

# BEST OF DDW IN IBD

2023

Cornerstones 14<sup>th</sup> Annual Update on Diagnosis, Prognosis, and Management of IBD

## Реализация стратегии лечения до достижения цели у пациентов с ВЗК в системе здравоохранения

Presentation Number: 945

Siddharth Singh, Brant J. Oliver, Jason Ken Hou, Donald Lum, Welmoed K. van Deen, Alandra Weaver, Corey A. Siegel, Gil Melmed

Для лечения воспалительных заболеваний кишечника рекомендуется стратегия лечения до достижения цели (ТТТ), направленная на достижение симптоматической и эндоскопической ремиссии. Тем не менее, реальное использование стратегий ТТТ остается скромным.

**Методы.** С помощью опросов авторы изучили «намерение ТТТ» для каждого посещения клиники, отвечающего критериям (для пациентов, у которых не было эндоскопической ремиссии при последней эндоскопической оценке) в течение 12 месяцев. «Намерение провести ТТТ» определяли как положительный ответ на все три из следующих вопросов: (1) обсуждалось ли с пациентом назначение лечения, (2) проводилась ли объективная оценка воспаления (эндоскопия, радиология и/или фекальный кальпротектин), выполненный в течение предшествующих 12 мес, (3) Есть ли намерение изменить лечение, поскольку цель не достигнута.

В течение 12 месяцев исследователи стремились улучшить реализацию ТТТ с помощью ежемесячной оценки, веб-семинаров, активной рассылки и двух учебных занятий.

**Результаты.** За 12 месяцев в рамках сотрудничества IBD Qorus было проведено 7934 визита пациентов в 38 центров; пациенты в 37% (n = 2913) не находились в эндоскопической ремиссии на момент посещения. В целом показатели «намерения на ТТТ» увеличились с 23% в начале проекта до 49% в конце. (Рисунок 1). В то время как частота обсуждения ТТТ (88% подходящих посещений) и намерений скорректировать терапию (70% подходящих посещений) была стабильно высокой, во время проекта наблюдалось значительное увеличение объективной оценки воспаления.

**Выводы.** Благодаря данной инициативе показатели «намерения на ТТТ» значительно увеличились за 12 месяцев. Оценка барьеров на уровне пациента, поставщика медицинских услуг и реальной клинической практики для успешной реализации стратегии ТТТ необходимы для улучшения клинических результатов.

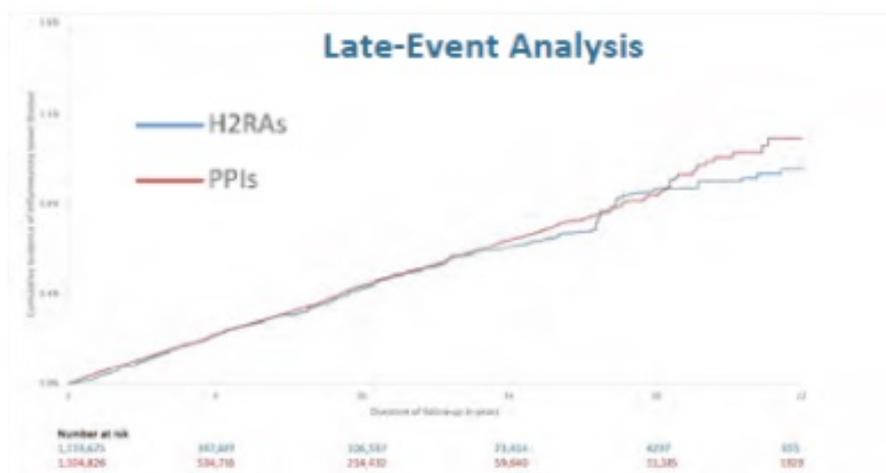
## Использование ингибиторов протонной помпы НЕ связано с риском ВЗК

Yanofsky R, et al. Presented at DDW. May 2023. Sa1787

Проанализирована база данных Clinical Practice Research Datalink за 20 лет - выявлено 1 498 416 инициаторов ИПП и 322 474 инициаторов антагонистов H2-гистаминовых рецепторов (H2RA). Пациенты были проанализированы в зависимости от времени возникновения событий ВЗК после начала лечения (раннее – в течение 2-х лет или позднее – более 2-х лет от начала лечения)

– При анализе ранних событий использование ИПП ассоциировалось с повышенным риском ВЗК по сравнению с H2RA (ОР: 1,39, 95% ДИ: 1,14-1,69)

– Напротив, при анализе поздних событий использование ИПП не ассоциировалось с повышенным риском (ОР: 1,05, 95% ДИ: от 0,90 до 1,22)



Ранняя ассоциация может быть связана с назначением ИПП для лечения симптомов невыявленного ВЗК.

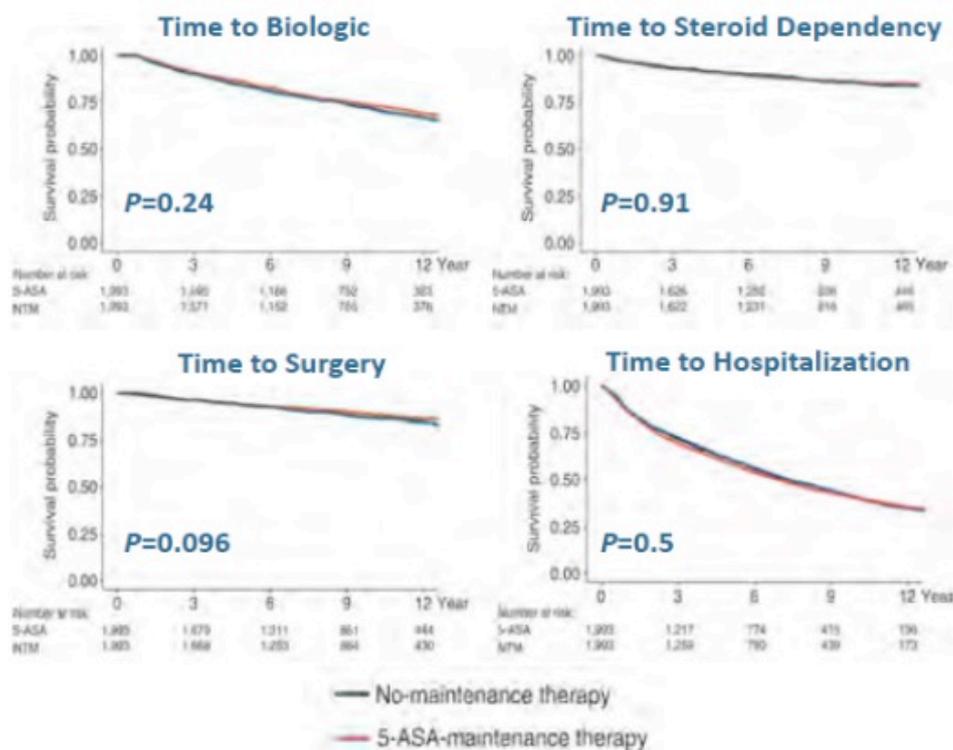
## Терапия 5-АСК НЕ лучше, чем отсутствие терапии у пациентов с легкой формой болезни Крона.

