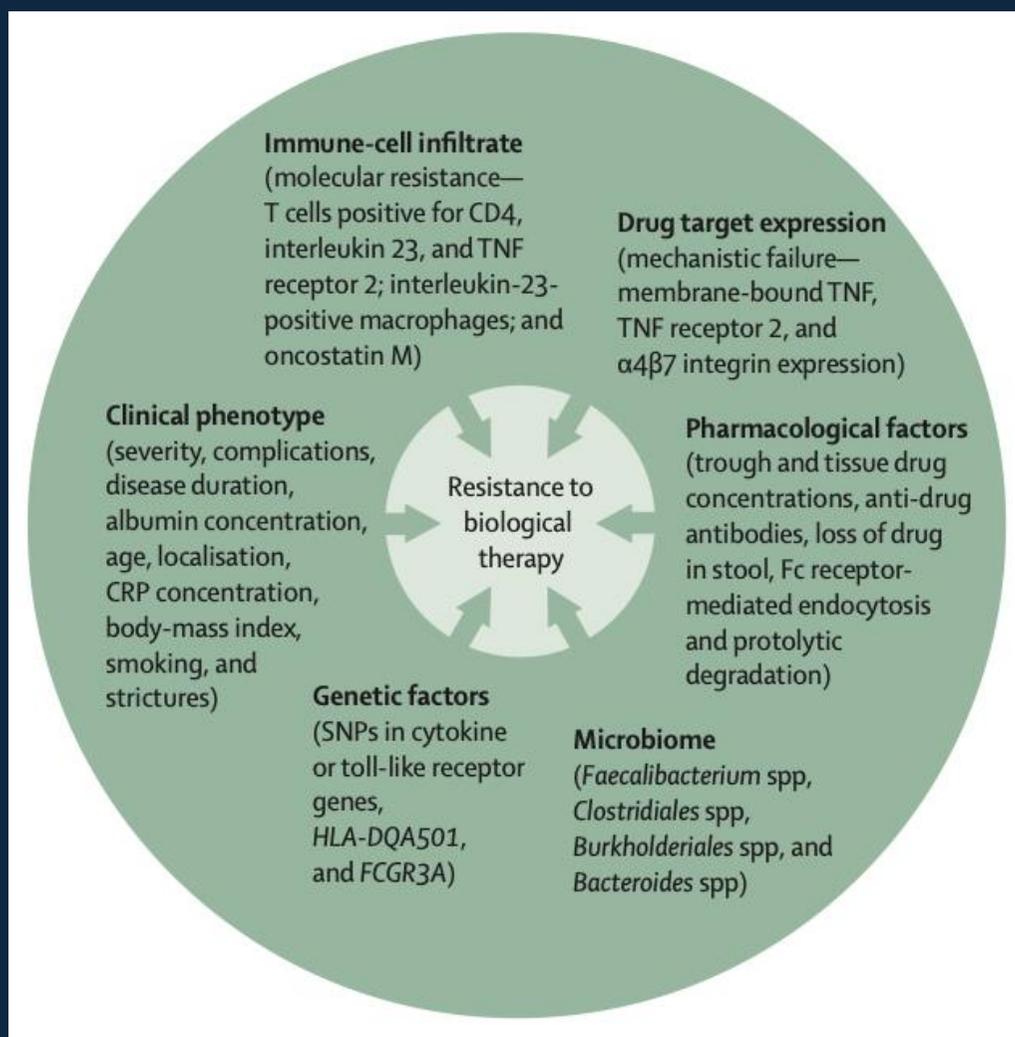
Η κάθε επόμενη χρήση ΒΠ/ΜΜ τείνει να είναι και λιγότερο αποτελεσματική

ΒΠ/ΜΜ αποτελεσματικοί σε ενδοαυλική νόσο μπορεί να είναι αναποτελεσματικοί σε ΕΙΜ ή άλλο ανοσοεξαρτώμενο φλεγμονώδες νόσημα - ΙΜΙD



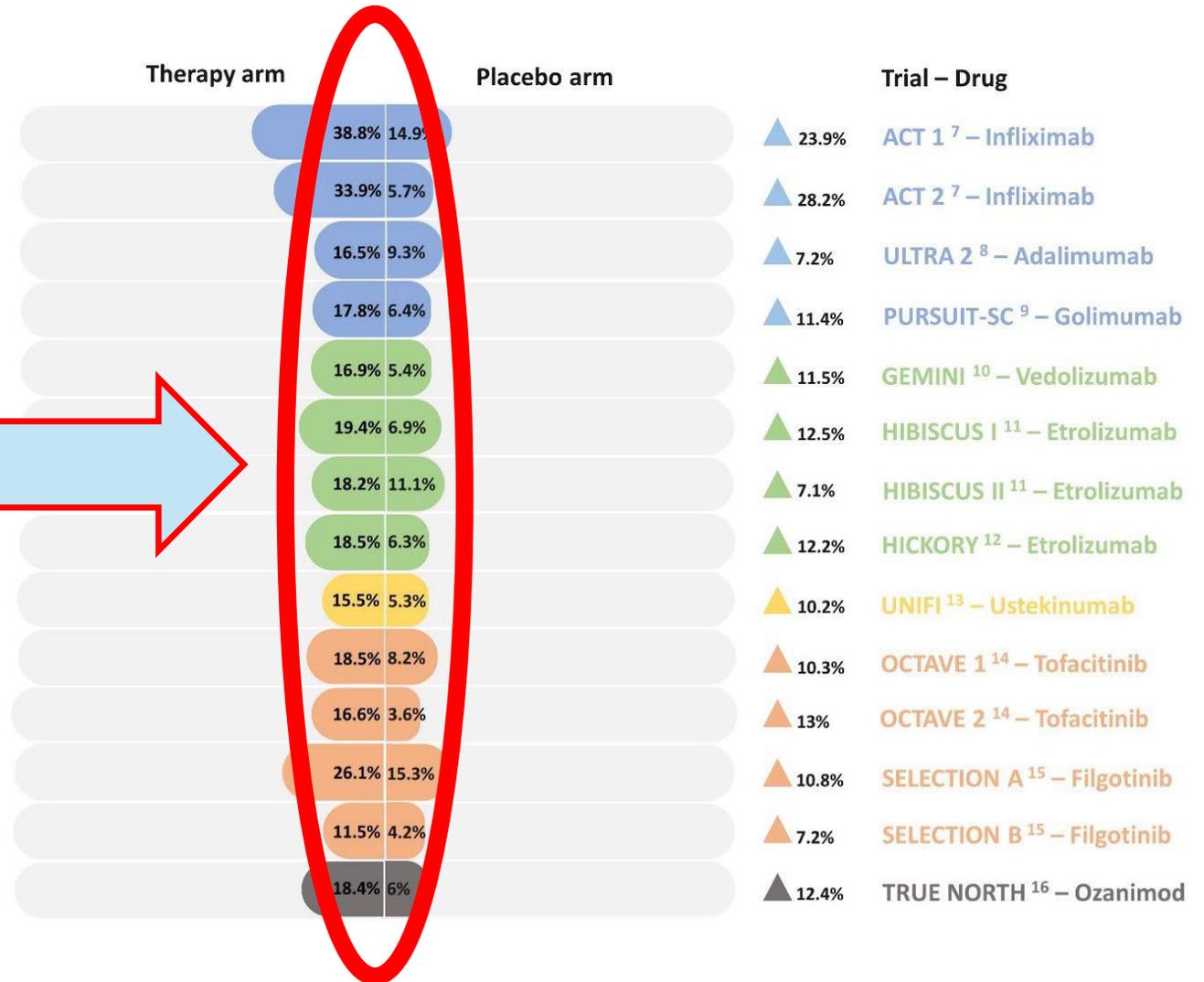
# Mechanisms of molecular resistance and predictors of response to biological therapy in inflammatory bowel disease

Raja Atreya, Markus F Neurath

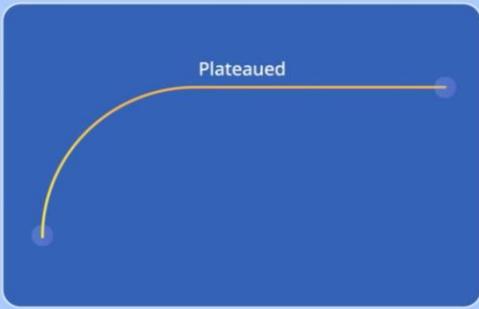


# Η ΣΤΟΧΕΥΣΗ ΣΕ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΕΣ ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ ΔΕΝ ΑΡΚΕΙ!!!

**ΜΕΓΑΛΗ  
ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ  
ΑΣΘΕΝΩΝ**



Remission rates in induction trials for UC



Response and remission rates



Single therapeutic agent



Innovative treatment approach



Advanced combination therapy (ACT)