Atia O, et al. Presented at DDW. May 2023. Su1727. Now published: Atia O, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2023 May;57(9):1004-1013.

В базе данных Eri-IIRN был проведен поиск всех пациентов с диагнозом болезнь Крона (n=19264) в Израиле в период с 2005 по 2020 гг.

**Полученные результаты:**

- 3027 (26%) получали 5-АСК и 5583 (29%) не получали терапии
- Не было разницы во времени до инициации биологической терапии, возникновения стероидной зависимости, госпитализации, операции по поводу БК
- Частота нежелательных явлений была одинаковой



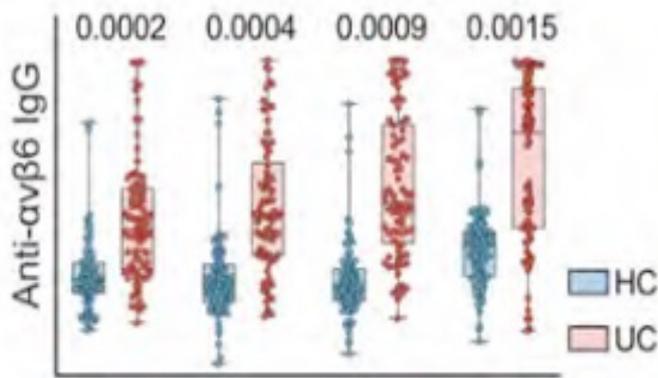
## Аутоантитела к интегину $\alpha\upsilon\beta 6$ являются новым прогностическим биомаркером язвенного колита

Livanos A, et al. Presented at DDW May 2023. 826.

Представлены данные 4 исследований — доклинических [PREDICTS, GEM] и начальных [COMPASS, OSCCAR]

### Полученные результаты

- Уровни анти- $\alpha\upsilon\beta 6$  антител были выше при доклиническом ЯК за 10 лет до постановки диагноза: 10 лет до ДС - 12,2%; Диагноз - 52,4%; Контроль - 2,7%
- Высокий уровень анти- $\alpha\upsilon\beta 6$  был связан с неблагоприятными исходами в когортах COMPASS и OSCCAR.



**Заключение:** повышение уровня аутоантител к  $\alpha v \beta 6$  предшествует диагностике язвенного колита на срок до 10 лет и связано с неблагоприятными исходами ЯК.

## Оценка начала внекишечных проявлений (ВКП) при ВЗК при биологической терапии.

Presentation Number: Sa1822

Deahan Yu, Michael D. Rice, Shrinivas Bishu, Charles Bourque, V.G.Vinod Vydishwaran, Ryan Stidham. 1University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, United States;

Проанализирована медицинская документация 5 401 пациента с ВЗК, период наблюдения составил 5,3 года. У 1128 (20,9%) всех больных возникало как минимум 1 ВКП, преобладали артриты (13,7%), псориаз (3,7%), глазные проявления (1,4%), гангренозная пиодермия (1,3%), гнойный гидраденит (1,1%) и узловатая эритема (0,7%). Всего во время применения ГИБП возникло 475 новых ВКП, при этом артриты (n=290, 61,1%) составили большинство. Между классами биологических препаратов частота возникновения артритов не отличалась между анти-ФНО (n = 208, 26,3%), ведолизумабом (n = 40, 26,0%, p = 0,916) и устекинумабом (n = 42, 25,3%, p = 0,866). Точно так же не наблюдалось различий в частоте возникновения псориаза de novo между анти-ФНО (n = 80, 8,8%), ведолизумабом (n = 8, 5,2%, p = 0,132) или устекинумабом (n = 21, 12,7%, p = 0,170). Анализ всех ВКП совокупности показал, что, их частота не отличалась между анти-ФНО и устекинумабом (43,5% против 46,4%, p = 0,550), хотя наблюдалась незначительная тенденция к более низкой частоте ВКП среди пациентов, принимавших ведолизумаб (43,5% против 35,1%, p=0,053).

	Arthritis	Psor	Ocul	EN	PG	HS	Total Med Users
Anti-TNF	208 , 26%	70 , 8%	13 , 1%	11 , 1%	22 , 2%	20 , 2%	791
VDZ	40 , 25%	8 , 5%	4 , 2%	0 , 0%	2 , 1%	0 , 0%	154
UST	42 , 25%	21 , 12%	0 , 0%	0 , 0%	9 , 5%	5 , 3%	166

**Заключение.** Одноцентровый ретроспективный автоматический анализ клинической документации не продемонстрировал существенных различий в развитии новых ВКП между классами биологических препаратов для терапии ВЗК.

## Отмена в сравнении с продолжением применения тiopурина у пациентов с язвенным колитом, лечившихся ведолизумабом

Presentation Number: Su1721

Aviv Pudipeddi, Sudarshan Paramsothy, Viraj C. Kariyawasam, Ramesh Paramsothy, et al, Australia

В это проспективное многоцентровое слепое рандомизированное контролируемое исследование были включены пациенты с ЯК, получавшие 300 мг ВЕДО в/в каждые 8 недель и тiopурин в течение  $\geq 6$  месяцев. Пациенты с клинической ремиссией без стероидов в течение  $\geq 6$  месяцев (частичная оценка по шкале Мейо [pMS]  $\leq 2$ , отсутствие подшкалы  $> 1$ ) и с эндоскопической ремиссией/улучшением (эндоскопическая подшкала Маюо [MES]  $\leq 1$ ) были рандомизированы 2:1 для отмены или продолжения лечения тiopурином. Первичным результатом было сравнение минимальных уровней ВЕДО на 48-й неделе. Вторичными исходами были рецидив заболевания (pMS  $\geq 3$  и фекальный кальпротектин  $> 150$  мкг/г или повышение MES  $\geq 1$  по сравнению с исходным уровнем), центральная эндоскопическая ремиссия (MES = 0), центральная гистологическая ремиссия (индекс Нэнси = 0), гистологическое исследование. - эндоскопическая ремиссия (MES=0 и индекс Нэнси=0), фекальный кальпротектин (ремиссия  $<150$  мкг/г) и нежелательные явления.

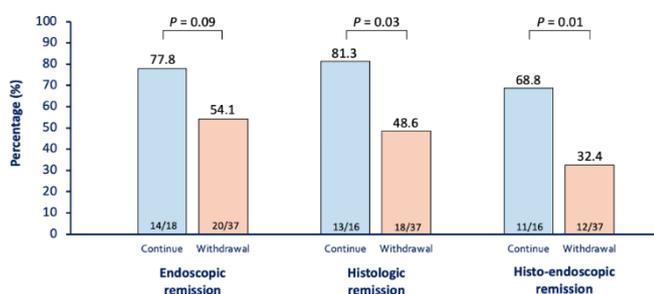
Результаты. 62 пациента (58% мужчины, медиана наблюдения 23,0 месяца) были рандомизированы для отмены (n=42) или продолжения (n=20) приема тiopурина.

В группе отмены наблюдалась незначительная тенденция к учащению рецидивов заболевания, исходная гистологическая активность значительно увеличивала риск рецидива заболевания (OR: 5,8, 95% ДИ: 1,6-20,8, P = 0,007).

Наблюдалась тенденция к более частому рецидиву в группах отмены и продолжения лечения у пациентов, получавших ранее биологическую терапию (50,0% [6/12] против 0,0% [0/4], P = 0,07), но не у био-наивных пациентов, (20,0% [6] /30] против 12,5% [2/16], p=0,52).

На 48-й неделе группа продолжения имела значительно более высокую гистологическую ремиссию (ОШ: 4,6, 95% ДИ: 1,1-18,9, P = 0,03) и частоту гисто-эндоскопической ремиссии (ОШ: 4,6, 95% ДИ: 1,3-16,1, P = 0,01, рисунок 2) по сравнению с группой отмены, но аналогичную частоту эндоскопической ремиссии (P = 0,09). Нормализация фекального кальпротектина была значительно выше в группе продолжения (94% [16/17]) по сравнению с группой отмены (70% [28/40], P = 0,047) со средним значением кальпротектина 44,5 мкг/г  $\pm$  SD56,2 против 209,6 мкг/г.  $\pm$ SD344,2 (P=0,003) соответственно. При многофакторном анализе гистологическая активность на исходном уровне (OR: 5,3, 95% ДИ: 1,1-26,2, p = 0,04) предсказывала рецидив заболевания. Антитела к ВЕДО не были обнаружены ни у одного пациента. Не было существенной разницы в нежелательных явлениях между группами.

Figure 3. Secondary outcomes of endoscopic remission, histologic remission and histo-endoscopic remission in thiopurine continue and withdrawal groups



Заключение. Отмена тиопурина повышала уровень кальпротектина, гистологическую и гистологическую активность при ЯК. У больных с сохраняющейся гистологической активностью, несмотря на глубокую ремиссию, отмена тиопурина значительно повышала риск рецидива заболевания.

## Переход с внутривенного на подкожный инфликсимаб имеет высокую эффективность у пациентов с ВЗК

1. Iborra M, et al. Presented at DDW. May 2023. 477. 2. Rahmany S, et al. Presented at DDW. May 2023. Tu1775.

**ENEIDA Registry** - ретроспективный анализ эффективности перехода с в/в на п/к ИНФ 120 мг у пациентов с ВЗК в стадии ремиссии в течение  $\geq 24$  недель

- n = 155 (65% CD, 35% UC)
- 42% на усиленном внутривенном режиме введения, 50% на комбинированной терапии с ИМ
- Не было различий в активности заболевания через 24 недели.
- 21% пациентов прекратили сопутствующую терапию ИМ
- 5% потребовали интенсификация дозы п/к ИНФ

**SWIMSUIT Registry** - ретроспективный анализ эффективности перехода с в/в на п/к ИНФ 120 мг у пациентов с ВЗК не достигших ремиссии в течение  $\geq 24$  недель

- n = 120 (75,8% CD, 22,5% UC)
- 42% на усиленном внутривенном введении, 80% на комбинированной терапии с ИМ
- Отсутствие различий в активности заболевания между 0 и 24 недель

## Клинический ответ на адалимумаб при стриктурирующей форме БК устойчив, большинство пациентов избегают хирургического вмешательства в течение 2 лет

Schulberg J, et al. Presented at DDW. May 2023. 1030.

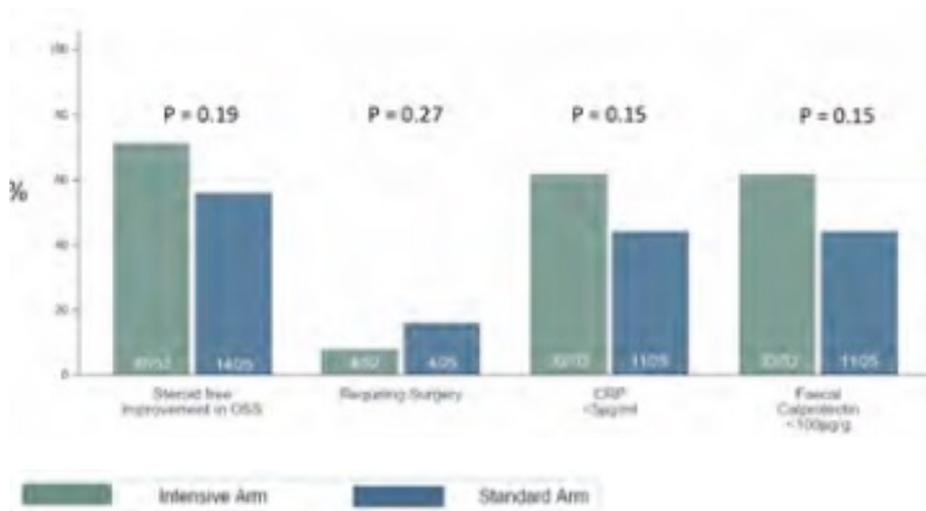
Шкала симптомов обструкции (OSS) использовалась для клинической оценки.