Treatment resistance



Bilagic agent

or

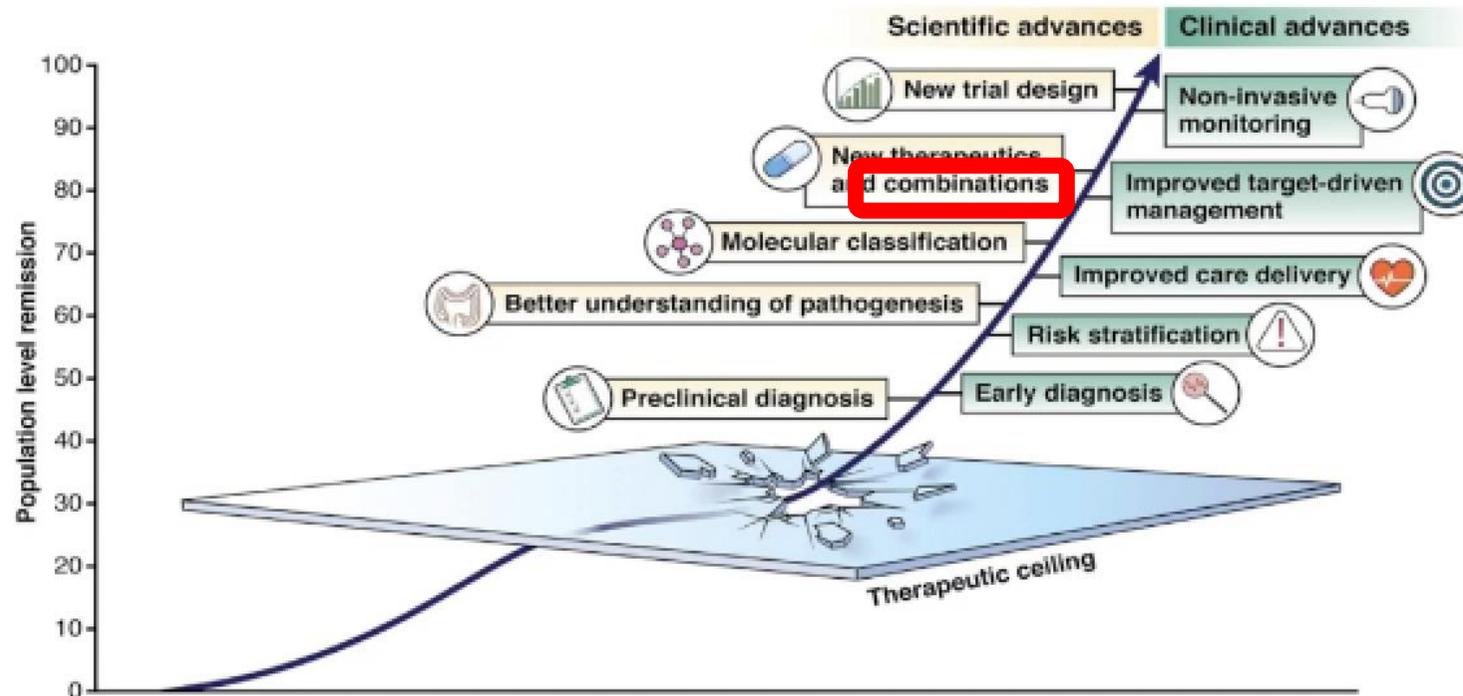


Small molecules

# DISEASE TREATMENT

## Breaking Through the Therapeutic Ceiling: What Will It Take?

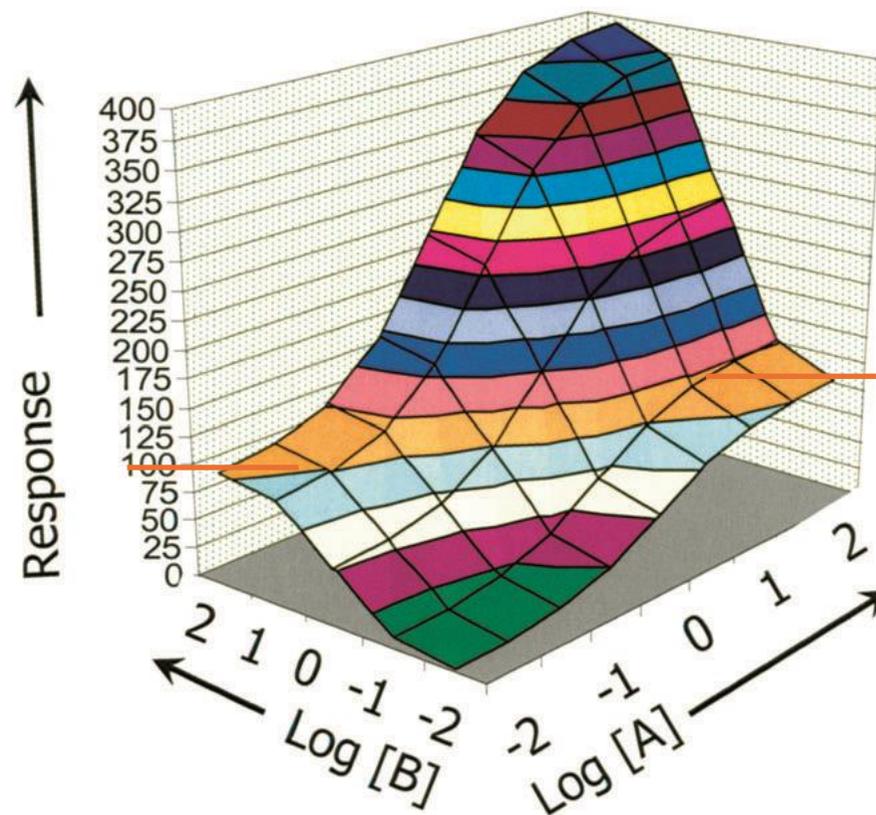
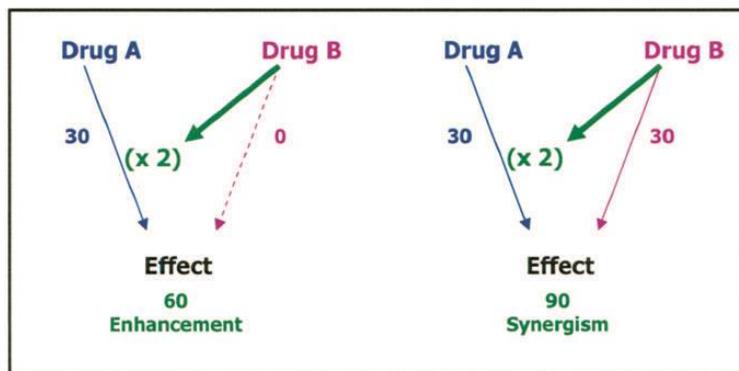
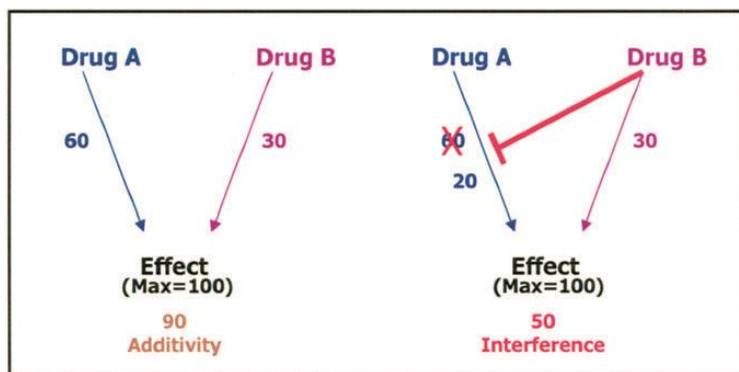
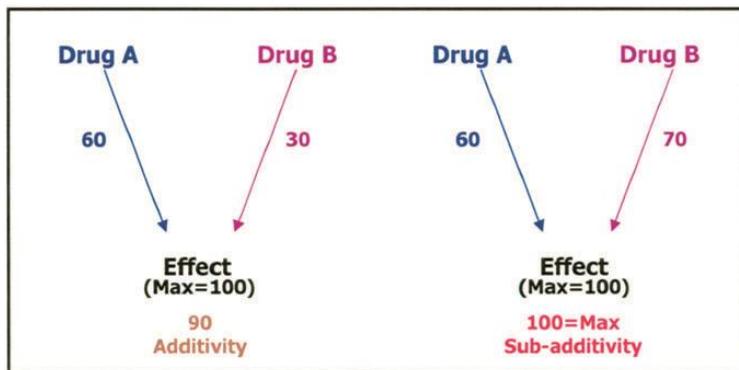
Tim Raine<sup>1</sup> Silvio Danese<sup>2</sup>



### Improving Outcomes in IBD 1509

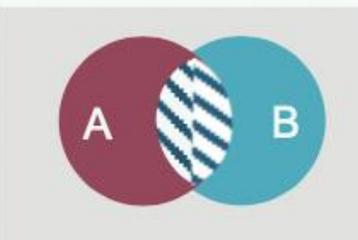
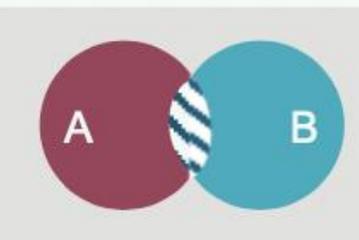
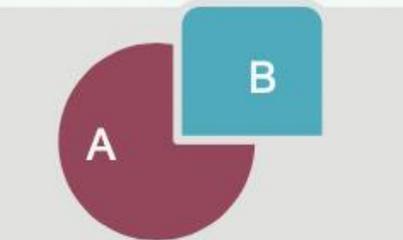
important that when combinations are attempted outside of randomized controlled trials, efficacy and safety data are collected and contributed to appropriate registries for reporting. Combinations should be rationally selected, avoiding mechanisms with overlapping molecular targets and with careful consideration of available safety data. In

# ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ



ΜΗ ΠΡΟΒΛΕΨΙΜΗ ΦΑΡΜΑΚΟ -  
ΚΙΝΗΤΙΚΗ / ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ

# ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

	Independent MOAs No Direct Anti-IBD Activity When Combined	High Activity Overlap MOAs High Crosstalk Combined	Medium Activity Overlap Medium Crosstalk	Complementary MOAs Direct Anti-IBD Activity Combined
				
<b>Possible examples</b>	Anti-TNFs when added to thiopurine having enhanced activity due to reduced clearance and potentially less immunogenicity of anti-TNF	Anti-TNF combined with JAKi or anti-IL-12/23 or anti-IL-23	Anti-TNF or anti-IL-12/23 or anti-IL-23 combined with anti-leukocyte trafficking agents (anti-integrin or S1P agonist)	Anti-inflammatory combined with metabolomic microbiome-based therapeutics

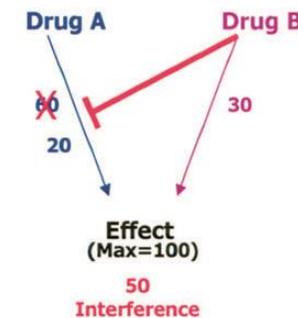
## High Overlapping

ΜΟΑ: ΠΙΘΑΝΑ

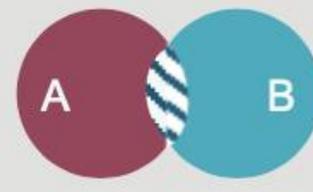
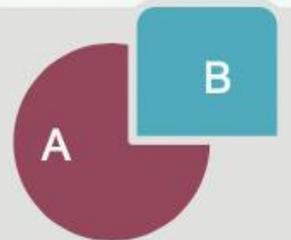
ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΟ

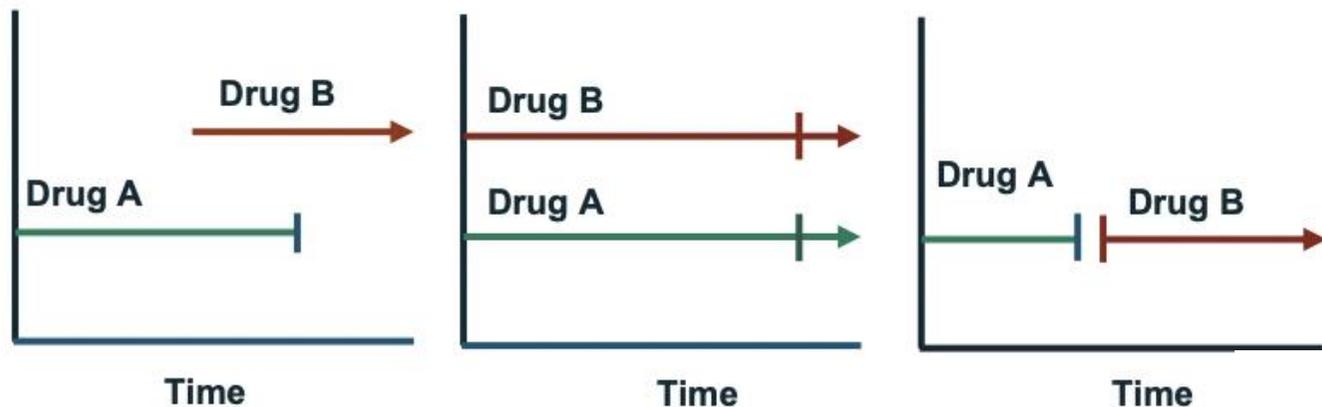
εάν καταστέλλεται  
παρόμοιο μονοπάτι  
της ανοσοαπάντησης  
καθώς θα οδηγήσει  
σε μικρό όφελος  
(interference) &