- Пациенты рандомизированы 2:1

- 1) n=52 - интенсивная группа - высокодозная индукция (160 мг еженедельно в течение 4 недель) с последующим введением 40 мг каждые 2 недели + тиопурин, с увеличением дозы АДА через 4 или 8 дней при наличии признаков продолжающегося воспаления
- 2) n=25 - монотерапия стандартной дозой

– Первичная конечная точка: улучшение OSS через 12 месяцев.

**Результаты:** пациенты с клиническим ответом через 12 месяцев, по сравнению с не ответившими, имели вероятность операции через 24 месяца 9% против 42%, ( $p = 0,003$ )



– OSS, хирургия, СРБ, ФК достоверно не различались в интенсивной и стандартной группах.

– В целом у пациентов, получавших интенсивную и стандартную терапию, отмечался стойкий ответ на адалимумаб за 2 года наблюдения.

## Анти-p40 (ИЛ-12/23) и Анти-p19 (ИЛ-23)

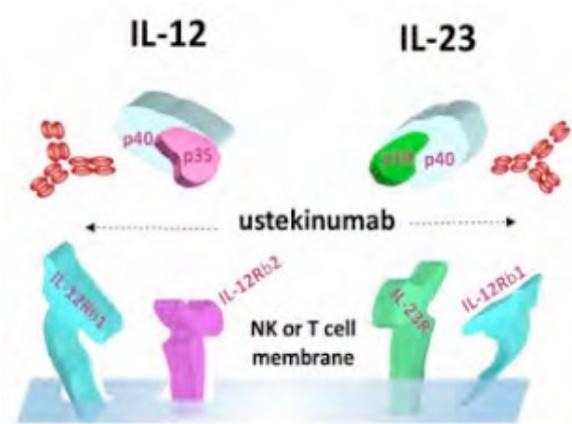


Figure adapted from de Gately MK, et al. 19981, Wilson NJ, et al. 20072, Nickoloff BJ et al, 20043, Nestle FO et al. J 20044

	p40	p19			
Approved	Ustekinumab	Risankizumab	Mirikizumab	Guselkumab	Brazikumab
Moderate to Severe Plaque Psoriasis	2009 <sup>5</sup>	2019 <sup>5</sup>	--	2017 <sup>5</sup>	--
Active Psoriatic Arthritis	2013 <sup>5</sup>	2019 <sup>5</sup>	--	2020 <sup>5</sup>	--
Moderate to Severely Active Crohn's Disease	2016 <sup>6</sup>	2023 <sup>7</sup>	In development	In development	In development
Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis	2019 <sup>6</sup>	In development	Issued FDA complete response letter 4/13/23 <sup>8</sup>	In development	In development

1. Gately MK, et al. Annu Rev Immunol. 1998;16:495-521.
2. Wilson NJ, et al. Nat Immunol. 2007;8(9):950-7.
3. Nickoloff BJ, Nestle FO. J Clin Invest. 2004;113(12):1664-75.
4. Nestle FO et al. J Invest Dermatol. 2004; 123:xiv-xxv.
5. Yang K, et al. AM J Clin Dermatol. 2021;22(2):173-192.
6. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/761044s003lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761044s003lbl.pdf). Accessed on May 1, 2023.
7. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/761262s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761262s000lbl.pdf). Accessed on May 1, 2023.
8. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/us-food-and-drug-administration-issues-complete-response-1>. Accessed on May 2, 2023.

## Пациенты БК с потерей ответа на устекинумаб не достигли полного клинического ответа на в/в реиндукцию: исследование POWER

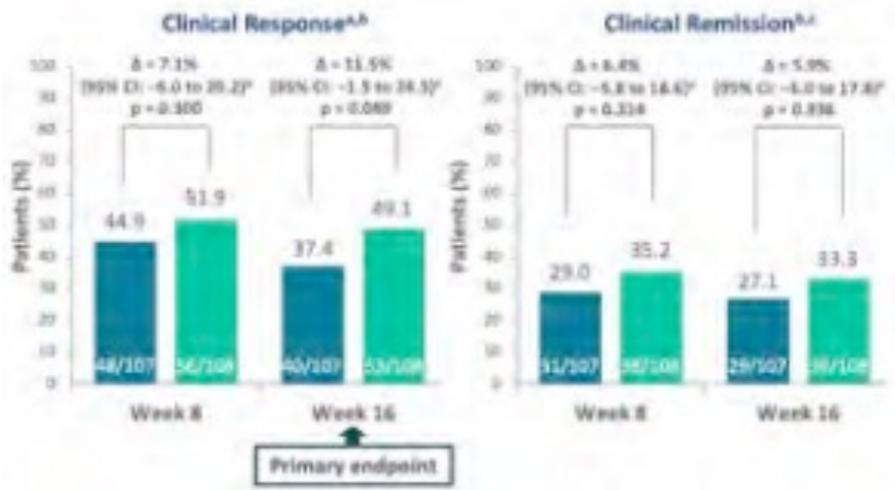
Lee S, et al. Presented at DDW. May 2023. 1027.

Рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование 3b фазы у пациентов с умеренным и тяжелым обострением БК на терапии устекинумабом.

1 группа - в/в реиндукционная доза с последующим переходом на п/к УСТ

2 группа - в/в плацебо с последующим п/к введением УСТ

– Первичная конечная точка: клинический ответ по CDAI на 16 неделе.



## Выводы

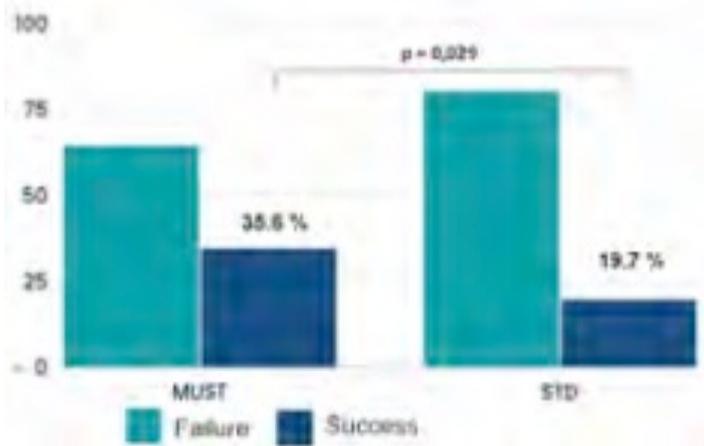
- Первичная конечная точка не была достигнута.
- Пациенты, получившие внутривенную реиндукцию, показали численное улучшение уровней воспалительных биомаркеров и результатов эндоскопии на 16 неделе.

## Повышение дозы устекинумаба (каждые 4 недели) связано с более высокой частотой ремиссии.

1. Hupe M, et al. Presented at DDW. May 2023. Su1713. 2. Yang S, et al. Presented at DDW. May 2023. Tu1780.

1. Многоцентровое наблюдательное ретроспективное исследование

- Группа 1 (n=59): внутривенно УСТ с последующим введением 90 мг каждые 4 недели.
- Группа 2 (n=144): внутривенное УСТ с последующим введением 90 мг каждые 8 недель
- Первичная конечная точка: клиническая ремиссия на основе PRO-2 и либо ФК<250 мкг/г или CRP<5 мг/л на 52-й неделе
- Немедленное увеличение дозы до q4w было связано с более высокой частотой клинической и биохимической ремиссии



## 2. Ретроспективное исследование пациентов с болезнью Крона, получавших УСТ (N=352)

– 239 пациентов имели неадекватный ответ в течение 24–52 недель.

– 123 пациента были переведены на введение каждые 4 недели, а 116 продолжили стандартную дозировку.

– Укорочение интервала было связано с более высокой частотой клинических и эндоскопической ремиссии

## У пациентов с болезнью Крона, получавших биологическую терапию, выживаемость терапии устекинумабом была выше по сравнению с анти-ФНО или ведолизумабом.

Chetwood J, et al. Presented at DDW. May 2023. Su1710.

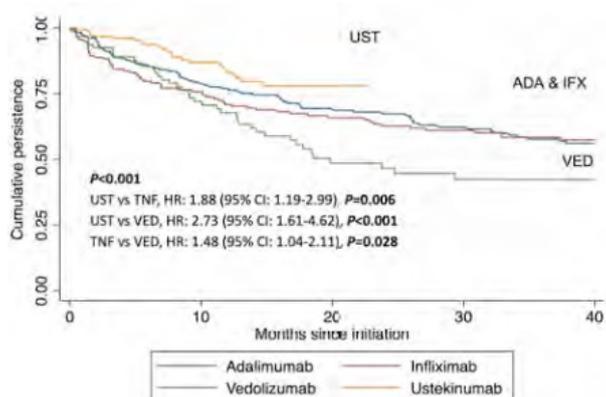
Проспективное популяционное исследование (Австралия)

n=1446, 2029 линий терапии, 5618 пациенто-лет наблюдения.

– 35,6% инфликсимаб, 7,6% ведолизумаб, 11,7% устекинумаб

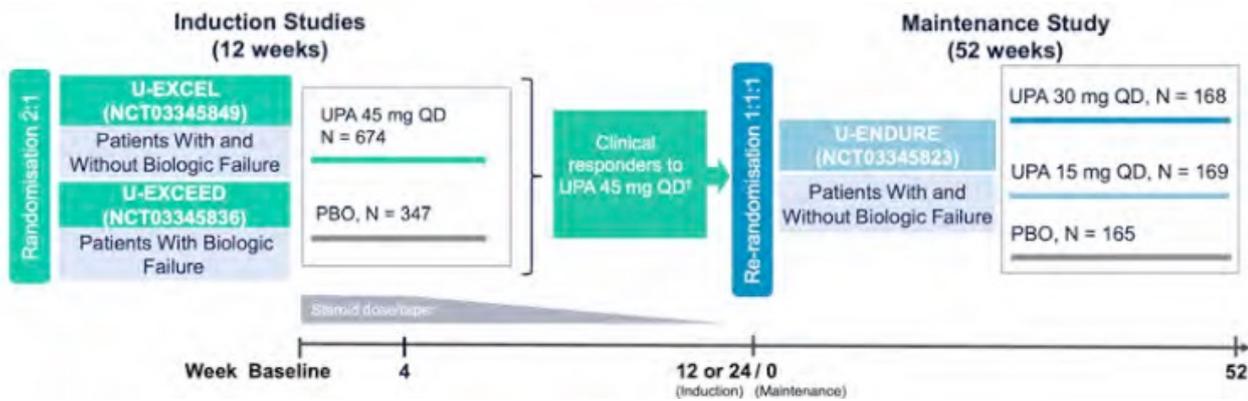
– У биоинаивных пациентов: не было различий в продолжительности лечения.

– При предшествующей биологической терапии: выживаемость УСТ > по сравнению с обоими анти-ФНО ( $P = 0,006$ ) или ВЕДО ( $P < 0,001$ ); ВДЗ < анти-ФНО ( $P = 0,028$ )