Stalgis C, et al. Gastroenterology 2021;161:394-99



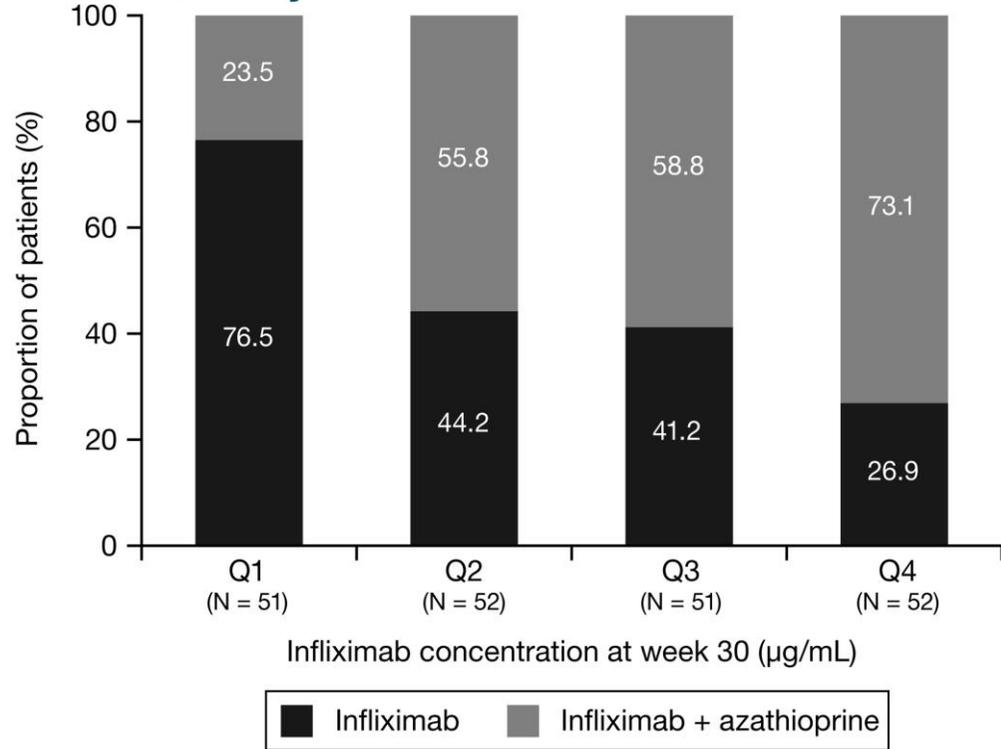
# ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

	Independent MOAs No Direct Anti-IBD Activity When Combined	High Activity Overlap MOAs High Crosstalk Combined	Medium Activity Overlap Medium Crosstalk	Complementary MOAs Direct Anti-IBD Activity Combined
				
<b>Possible examples</b>	Anti-TNFs when added to thiopurine having enhanced activity due to reduced clearance and potentially less immunogenicity of anti-TNF	Anti-TNF combined with JAKi or anti-IL-12/23 or anti-IL-23	Anti-TNF or anti-IL-12/23 or anti-IL-23 combined with anti-leukocyte trafficking agents (anti-integrin or S1P agonist)	Anti-inflammatory combined with metabolomic microbiome-based therapeutics

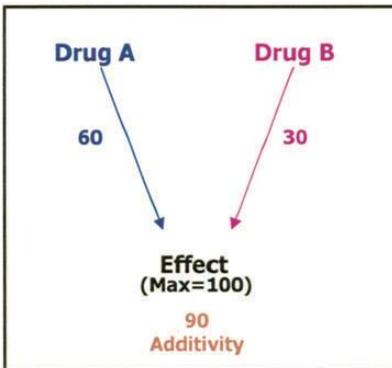


# ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

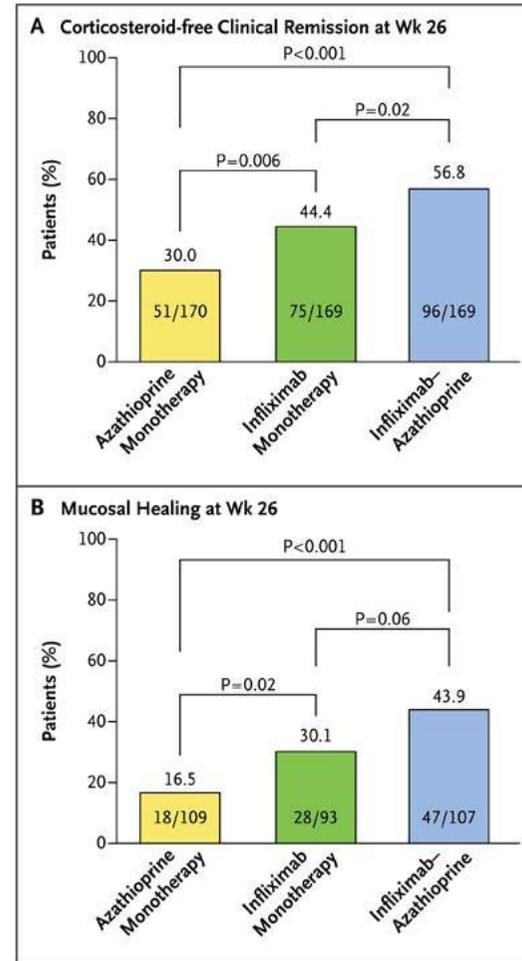
## Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Improves Infliximab Pharmacokinetic Features and Efficacy: A Post Hoc Analysis



Q1, <0.84 µg/mL; Q2, ≥0.84 µg/mL to <2.36 µg/mL; Q3, ≥2.36 µg/mL to <5.02 µg/mL; Q4, ≥5.02 µg/mL  
Colombel, JF et al. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019;17:1525-32.e1



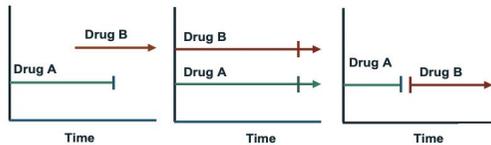
Πιθανά η AZA  
επηρεάζει την  
ΦΚ του IFX  
δρώντας και  
προσθετικά



MEΛETH  
SONIC

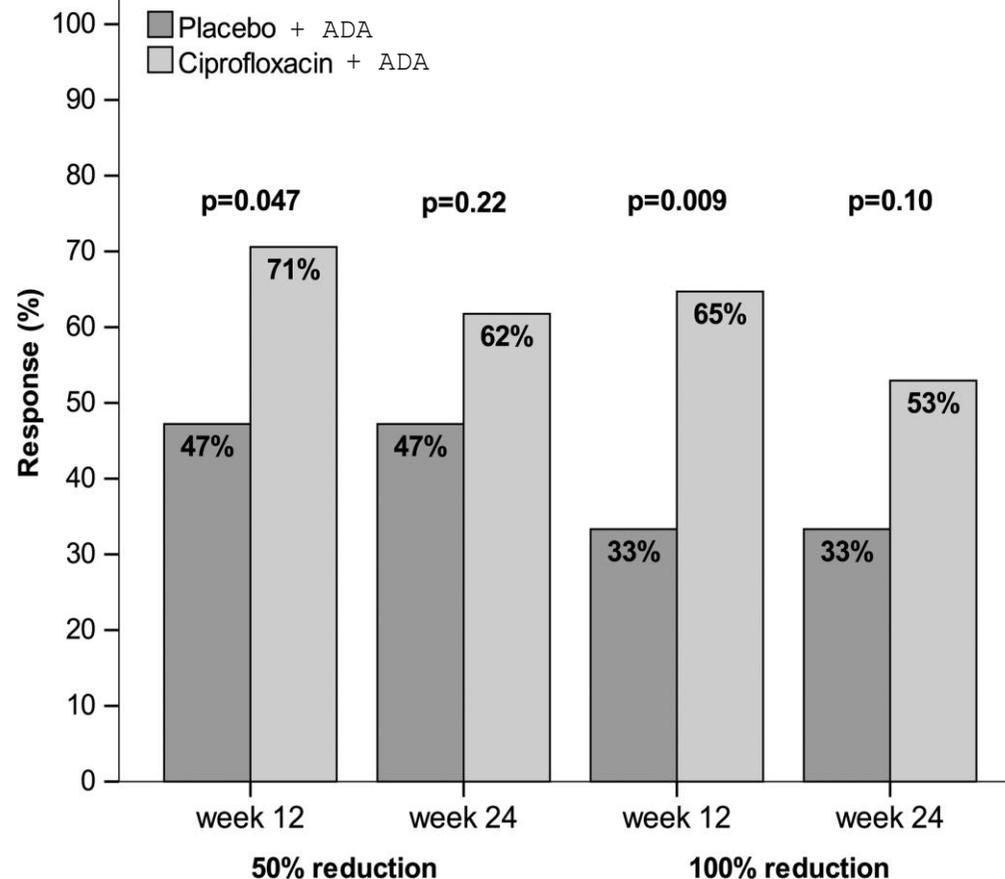
# ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

	Independent MOAs No Direct Anti-IBD Activity When Combined	High Activity Overlap MOAs High Crosstalk Combined	Medium Activity Overlap Medium Crosstalk	Complementary MOAs Direct Anti-IBD Activity Combined
Possible examples	Anti-TNFs when added to thiopurine having enhanced activity due to reduced clearance and potentially less immunogenicity of anti-TNF	Anti-TNF combined with JAK1 or anti-IL-12/23 or anti-IL-23	Anti-TNF or anti-IL-12/23 or anti-IL-23 combined with anti-leukocyte trafficking agents (anti-integrin or S1P agonist)	combined with metabolomic microbiome-based therapeutics



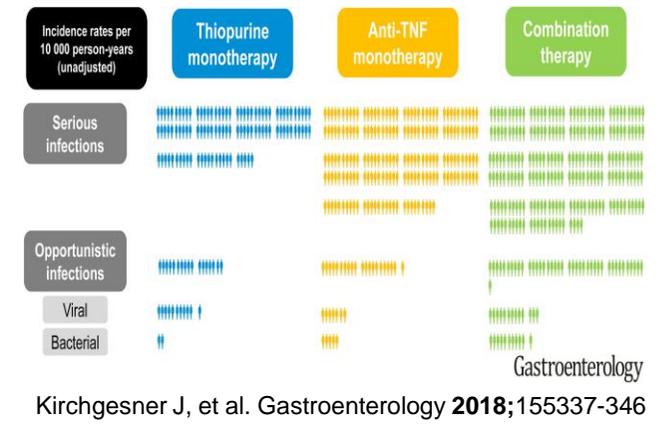
Stalgis C, et al. *Gastroenterology* 2021;161:394-99

Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI)



Dewint P, et al. *Gut* 2014;63:292-99

# ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ: ΘΕΜΑΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ & ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ



**Combo – Therapy:**  
Πιο  
Αποτελεσματική

**Monotherapy**  
Πιο ασφαλής



# ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

# (Advanced Combination)

Authors (year)	Study design	Population	Combination (# of patients)	Safety	Efficacy
Clark-Snustad et al <sup>71</sup> (2020)	Retrospective cohort study	18 CD patients	Tofacitinib + ustekinumab (10) Tofacitinib + vedolizumab (7) Tofacitinib + certolizumab pegol (1)	No AEs reported	Clinical, endoscopic, and biochemical improvement
Dolinger et al <sup>69</sup> (2021)	Retrospective cohort study	16 pediatric IBD patients (9 UC/IBD-unspecified, 7 CD)	Tofacitinib + vedolizumab (9) Vedolizumab + ustekinumab (4) Tofacitinib + ustekinumab (3)	Serious AEs reported in only 1 patient (septic arthritis, deep vein thrombosis)	Corticosteroid-free remission at 6 months
Eronen et al <sup>68</sup> (2022)	Retrospective cohort study	16 IBD patients (1 UC, 15 CD)	Vedolizumab + anti-TNF agent (6) Vedolizumab + ustekinumab (5) Ustekinumab + anti-TNF agent (5)	No serious AEs reported 3 infection complications	Clinical benefit in half of patients
Glassner et al <sup>62</sup> (2020)	Retrospective cohort study	50 IBD patients (18 UC, 31 CD, 1 IBD-undetermined) 10 with concomitant IMID Median number of failed biologic agents=	53 ACT regimens: Vedolizumab + ustekinumab (25) Tofacitinib + anti-TNF agent (9) Tofacitinib + vedolizumab (8) Vedolizumab + anti-TNF agent (7) Tofacitinib + ustekinumab (3) Anti-TNF agent + apremilast (1)	Serious AEs in 12%	Clinical remission (50% vs 14%; $P=.0018$ ; $\Delta 36\%$ ; 95% CI, 0.13-0.53) and endoscopic remission (34% vs 6%; $P=.0039$ ; $\Delta 28\%$ ; 95% CI, 0.09-0.47) at follow-up compared with baseline
Goessens et al <sup>67</sup> (2021)	Retrospective multicenter cohort study	98 IBD patients (40 UC, 58 CD) 41 with concomitant IMID Median number of failed biologic agents=	104 ACT regimens: Vedolizumab + anti-TNF agent (41) Anti-IL-4/13, -5, -6, -12/23, -17A, or -23 agent + vedolizumab (21) Tofacitinib + vedolizumab (13) Anti-TNF agent + anti-IL-4/13, -5, -6, -12/23, -17A, or -23 agent (11) Tofacitinib + anti-TNF agent (1) Others (17)	AEs in 42%, mostly related to uncontrolled IBD 10 significant infections, 1 skin cancer	Improvement of IBD disease activity in 70% Improvement of IMID/EIM activity in 81%
Goyal et al <sup>70</sup> (2020)	Retrospective cohort study	9 pediatric refractory CD patients (1 with concomitant sacroiliitis)	Vedolizumab + anti-TNF agent (8) Infliximab + anakinra (1)	1 serious AE (staphylococcal skin infection)	Clinical remission (44.4%)
Guillo et al <sup>66</sup> (2023)	Ambispective cohort study	213 IMIDs (91 CD, 54 axial spondyloarthritis, 20 UC, 13 rheumatoid arthritis, 9 psoriatic arthritis, 8 psoriasis, 18 others) 73 with 1 IMID 70 with $\geq 2$ IMIDs	Vedolizumab + anti-TNF agent (73) Ustekinumab + anti-TNF agent (70) Vedolizumab + ustekinumab (12)	27 infections reported 3 serious infections leading to discontinuation <i>Clostridioides difficile</i> colitis, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> lung infection, hemophagocytic syndrome related to zoonosis)	Significant improvement in patient-reported outcomes (50%) Mild-to-moderate improvement (27%)
Kwapisz et al <sup>63</sup> (2021)	Retrospective cohort study	15 refractory IBD patients (1 UC, 14 CD) Median number of failed biologic agents=3.8	Vedolizumab + anti-TNF agent (8) Vedolizumab + ustekinumab (5) Ustekinumab + anti-TNF agent (2)	infections requiring antibiotics in 27% 3 hospitalizations 3 surgeries 1 discontinuation	Symptomatic improvement in 73% Reduction of corticosteroid use in 67% Endoscopic or radiographic improvement in 44%
Llano et al <sup>72</sup> (2021)	Retrospective cohort study	14 IBD patients (10 UC, 3 CD, 1 indeterminate colitis)	Tofacitinib + vedolizumab (9) Vedolizumab + ustekinumab (3) Vedolizumab + anti-TNF agent (2)	No serious AEs 4 infections reported)	Clinical improvement and biochemical response (>50%)
Lee et al <sup>73</sup> (2022)	Retrospective cohort study	19 refractory CD patients 18 with prior failure of $\geq 2$ biologic agents	Tofacitinib + ustekinumab (11) Tofacitinib + vedolizumab (7) Tofacitinib + certolizumab pegol (1)	AEs in 36.8% of patients (minor infections or CD flares) No serious AEs	Clinical response (80%) Clinical remission (60%) Endoscopic improvement (54.5%)

Authors (year)	Study design	Population	Combination (# of patients)	Safety	Efficacy
Privitera et al <sup>64</sup> (2020)	Retrospective cohort study	16 IBD patients (5 UC, 11 CD) 7 with uncontrolled IBD 9 with concomitant IMID	Vedolizumab + anti-TNF agent (6) Ustekinumab + anti-TNF agent (4) Vedolizumab + ustekinumab (3) Vedolizumab + secukinumab (2) Vedolizumab + apremilast (1)	AEs in 18.8% 1 discontinuation	Clinical response in 100%
Yang et al <sup>65</sup> (2020)	Retrospective cohort study	22 refractory CD patients Median number of failed biologic agents=4	24 ACT regimens: Vedolizumab + anti-TNF agent (13) Vedolizumab + ustekinumab (8) Ustekinumab + adalimumab (2) Ustekinumab + infliximab (1)	AEs in 13%	Endoscopic improvement in 43% Endoscopic remission in 26% Clinical response in 50% Clinical remission in 41% Significant posttreatment reduction in median SES-CD (from 14 to 6; $P<.05$ ) and PRO-2 (from 24.1 to 13.4; $P<.05$ )

# ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (Advanced Combination Tx - ACT)

- **ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΕΣ ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ**

# ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

## Efficacy and safety of simultaneous treatment with two biologic medications in refractory Crohn's disease

Edward Yang<sup>1</sup>  | Nicola Panaccione<sup>2</sup> | Natalie Whitmire<sup>1</sup> | Parambir S. Dulai<sup>1</sup>  | Niels Vande Castele<sup>1</sup>  | Siddharth Singh<sup>1</sup>  | Brigid S. Boland<sup>1</sup> | Angelina Collins<sup>1</sup> | William J. Sandborn<sup>1</sup>  | Remo Panaccione<sup>3</sup> | Robert Battat<sup>1,4</sup> 

### Αναδρομική μελέτη κοορτης:

- 22ασθ NC (2007-18)
- Προσθήκη 2<sup>ου</sup> ΒΠ (όχι combo induction)
- Εκτίμηση πρωτοπαθούς αποτελέσματος:
  - Ενδοσκοπική βελτίωση: >50% ↓ SES-CD
  - Ενδοσκοπική ύφεση
  - Κλινική ανταπόκριση
  - Κλινική ύφεση
  - CRP
- ΑΕ
- **22 ασθενείς από 24 μελέτες**

Characteristics	
Median age	35
Age at diagnosis < 16 y old	32% (7/22)
Female gender	55% (12/22)
Crohn's disease location	
Ileal	18% (4/22)
Colonic	27% (6/22)
Ileocolonic	55% (12/22)
Proximal involvement	5% (1/22)
Crohn's disease phenotype	
Inflammatory	5% (1/22)
Strictureing	59% (13/22)
Penetrating	36% (8/22)
Any history of perianal fistulas	55% (12/22)
<b>Mean number of failed biologics</b>	<b>4</b>
Immunomodulator	79% (19/24)
Steroid	33% (8/24)
Antibiotic	33% (8/24)
Prior surgery	91% (20/22)

Reasons for prior biologic failure		Biologic at baseline prior to DBT initiation		Combinations of DBT	
Primary non-response	43% (40/96)	Vedolizumab	63% (15/24)	Vedolizumab/ustekinumab	33% (8/24)
Secondary non-response <sup>a</sup>	47% (44/96)	Ustekinumab	33% (8/24)	Vedolizumab/infliximab	25% (6/24)
Immunogenicity	7% (7/96)	Infliximab	4% (1/24)	Vedolizumab/adalimumab	17% (4/24)
Adverse event	3% (3/96)			Ustekinumab/adalimumab	8% (2/24)
				Vedolizumab/certolizumab	8% (2/24)
				Ustekinumab/infliximab	4% (1/24)
				Vedolizumab/golimumab	4% (1/24)

# ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

## Efficacy and safety of simultaneous treatment with two biologic medications in refractory Crohn's disease

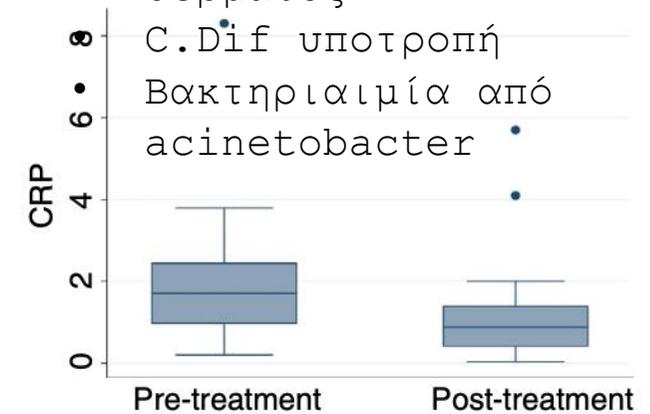
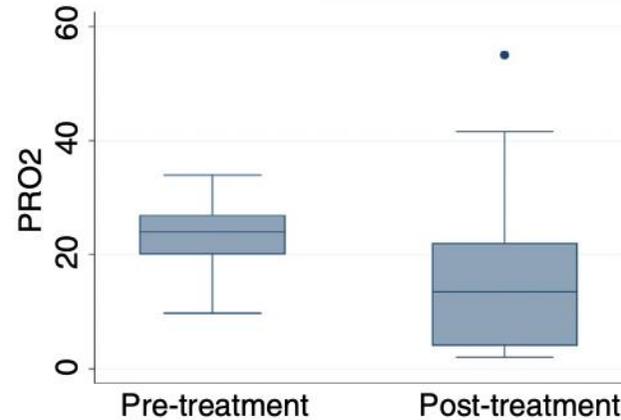
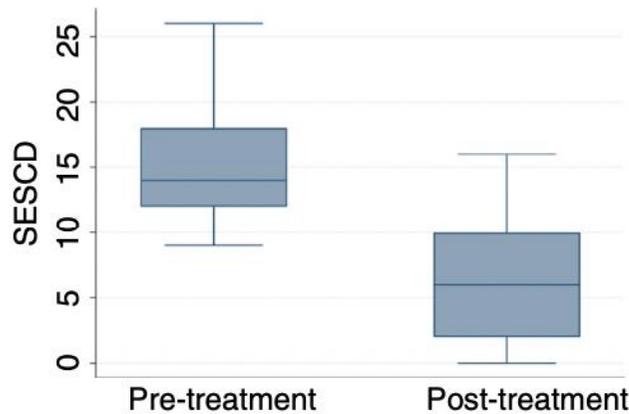
Edward Yang<sup>1</sup>  | Nicola Panaccione<sup>2</sup> | Natalie Whitmire<sup>1</sup> | Parambir S. Dulai<sup>1</sup>  | Niels Vande Casteele<sup>1</sup>  | Siddharth Singh<sup>1</sup>  | Brigid S. Boland<sup>1</sup> | Angelina Collins<sup>1</sup> | William J. Sandborn<sup>1</sup>  | Remo Panaccione<sup>3</sup> | Robert Battat<sup>1,4</sup> 