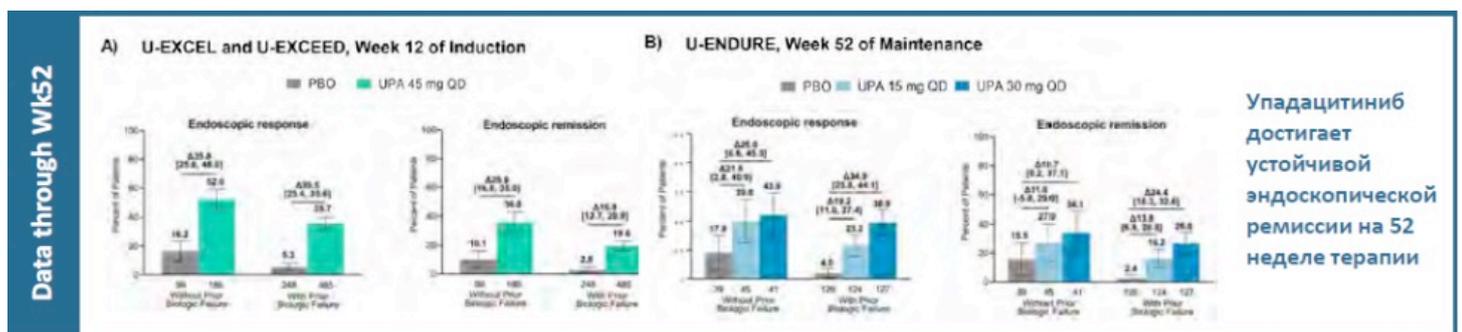


# Упацитиниб в терапии БК: данные исследований индукционной (U-EXCEL, U-EXCEED) и поддерживающей терапии (U-ENDURE)

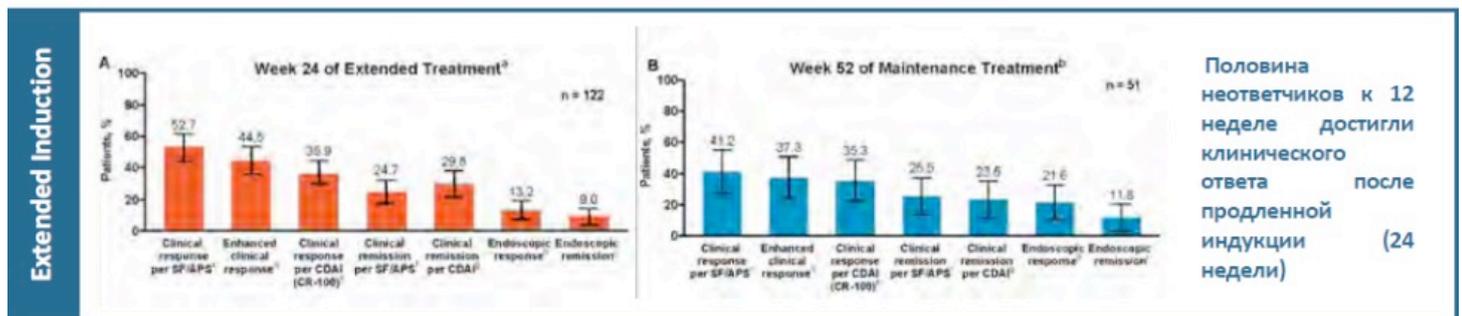
1. Feagan B, et al. Presented at DDW. May 2023. 1031. 2. D'Haens G, et al. Presented at DDW. May 2023. Tu1705.



Упацитиниб достигает эндоскопической ремиссии при БК с преимуществом для продленной индукции.



Упацитиниб достигает устойчивой эндоскопической ремиссии на 52 неделе терапии



Половина неответчиков к 12 неделе достигли клинического ответа после продленной индукции (24 недели)

## Благоприятный долгосрочный профиль безопасности упацитиниба в ЯК (исследование U-ACTIVATE)

Panaccione R, et al. Presented at DDW. May 2023. Tu1732

Данные по безопасности УПА у больных среднетяжелым активным ЯК из продолжающихся долгосрочных расширенных исследований.

- n=1308 (2350,2 человеко-лет воздействия УПА, средний возраст 43 года, женщины 38%)
- Частота злокачественных новообразований, MACE и ВТЭ на фоне длительной экспозиции соответствовали предыдущему анализу 52-недельной терапии.
- Новых сигналов безопасности выявлено не было

Safety population	Population A			Population B		Population C
	UPA 45mg to PBO (N=245)	UPA 45mg to 15mg (N=306)	UPA 45mg to 30mg (N=307)	UPA 15mg (N=285)	UPA 30mg (N=291)	Any UPA (N=1308)
Patient-years	478.5	622.4	591.6	413.8	425.2	2350.2
TEAEs						
Exposure-adjusted Event Rates, % (E/100 Patient-years)						
All	1851 (386.8)	1897 (304.8)	2007 (339.2)	1133 (273.8)	1212 (285.1)	7787 (331.8)
Serious	66 (13.8)	83 (13.3)	73 (12.3)	42 (10.1)	56 (13.2)	337 (14.3)
Leading to UPA discontinuation	28 (5.9)	32 (5.1)	43 (7.3)	17 (4.1)	35 (8.2)	183 (7.8)
Exposure-adjusted Incidence Rates, n/PY (n/100 Patient-years)						
Malignancy (excluding NMSC)	3/478.2 (0.6)	2/622.4 (0.3)	4/591.6 (0.7)	1/413.8 (0.2)	3/425.1 (0.7)	14/2349.0 (0.6)
NMSC	3/473.0 (0.6)	0/622.4	6/585.2 (1.0)	0/413.8	6/418.6 (1.4)	15/2333.5 (0.6)
Adjudicated MACE	1/478.5 (0.2)	1/622.3 (0.2)	3/588.6 (0.5)	0/413.8	2/422.1 (0.5)	5/2345.9 (0.2)
Adjudicated VTE	0/478.5	4/618.8 (0.6)	3/591.7 (0.5)	4/410.3 (1.0)	3/425.1 (0.7)	14/2341.9 (0.6)
Death	1/478.5 (0.2)	1/622.4 (0.2)	1/591.7 (0.2)	1/413.8 (0.2)	1/425.2 (0.2)	4/2350.2 (0.2)

## Эффективность упадацитиниба у пациентов с ЯК, ранее получавших биологическую терапию и/или тофацитиниб

Deepak P, et al. Presented at DDW. May 2023. Tu1806

Ретроспективная многоцентровая когорта в 11 центрах США; n=100; 32% имели предшествующую терапию тофацитинибом.

- Исходы: клинический ответ, клиническая ремиссия на 8-й и 16-й неделях, эндоскопическая ремиссия через 6 месяцев (эндоскопический балл по Мэйо≤1)

	Bio-naïve n/N (%)	Exposed to 1-2 therapies n/N (%)	Exposed to 3-4 therapies n/N (%)	P value
Clinical remission (Week 16)	23/27 (85.2)	10/14 (71.4)	5/6 (83.3)	0.47
Endoscopic healing (6 months)	23/29 (79.3)	5/9 (55.6)	2/8 (25.0)	0.02

Достоверных различий в достижении клинической ремиссии не отмечалось. Заживление слизистой чаще наблюдалось у био-наивных пациентов по сравнению с получавшими ранее несколько линий биологической или таргетной терапии.

## **Ассоциация факторов ранней клинической эффективности с ответом через 12 месяцев и ремиссией на тофацитинибе при язвенном колите в реальном проспективном многоцентровом исследовании (TOUR).**

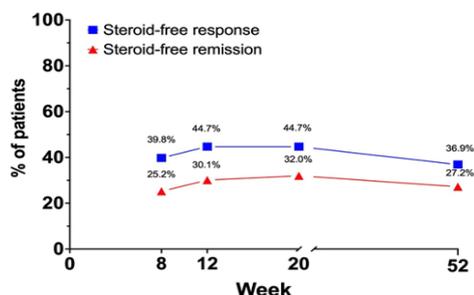
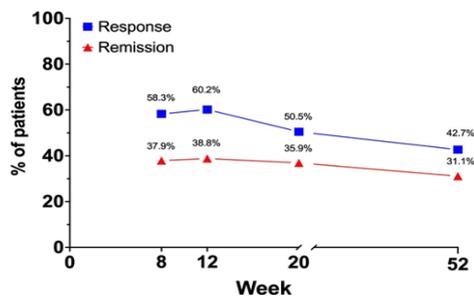
Presentation Number: Tu1799

Millie Long, Anita Afzali, Monika Fischer, David Hudesman, Maisa Abdalla, Robert McCabe, Benjamin Cohen, Ryan Ungaro, William Harlan, John Hanson, Gauree Konijeti et al.