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- Στο 1 έτος: 38% παρέμεινε σε 2πλη DBT
- Μέση διάρκεια Tx :274 ημέρες
- **ΕΠΕΜΒΑΣΗ ΑΠΑΙΤΗΘΗΚΕ ΣΤΟ 33%**

### ΑΣΘ

- ΑΕ:
  - Λύκος επαγώμενος από ADA
  - Πνευμονία
  - Βασικοκυτταρικό Ca
- C.Dif υποτροπή
- Βακτηριαμία από acinetobacter



	Endoscopic improvement	Endoscopic remission	Clinical response	Clinical remission	Adverse events
Vedolizumab/ustekinumab	63% (5/8)	25% (2/8)	71% (5/7) <sup>b</sup>	57% (4/7) <sup>b</sup>	13% (1/8)
Vedolizumab/TNF-antagonist	33% (4/12) <sup>a</sup>	25% (3/12) <sup>b</sup>	42% (5/12) <sup>b</sup>	33% (4/12) <sup>b</sup>	15% (2/13)
Ustekinumab/TNF-antagonist	33% (1/3) <sup>a</sup>	33% (1/3) <sup>b</sup>	33% (1/3)	33% (1/3)	0% (0/3)
All DBT trials	43% (10/23) <sup>a</sup>	26% (6/23) <sup>b</sup>	50% (11/22) <sup>b</sup>	41% (9/22) <sup>b</sup>	13% (3/24)

# ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

## Exploring Dual-Targeted Therapy in the Management of Moderate to Severe Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study

Sonya Bhaskar, MD<sup>1</sup>; Zachary Makovich, MD<sup>1</sup>; Rahul Mhaskar MPH, PhD<sup>1</sup>; Emily Coughlin, MPH, CPH<sup>1</sup>; Jennifer Seminerio-Diehl, MD<sup>1</sup>

### Αναδρομική μελέτη κοόρτης:

- 79 ασθ (42 UC, 37 CD)
- **DBT**: biologic + JAK inhibitor:90.7%
- Οκτ 2018 – Αυγ 2023

● **Mean Mayo 3** ▶ 1

● **Mean SES-CD 12** ▶ 4

● **73% clin improvement**

● **47% AEs** (Λοιμώξεις ΑΠ + Δερματοπάθειες)

SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease

	Combination Therapy	Number of Cases
Combination Class	Biologic + JAK inhibitor	88
	Dual Biologic	9
Specific Combination	Vedolizumab + Tofacitinib	26
	Ustekinumab + Upadacitinib	23
	Ustekinumab + Tofacitinib	21
	Vedolizumab + Upadacitinib	13
	Ustekinumab + Vedolizumab	3
	Risankizumab + Tofacitinib	3
	Ustekinumab + Infliximab	2
	Vedolizumab + Risankizumab	2
	Infliximab + Tofacitinib	1
	Ustekinumab + Certolizumab	1
	Certolizumab + Upadacitinib	1
	Vedolizumab + Certolizumab	1

# ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (Advanced Combination Tx - ACT)

- ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

# ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

## Safety and Tolerability of Concurrent Natalizumab Treatment for Patients with Crohn's Disease Not in Remission While Receiving Infliximab

Bruce E. Sands, MD, MS\* Richard Kozarek, MD<sup>†</sup> Jack Spainhour, MD<sup>‡</sup> Charles F. Barish, MD<sup>§</sup>  
Scott Becker, MD<sup>||</sup> Lawrence Goldberg, MD<sup>¶</sup> Seymour Katz, MD\*\* Ronald Goldblum, MD<sup>††</sup>  
Rena Harrigan, MPH<sup>††</sup> Deborah Hilton, MS<sup>††</sup> and Stephen B. Hanauer, MD<sup>††</sup>

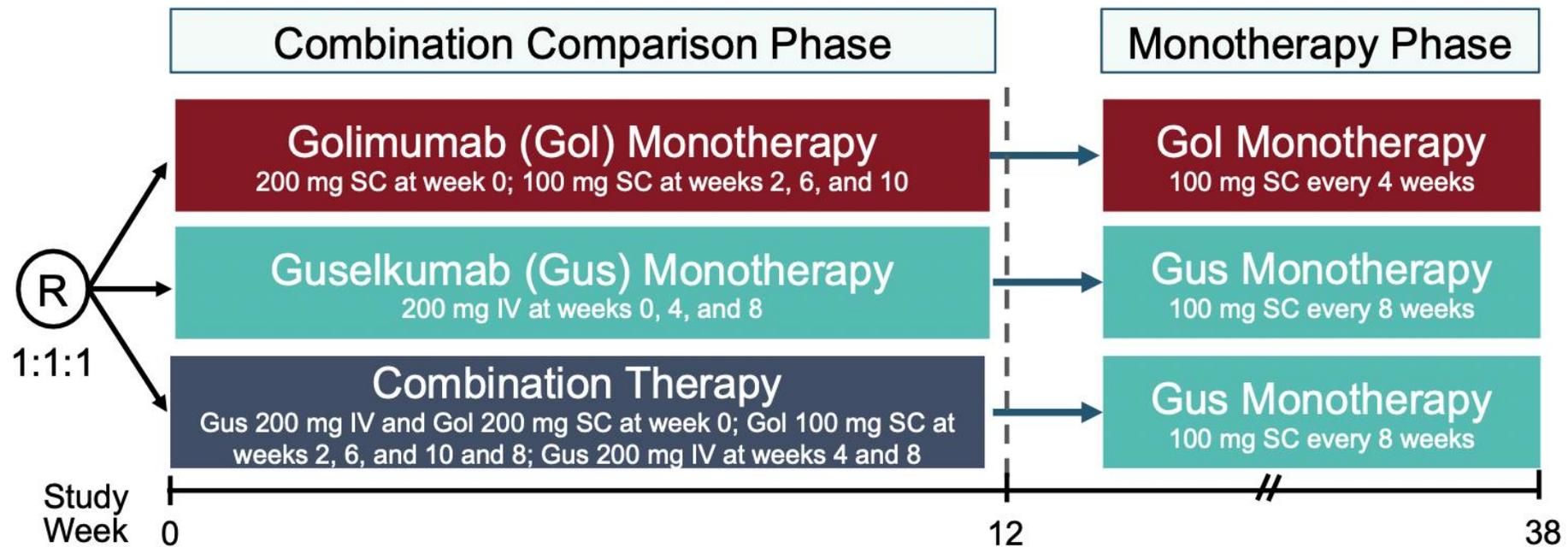
Πολυκεντρική, τυχαιοποιημένα, διπλή τυφλή, placebo-controlled μελέτη

ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΚΥΡΙΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ	ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ
<b>IFX + NATALIZUMAB vs IFX ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ</b>	Ασθ με ενεργό NC και ανεπαρκή ανταπόκριση σε anti-TNF (n=79)	Η κλινική ύφεση στις εβδομάδες 2, 6 & 10 ήταν 15,4%, 23,1% & 36,5% αντίστοιχα	Δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην μείωση του CDAI score*  <b>ΑΕ:</b> καλά ανεκτές χωρίς νέα στοιχεία επηρεασμού της ασφάλειας

\*: Crohn's Disease Activity Index (CDAI) determines the current severity of Crohn's disease

## VEGA: Golimumab, Guselkumab,\* or Combination Therapy in UC

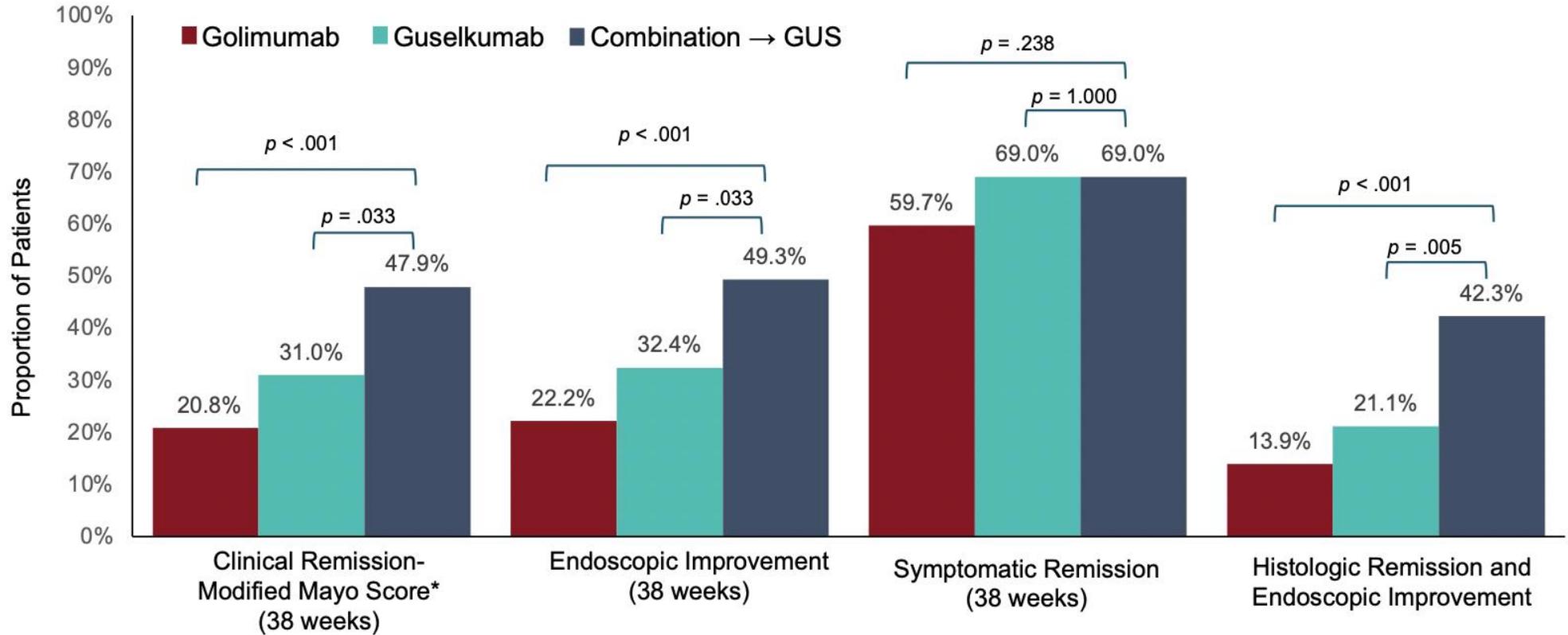
- ▶ Included TNF-naïve patients refractory to conventional therapy (e.g., immunomodulators, corticosteroids)



\*:Guselkumab: anti-IL-23

Η μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς anti-TNF naive

## VEGA: Golimumab, Guselkumab\*, or Combination Therapy in UC



\*:Guselkumab: anti-IL-23

# ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

(UCI/RCT)

**AE**

	Combination therapy induction until week 12			Therapy until week 50		
	Combination therapy (n=71)	Golimumab monotherapy (n=72)	Guselkumab monotherapy (n=71)	Combination therapy (n=71)	Golimumab monotherapy (n=72)	Guselkumab monotherapy (n=71)
Duration of follow-up, weeks	12.4 (0.84)	12.0 (0.92)	12.1 (1.74)	48.8 (9.70)	45.8 (12.91)	48.6 (9.00)
<b>Any adverse event</b>	29 (41%)	38 (53%)	31 (44%)	45 (63%)	55 (76%)	46 (65%)
Common adverse events*						
Ulcerative colitis	4 (6%)	9 (13%)	1 (1%)	10 (14%)	17 (24%)	4 (6%)
Upper respiratory tract infection	1 (1%)	4 (6%)	5 (7%)	6 (8%)	5 (7%)	6 (8%)
Headache	4 (6%)	2 (3%)	3 (4%)	5 (7%)	4 (6%)	6 (8%)
Anaemia	4 (6%)	5 (7%)	6 (8%)	4 (6%)	7 (10%)	10 (14%)
Nasopharyngitis	2 (3%)	3 (4%)	2 (3%)	4 (6%)	5 (7%)	3 (4%)
Neutropenia	2 (3%)	2 (3%)	4 (6%)	3 (4%)	3 (4%)	5 (7%)
Pyrexia	1 (1%)	2 (3%)	0	2 (3%)	5 (7%)	1 (1%)
Infections†	10 (14%)	16 (22%)	10 (14%)	22 (31%)	23 (32%)	17 (24%)
Opportunistic infections	0	0	0	2 (3%)	0	0
<b>Serious adverse events</b>	1 (1%)	1 (1%)	2 (3%)	4 (6%)	4 (6%)	4 (6%)
Serious infections†	1 (1%)	0	0	2 (3%)	2 (3%)	2 (3%)
Adverse events leading to discontinuation of study treatment	2 (3%)	3 (4%)	1 (1%)	7 (10%)	4 (6%)	1 (1%)
Malignancies	0	0	0	0	0	1 (1%)
Deaths	0	0	0	1 (1%)	0	1 (1%)
Adverse events associated with an injection site reaction	1 (1%)	0	1 (1%)	1 (1%)	0	1 (1%)
Adverse events temporally associated with an infusion	1 (1%)	2 (3%)	2 (3%)	1 (1%)	2 (3%)	2 (3%)
Adverse events associated with COVID-19 infection	1 (1%)	0	0	2 (3%)	2 (3%)	3 (4%)

Data are mean (SD) or n (%). \*Reported by at least 5% of patients in any group. †As assessed by the investigator.

**Table 3: Adverse events**

# ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

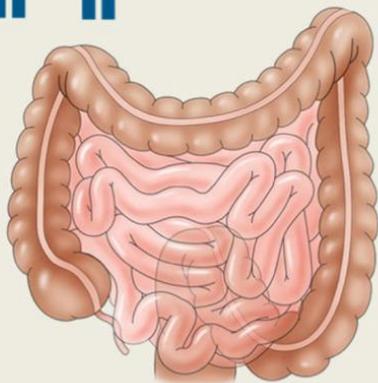
## Vedolizumab, Adalimumab, and Methotrexate Combination Therapy in Crohn's Disease (EXPLORER)

Jean-Frederic Colombel,<sup>1</sup> Ryan C. Ungaro,<sup>1</sup> Bruce E. Sands,<sup>1</sup> Corey A. Siegel,<sup>2</sup> Douglas C. Wolf,<sup>3</sup> John F. Valentine,<sup>4</sup> Brian G. Feagan,<sup>5</sup> Blue Neustifter,<sup>5</sup> Harisha Kadali,<sup>6</sup> Pradeep Nazarey,<sup>6</sup> Alexandra James,<sup>6</sup> Vipul Jairath,<sup>7</sup> and Rana M. Qasim Khan<sup>6</sup>

Phase 4, open-label study of vedolizumab, adalimumab, and methotrexate combination therapy in Crohn's disease

### Patients

 N = 55



Biologic naïve patients with newly diagnosed, moderate to high risk CD

### Treatment

#### Triple combination therapy



IV vedolizumab 300 mg at weeks 0, 2, and 6 and every 8 weeks until week 102



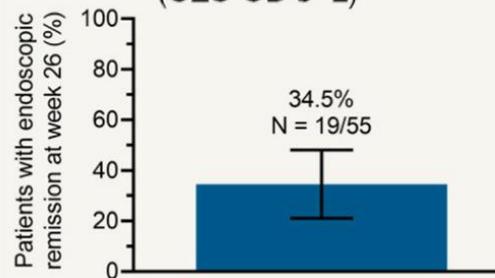
SC adalimumab 160 mg at week 0, 80 mg at week 2, and 40 mg every 2 weeks until week 26



Oral methotrexate 15 mg weekly until week 34

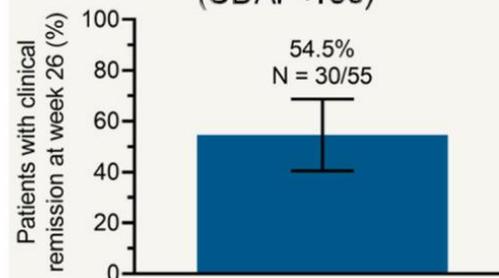
### Primary end point

Endoscopic remission at week 26 (SES-CD 0–2)



### Secondary end point

Clinical remission at week 26 (CDAI <150)



### Post hoc Bayesian analysis<sup>a</sup>

Probability that triple combination therapy produces higher endoscopic remission than benchmark rates for...

...placebo ≥99.9%

...vedolizumab monotherapy = 86.3%

...adalimumab monotherapy = 71.4%

<sup>a</sup>Beta(1.667, 5) prior. Posterior mean endoscopic remission rate = 33.5% (95% credible interval: 22.4, 45.7).

CD, Crohn's disease; CDAI, Crohn's Disease Activity Index; IV, intravenous; SC, subcutaneous; SES-CD, Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease

**AE: There were no safety signals related to the triple therapy**

Απουσία σύγκρισης με PLB ή group με ΒΠ

Colombel JF, et al. Clin Gastroenterol Hepatol

Clinical Gastroenterology and Hepatology

## JNJ-78934804 (combination of guselkumab and

Authors (year)	Patient	Treatment
DUET-CD and DUET-UC trial (ongoing phase 2 RCTs) <sup>15,16</sup>	Expected 715 Moderate to severe active refractory CD Expected 550 moderate to severe active refractory UC	GUS, GOL, JNJ-78934804

15. Janssen Research & Development, LLC. "A Phase 2b Randomized, Double-Blind, Active-and Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Induction and Maintenance Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease." [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2023. Updated May 21, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05242471>.

16. Janssen Research & Development, LLC. "A Phase 2b Randomized, Double-Blind, Active-and Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Induction and Maintenance Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis." [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2023. Updated May 23, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05242484>.

Τυχαιοποίηση ασθενών σε 6 σκέλη

- guselkumab
- golimumab και
- JNJ-78934804 (συνδυασμό guselkumab + golimumab, high-dose, mid-dose, and low-dose) και
- placebo

# ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (Advanced Combination Tx - ACT)

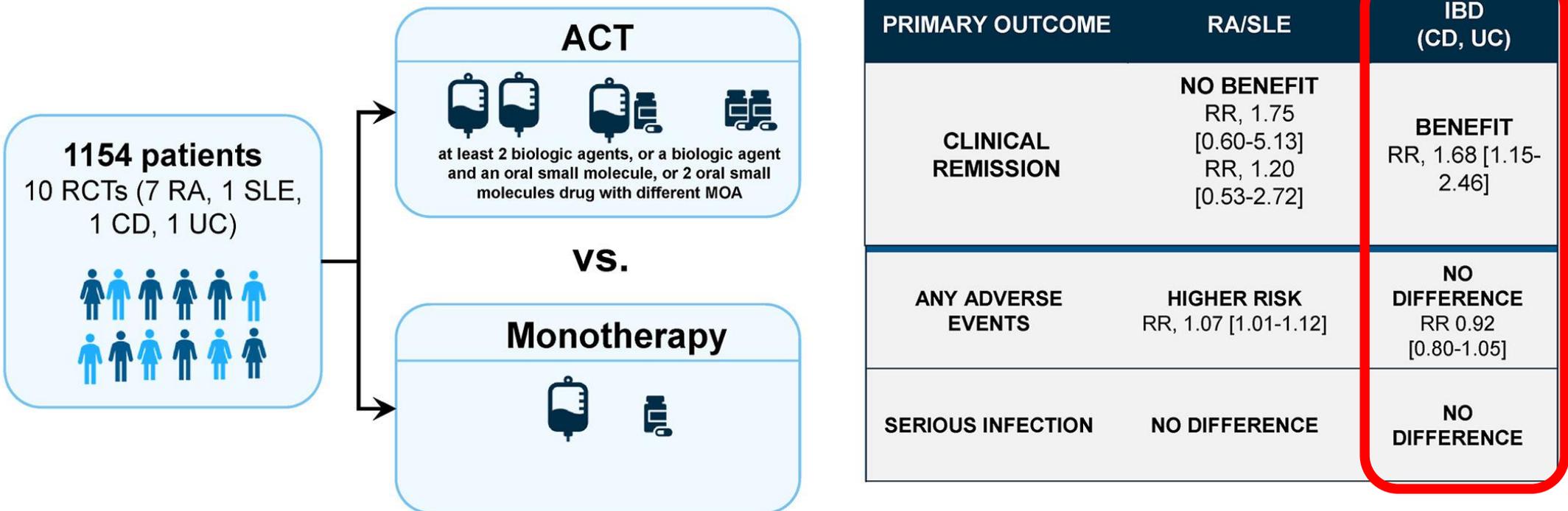
- ΜΕΤΑΝΑΛΥΣΕΙΣ ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ

# ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (Μετανάλυση RCT

Efficacy and safety of Advanced Combination Treatment in immune-mediated inflammatory disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Virginia Solitano<sup>a,b</sup>, Yuhong Yuan<sup>a,c</sup>, Siddharth Singh<sup>d</sup>, Christopher Ma<sup>e,f</sup>, Olga Maria Nardone<sup>g</sup>, Gionata Fiorino<sup>b,h</sup>, Maria Laura Acosta Felquer<sup>i</sup>, Lillian Barra<sup>j,k</sup>, Maria-Antonietta D'Agostino<sup>l</sup>, Janet Pope<sup>k</sup>, Laurent Peyrin-Biroulet<sup>m,n,o</sup>, Silvio Danese<sup>b</sup>, Vipul Jairath<sup>a,p,\*</sup>

## Advanced combination therapy (ACT) vs. monotherapy in IMID



# ΣΥΝΟΨΗ & ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

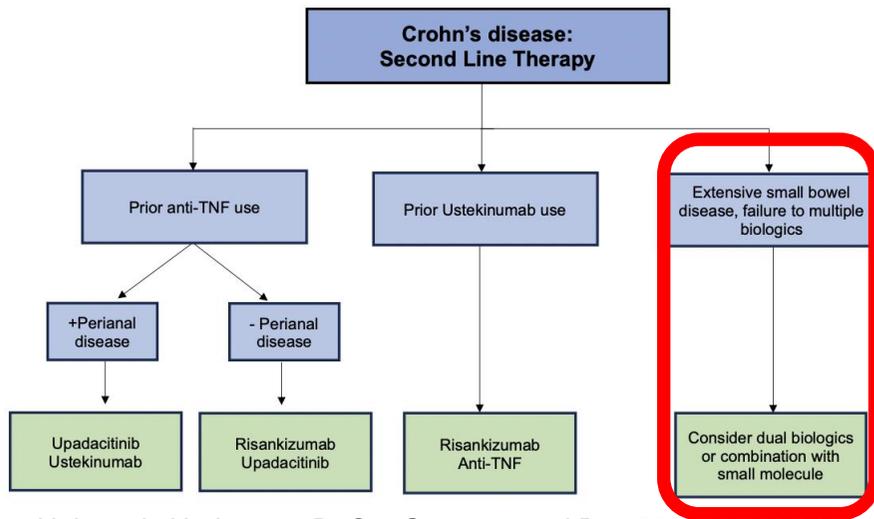
Solitano V, et al.  
Gastroenterol  
Hepatol (NY),  
2023;19(5):251-263

• ΣΕ  
ΠΟΙΟΥΣ??  
?