Две трети из 103 пациентов ранее получали  $\geq 2$  биологических препаратов, 64,1 % (66/103) одновременно принимали стероиды и 84,5 % (87/103) имели активное заболевание (SCCAI $>2$ ) в начале терапии тофацитинибом.

В течение 52 недель терапии 43,6% (45/103) пациентов продолжали лечение. Большинство случаев прекращения лечения было связано с отсутствием эффективности (62,1%; 36/58), включая колэктомия из-за рефрактерного заболевания (17,2%; 10/58). Общий ответ и частота ремиссии, а также частота ответа и ремиссии без стероидов на 52-й неделе составили 42,7% (44/103), 31,1% (32/103), 36,9% (38/103) и 27,2% (28/103), соответственно. Показатели ответа и ремиссии после 8-й недели оставались стабильными с течением времени. Отсутствие стероидов на 8-й неделе или ответ или ремиссия на 12-й неделе были в значительной степени связаны с ответом или ремиссией на 52-й неделе включительно.

Напротив, не было обнаружено связи между долгосрочной эффективностью тофацитиниба и количеством ранее неэффективных биологических препаратов или тяжестью эндоскопического воспаления (по шкале Мейо) на исходном уровне. Снижение дозы тофацитиниба до 5 мг произошло у 13 (12,6%) пациентов. Из них у 3 (23,1%) пациентов лечение было прекращено из-за недостаточной эффективности, а у 4 (30,8%) пациентов доза была увеличена до 10 мг два раза в день до 52-й недели. Опоясывающий лишай возник у 3,9% (3) пациентов, 20,3% (21) сообщили об инфекции, требующей антибиотикотерапии, и 10,6% (11) были госпитализированы в течение периода исследования.



**Выводы.** В этой когорте рефрактерных пациентов с ЯК более 40% пациентов продолжали лечение тофацитинибом в течение первого года терапии. Ранний ответ без стероидов на 8-й неделе или ответ или ремиссия на 12-й неделе были связаны с ответом и ремиссией через 1 год терапии, и в этот момент почти все пациенты, ответившие на лечение, могли прекратить прием стероидов. Выводы по безопасности соответствовали известному профилю безопасности тофацитиниба.

## Сравнение клинических и эндоскопических результатов применения тофацитиниба и ведолизумаба при язвенном колите после неудачи терапии ФНОа.

Presentation Number: Su1721

Rahul S. Dalal, Puza P. Sharma, Kanwal Bains, Jordan C. Pruce, Jessica R. Allegretti, Gastroenterology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, United States;

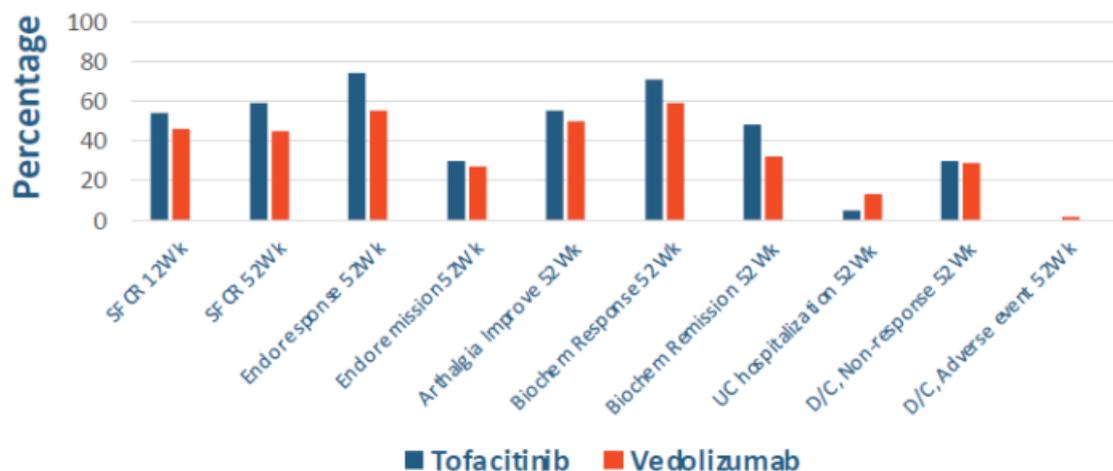
Пациенты в группе ВЕДО были сопоставлены 2:1 по возрасту и полу с пациентами в группе ТОФА. Первичным исходом была клиническая ремиссия без стероидов через 12 и 52 недели (SFCR 12 и 52)

Результаты: 136 пациентов с ВЕДО были сопоставлены с 68 пациентами с ТОФА. Пациенты с ТОФА чаще получали ранее иФНОа, имели более высокий СРБ и SCCAI, и большинство из них ранее получали ведолизумаб.

54 % пациентов, принимавших ТОФА, по сравнению с 46 % пациентов, получавших ВЕДО, достигли SFCR 12, а 59 % и 45 % соответственно достигли SFCR 52.

Во время наблюдения наиболее распространенные НЯ (зарегистрированные среди > 1% от общей когорты) включали сыпь (0% тофа против 4% ведо), инфекцию *C. difficile* (1% против 2%), опоясывающий лишай (2% против 1%), COVID-19 (1% против 2%), другие инфекции (2% против 4%) и повышенный уровень ферментов печени (1% против 2%). Тофа имел незначительно более высокие шансы достижения бесстероидной ремиссии на 12 неделе (ОШ 1,66, 95% ДИ 0,77–3,62) и

значительно более высокие шансы достижения ее на 52 неделе (ОШ 2,15, 95% ДИ 1,01–4,61) и эндоскопического ответа на 52 неделе (ОШ 3,42, 95% ДИ 1,08–10,80) по сравнению с ВЕДО.