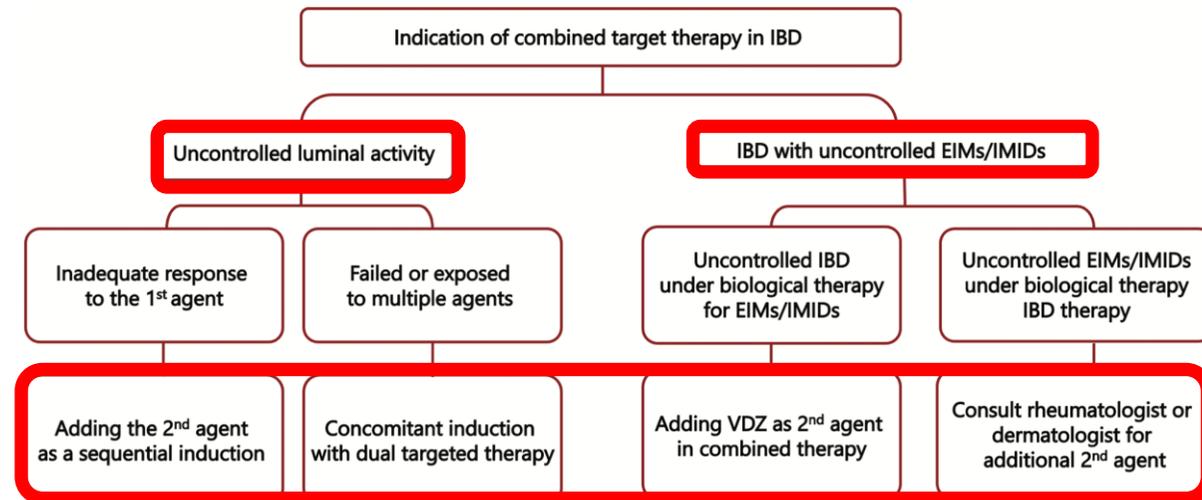
- Σε ασθενείς με ανθεκτική νόσο
- Σε ασθενείς με πολύ υψηλού κινδύνου φαινότυπους (NC!!!!)
- Σε ασθενείς με ταυτόχρονες ΕΙΜ /IMID (ανοσοεξαρτώμενο φλεγμονώδες νόσημα )

## Positioning Crohn's Disease Therapies in the Era of Small Molecules and Combination Therapies

Ariela K. Holmer<sup>1</sup> · David Hudesman<sup>1</sup>



Holmer A, Hudesman D. Cur Gastroenterol Rep 2024;26:263-72



Wetwittayakhleng P, Lakatos P. J Can Ass Gastroenterol 2024;7:22-

# ΣΥΝΟΨΗ & ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Solitano V, et al.  
Gastroenterol  
Hepatol (NY),  
2023;19(5):251-263

• ΣΕ  
ΠΟΙΟΥΣ???

- Σε ασθενείς με ανθεκτική νόσο
- Σε ασθενείς με πολύ υψηλού κινδύνου φαινότυπους (NC!!!!)
- Σε ασθενείς με ταυτόχρονες ΕΙΜ /ΙΜΙΔ (ανοσοεξαρτώμενο φλεγμονώδες νόσημα )

ΠΟΤΕ???

- Σε μη ελεγχόμενη νόσο όταν ο κίνδυνος του να μην γίνει οτιδήποτε είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο προσθήκης ενός άλλου ΒΠ/ΜΜ
- Σε απουσία διαθέσιμων επιλογών για επαγωγή και διατήρηση ύφεσης & απάντησης (π.χ. >3-4 ΒΠ/ΜΜ)
- Όταν έχει αποκλεισθεί πλήρως και η χειρουργική Tx (π.χ. μετά άλλα χειρουργεία σε NC ΔΕ προς αποφυγή σημαντικού συνδρόμου βραχέος εντέρου)

# ΣΥΝΟΨΗ & ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Solitano V, et al.  
Gastroenterol  
Hepatol (NY),  
2023;19(5):251-263

<ul style="list-style-type: none"><li>• ΣΕ ΠΟΙΟΥΣ???</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Σε ασθενείς με ανθεκτική νόσο</li><li>• Σε ασθενείς με πολύ υψηλού κινδύνου φαινότυπους (NC!!!!)</li><li>• Σε ασθενείς με ταυτόχρονες ΕΙΜ /ΙΜΙΔ (ανοσοεξαρτώμενο φλεγμονώδες νόσημα )</li></ul>
<p>ΠΟΤΕ???</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Σε μη ελεγχόμενη νόσο όταν ο κίνδυνος του να μην γίνει οτιδήποτε είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο προσθήκης ενός άλλου ΒΠ/ΜΜ</li><li>• Σε απουσία διαθέσιμων επιλογών για επαγωγή και διατήρηση ύφεσης &amp; απάντησης (π.χ.&gt;3-4 ΒΠ/ΜΜ)</li><li>• Όταν έχει αποκλεισθεί πλήρως και η χειρουργική Τx (π.χ. μετά άλλα χειρουργεία σε NC ΛΕ προς αποφυγή σημαντικού συνδρόμου βραχέος εντέρου)</li></ul>
<p>ΠΟΥ?</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Σε εξειδικευμένα κέντρα &amp; με διεπιστημονικές ομάδες (MDTs)</li><li>• Στα πλαίσια κλινικών μελετών</li></ul>

# ΣΥΝΟΨΗ & ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Solitano V, et al.  
Gastroenterol  
Hepatol (NY),  
2023;19(5):251-263

<ul style="list-style-type: none"><li>• ΣΕ ΠΟΙΟΥΣ???</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Σε ασθενείς με ανθεκτική νόσο</li><li>• Σε ασθενείς με πολύ υψηλού κινδύνου φαινότυπους (NC!!!!)</li><li>• Σε ασθενείς με ταυτόχρονες ΕΙΜ /ΙΜΙD (ανοσοεξαρτώμενο φλεγμονώδες νόσημα )</li></ul>
<b>ΠΟΤΕ???</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Σε μη ελεγχόμενη νόσο όταν ο κίνδυνος του να μην γίνει οτιδήποτε είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο προσθήκης ενός άλλου ΒΠ/ΜΜ</li><li>• Σε απουσία διαθέσιμων επιλογών για επαγωγή και διατήρηση ύφεσης &amp; απάντησης (π.χ.&gt;3-4 ΒΠ/ΜΜ)</li><li>• Όταν έχει αποκλεισθεί πλήρως και η χειρουργική Tx (π.χ. μετά άλλα χειρουργεία σε NC ΛΕ προς αποφυγή σημαντικού συνδρόμου βραχέος εντέρου)</li></ul>
<b>ΠΟΥ?</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Σε εξειδικευμένα κέντρα &amp; με διεπιστημονικές ομάδες (MDTs)</li><li>• Στα πλαίσια κλινικών μελετών</li></ul>
<b>ΓΙΑΤΙ?</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης όταν συνδυαστούν μπορεί να έχουν θεραπευτικό όφελος</li></ul>

# ΣΥΝΟΨΗ & ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Solitano V, et al.  
Gastroenterol  
Hepatol (NY),  
2023;19(5):251-263

<ul style="list-style-type: none"><li>• ΣΕ ΠΟΙΟΥΣ???</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Σε ασθενείς με ανθεκτική νόσο</li><li>• Σε ασθενείς με πολύ υψηλού κινδύνου φαινότυπους (NC!!!!)</li><li>• Σε ασθενείς με ταυτόχρονες ΕΙΜ /ΙΜΙΔ (ανοσοεξαρτώμενο φλεγμονώδες νόσημα )</li></ul>
<p>ΠΟΤΕ???</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Σε μη ελεγχόμενη νόσο όταν ο κίνδυνος του να μην γίνει οτιδήποτε είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο προσθήκης ενός άλλου ΒΠ/μικρού μορίου</li><li>• Σε απουσία διαθέσιμων επιλογών για επαγωγή και διατήρηση ύφεσης &amp; απάντησης (π.χ.&gt;3-4 ΒΠ/ΜΜ)</li><li>• Όταν έχει αποκλεισθεί πλήρως και η χειρουργική Τx (π.χ. μετά άλλα χειρουργεία σε NC ΛΕ προς αποφυγή σημαντικού Συνδρόμου βραχέος εντέρου)</li></ul>
<p>ΠΟΥ?</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Σε εξειδικευμένα κέντρα &amp; με διεπιστημονικές ομάδες (MDTs)</li><li>• Στα πλαίσια κλινικών μελετών</li></ul>
<p>ΓΙΑΤΙ?</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης όταν συνδυαστούν μπορεί να έχουν θεραπευτικό όφελος</li></ul>
<p>ΠΩΣ?</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Απαραίτητη συναίνεση !!!!!</li><li>• Ταυτόχρονη επαγωγή Τx δηλ. έναρξη 2 ΒΠ/ΜΜ ????</li><li>• Συνέχιση χορήγησης του 1 ΒΠ/ΜΜ + προσθήκη 2<sup>ου</sup> ΒΠ/ΜΜ ????</li><li>• <b>Προτίμηση συνδυασμού ΒΠ με τα πιο ασφαλή profil (π.χ. VEDO / USTE)</b></li><li>• <b>Προτίμηση να επιλεγεί ο anti-TNF σε NC (ειδικά με ειλεο- ή ειλεοκολική νόσο)</b></li></ul>

# ΣΥΝΟΨΗ & ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Solitano V, et al.  
Gastroenterol  
Hepatol (NY),  
2023;19(5):251-263

• ΣΕ ΠΟΙΟΥΣ???

- Σε ασθενείς με ανθεκτική νόσο
- Σε ασθενείς με πολύ υψηλού κινδύνου φαινότυπους (NC!!!!)
- Σε ασθενείς με ταυτόχρονες ΕΙΜ /ΙΜΙΔ (ανοσοεξαρτώμενο φλεγμονώδες νόσημα )

ΠΟΤΕ???

- Σε μη ελεγχόμενη νόσο όταν ο κίνδυνος του να μην γίνει οτιδήποτε είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο προσθήκης ενός άλλου ΒΠ/μικρού μορίου
- Σε απουσία διαθέσιμων επιλογών για επαγωγή και διατήρηση ύφεσης & απάντησης (π.χ.>3-4 ΒΠ/ΜΜ)
- Όταν έχει αποκλεισθεί πλήρως και η χειρουργική Tx (π.χ. μετά άλλα χειρουργεία σε NC ΛΕ προς αποφυγή σημαντικού Συνδρόμου βραχέος εντέρου)

ΠΟΥ?

- Σε εξειδικευμένα κέντρα & με διεπιστημονικές ομάδες (MDTs)
- Στα πλαίσια κλινικών μελετών

ΓΙΑΤΙ?

- Διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης όταν συνδυαστούν μπορεί να έχουν θεραπευτικό όφελος

ΠΩΣ?

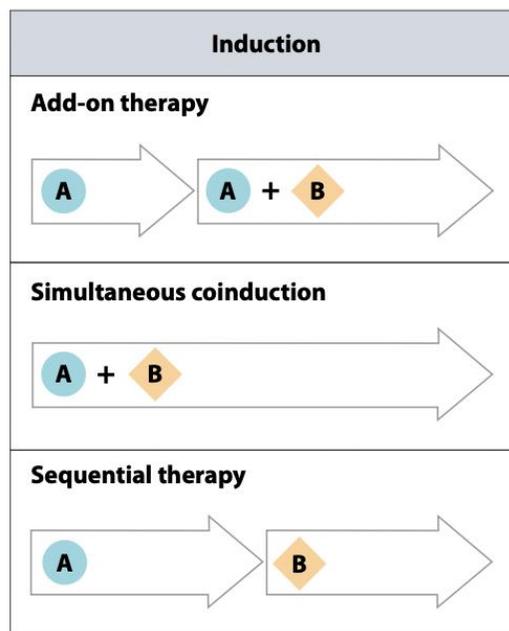
- Απαραίτητη συναίνεση!!!!
- Ταυτόχρονη επαγωγική Tx δηλ. έναρξη 2 ΒΠ/ΜΜ ????
- Συνέχιση χορήγησης του ενός ΒΠ/ΜΜ + προσθήκη 2<sup>ου</sup> ΒΠ/ΜΜ ????
- **Προτίμηση συνδυασμού ΒΠ με τα πιο ασφαλή profil (π.χ. VEDO / USTE)**
- **Προτίμηση να επιλεγεί ο anti-TNF σε NC (ειδικά με ειλεο- ή ειλεοκολική νόσο)**
- **Προτίμηση να επιλεγεί το VEDO σε ασθενείς με ΕΚ**
- **Προτίμηση anti-TNF ή USTE (ή antiIL-23 όταν εγκριθεί σε NC) ή JAK αναστολέα σε ασθενή με ταυτόχρονη ΕΙΜ ή ΙΜΙΔ**



# Πανελλήνιο Θερινό Συμπόσιο Μυοσκελετικής Υγείας

## ΣΥΝΟΨΗ & ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

- **OFF LABEL - OUT OF SPC!!!!**
- Έγκριση από τον ΕΟΠΥΥ μέσω ΣΗΠ???
- Πολλά αναπάντητα ερωτήματα
- Μελλοντικές ελεγχόμενες κλινικές μελέτες απαιτούνται

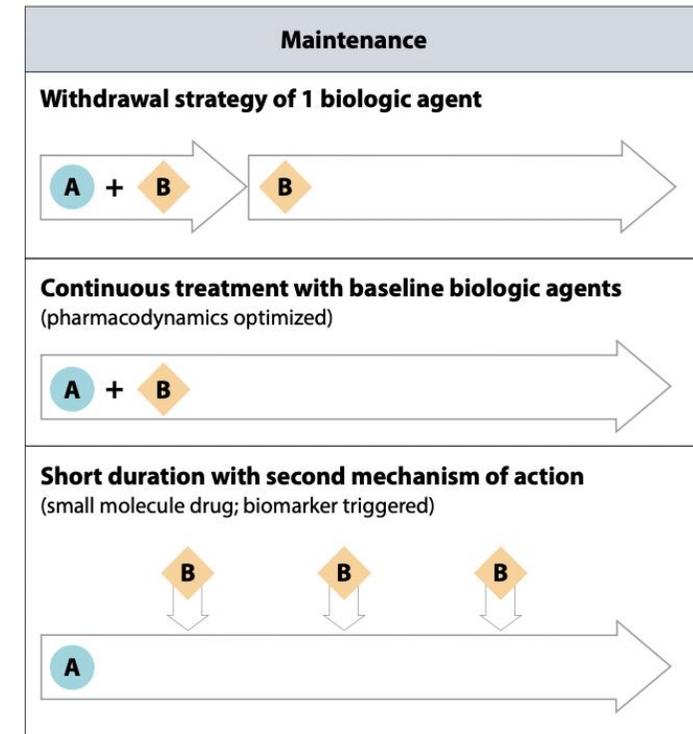
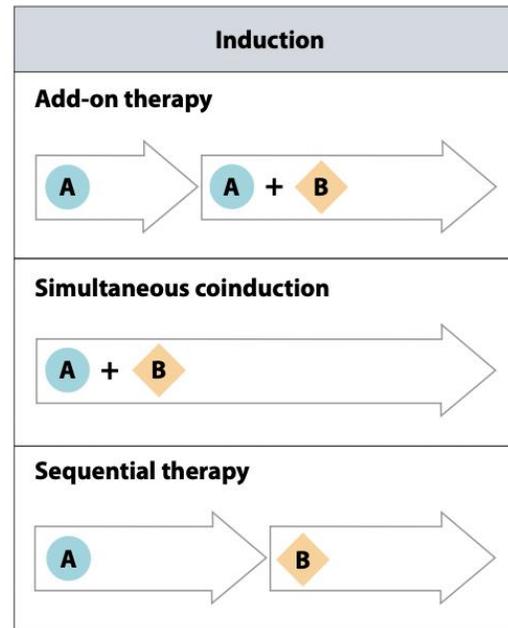




# Πανελλήνιο Θερινό Συμπόσιο Μυοσκελετικής Υγείας

## ΣΥΝΟΨΗ & ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

- **OFF LABEL - OUT OF SPC!!!!**
- Έγκριση από τον ΕΟΠΥΥ μέσω ΣΗΠ???
- Πολλά αναπάντητα ερωτήματα
- Μελλοντικές ελεγχόμενες κλινικές μελέτες απαιτούνται





# Πανελλήνιο Θερινό Συμπόσιο Μυοσκελετικής Υγείας

## ΣΥΝΟΨΗ & ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

- OFF LABEL – OUT OF SPC!!!!
- Έγκριση από τον ΕΟΠΥΥ μέσω ΣΥΠ???
- Πολλά αναπάντητα ερωτήματα
- Μελλοντικές ελεγχόμενες κλινικές μελέτες απε

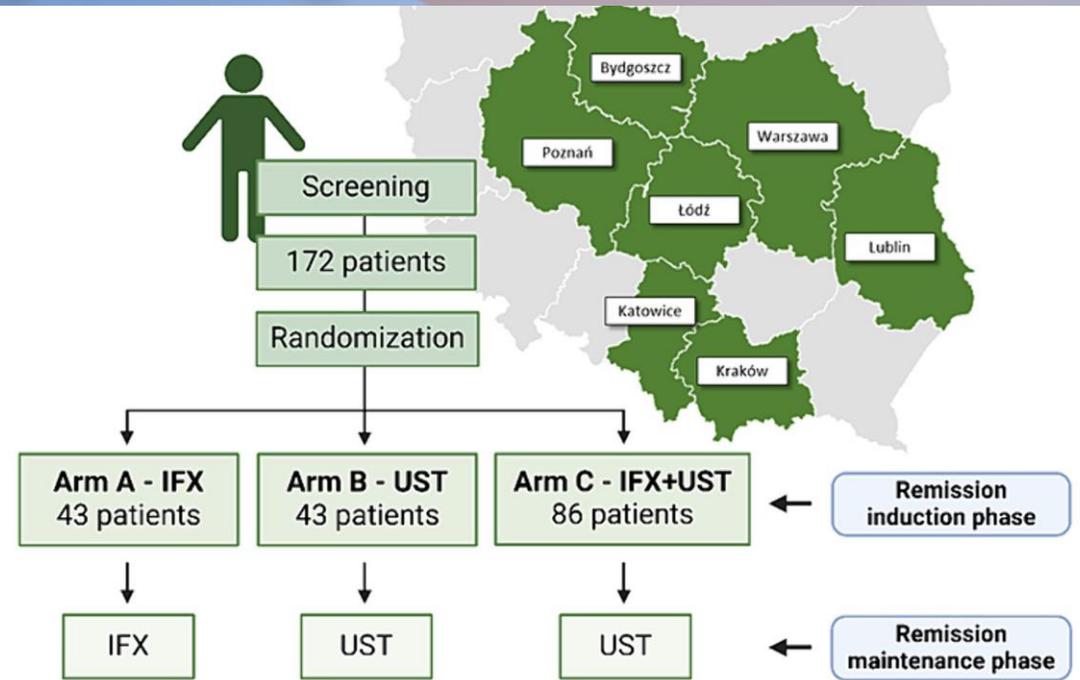
ΠC

Comparison of ustekinumab, infliximab and combination therapy in moderately to severely active ulcerative colitis – a study protocol of a randomized, multicenter, head-to-head COMBO-UC trial

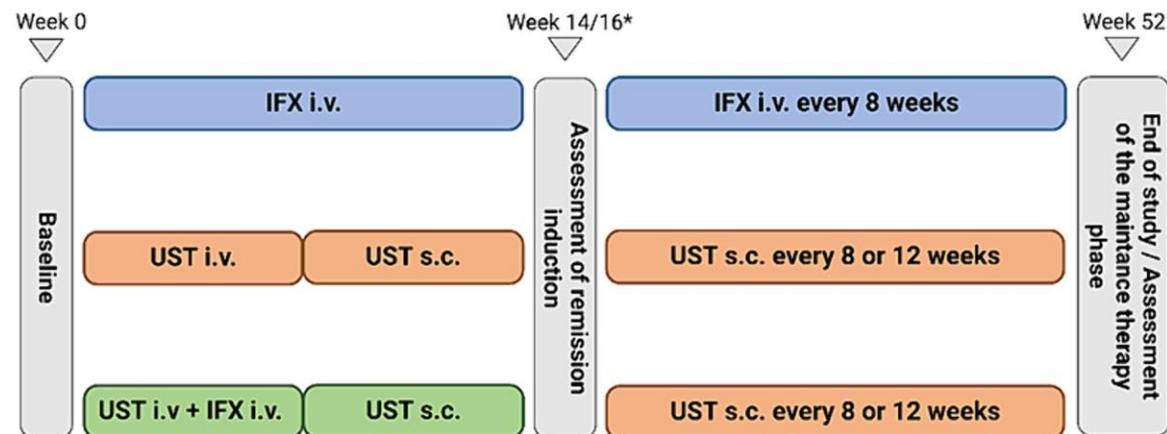
ική

Renata Talar-Wojnarowska<sup>1</sup>, Adam Fabisiak<sup>1\*</sup>, Hubert Zatorski<sup>1</sup>, Katarzyna Płoszka<sup>2</sup>, Katarzyna Błaziak<sup>2</sup>, Wojciech Fendler<sup>2</sup>, Grażyna Rydzewska<sup>3</sup>, Ewa Matecka-Wojcieszko<sup>1</sup> and Piotr Eder<sup>4</sup>

Talar-Wojnarowska R, et al. Front Med 2024;11:1458998, doi:



B.



\*A arm - induction assessment at week 14; B and C arm - induction assessment at week 16



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ  
ΕΝΩΣΗ ΓΙΑ ΤΗ  
ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ  
ΥΓΕΙΑ

5<sup>ο</sup>

Πανελλήνιο  
Θερινό Συμπόσιο  
Μυοσκελετικής  
Υγείας