**Вывод:** Терапия ТОФА ассоциировалась с более высокими шансами достижения бесстероидной ремиссии и эндоскопического ответа через 52 недели по сравнению с ВЕДО для пациентов с ЯК. НЯ соответствовали известным профилям безопасности. Из-за ограниченного размера выборки для подтверждения этих результатов необходимы более крупные когортные исследования.

## Тофациитиниб и устекинумаб имеют одинаковую эффективность при язвенный колит после неудачи терапии анти-ФНО.

Buisson A, *et al.* Presented at DDW. May 2023. 14.

Мультицентровое (10 центров, Франция), ретроспективное исследование терапии язвенного колита у взрослых ранее подвергшиеся воздействию по крайней мере 1 анти-ФНО.

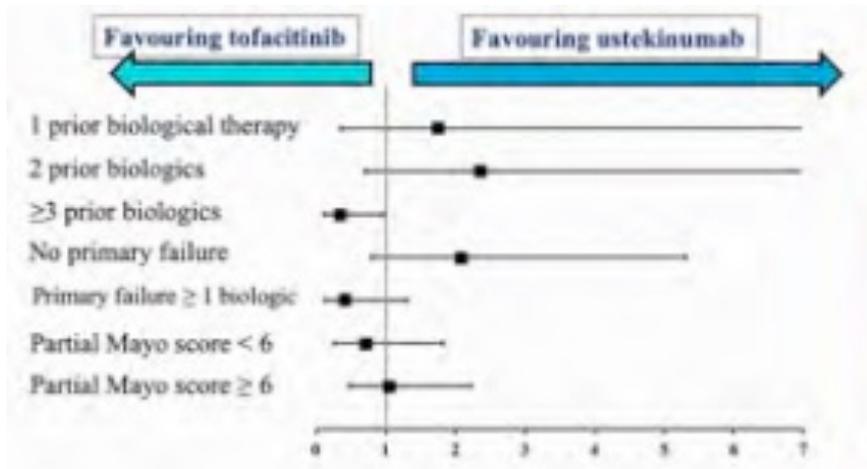
– Первичная конечная точка: клиническая ремиссия без стероидов: (pMS ≤ 2) на 16 неделе.

- n = 289 (ТОФА = 124, УСТ = 165)

– Бесстероидная ремиссия на 16 неделе - 37,8% ТОФА и 35,6% УСТ; Не было разницы в эндоскопической ремиссии (17% против 11,7%; P = 0,47) или заживлении слизистой оболочки (4,4% против 7,8%; P = 0,32)

– Нет выявлено предикторов эффективности тофациитиниба.

– Факторы, связанные с отсутствием ремиссии на УСТ: мужской пол (P = 0,035), ≥3 предыдущих ГИБП (P = 0,013), предшествующее использование тофациитиниба (P = 0,03), первичная неэффективность ≥1 ГИБП (P = 0,013)



**Выводы:** тофацитиниб и устекинумаб имеют одинаковую эффективность при язвенном колите после неэффективности анти-ФНО. На эффективность устекинумаба могут больше влиять предшествующие терапевтические неудачи.

## Отсутствие повышенного послеоперационного риска венозной тромбозии или инфекционных осложнений после применения ингибиторов JAK у пациентов с язвенным колитом, перенесших колэктомию.

Presentation Number: Su1701

I De Greef, G Bislenghi, I Terrasson, J Sabino, M Ferrante, A D'Hoore, S Vermeire, B Verstockt.

В это ретроспективное когортное исследование были включены все пациенты с ЯК, перенесшие колэктомию в период с 2013 по 2021 год, и были задокументированы послеоперационные неинфекционные и инфекционные риски в течение 180 дней.

Результаты: 179 пациентов с ЯК (43,6% женщины, медиана [IQR] возраста 42,0 [28,5–56,2] года) подверглись колэктомии из-за рефрактерного заболевания (n = 154) или подозрения на дисплазию или карциному (n = 25). Экстренно оперированы 49 больных (27,4%). За 12 недель до операции 55 (30,7%) пациентов получали анти-ФНО препараты, 40 (22,3%) анти-интегриновую терапию, 16 (8,9%) анти-ИЛ12/23, 2 (1,1%) исследуемые препараты и 36 (20,1%) ингибиторов JAK. До операции 27 пациентам (15,1%) вводили умеренные и высокие дозы системных кортикостероидов. Все пациенты получали профилактическую дозу НМГ в послеоперационном периоде, за исключением двух пациентов, у которых развилось желудочно-кишечное кровотечение. В течение 180 дней послеоперационного периода у 3 пациентов (1,7%, средний возраст 51 год, 1 женщина) развился внутрибрюшной тромбоз, обнаруженный случайно при КТ. У всех пациентов были выявлены факторы риска, в т.ч. воспалительное состояние, рак, высокие дозы кортикостероидов. У пациентов, перенесших колэктомию на фоне приема ингибитора JAK, ВТЭ не наблюдалось. Только у двух из 36 пациентов, получавших ингибитор JAK (5,6%), развилось инфекционное осложнение, тогда как общая частота развития инфекционных осложнений составила 19,5%.

## Выживаемость терапии озанимодом при язвенном колите (3 года наблюдения, True North OLE)

Abreu MA, et al. Presented at DDW May 2023. Tu1725.

N = 131 (клинические «ответчики» на 52-й неделе)

Оценивали: эндоскопическое улучшение, гистологическая ремиссия, заживление слизистой на неделях 46 и 94.

Снижение балла по эндоскопической субшкале Мейо до 1 сохранялось с 52 по 94 нед.



## Озанимод имеет благоприятный долгосрочный профиль безопасности: 3 года наблюдения (True North OLE)

Abreu M, et al. Presented at DDW. May 2023. 950.

N = 823, 2219 пациенто-лет, средний срок воздействия - 2,7 года.

– У 81,7% пациентов зарегистрировано хотя бы одно НЯ (несерьезные - до 82%)

– Наиболее частыми нежелательными явлениями были лимфопения, анемия и назофарингит.

– Прекращения лечения из-за брадикардии или MACE не было.

Заключение: длительное применение Озанимода до 3 лет хорошо переносилось пациентами с умеренным или тяжелым активным ЯК. При длительном применении Озанимода новых сигналов безопасности не наблюдалось.



All patients who entered the OLE from True North (n=823)	
Lymphocytes <500 cells/mm <sup>3</sup> , n (%)	470 (57.1)
Lymphocytes <200 cells/mm <sup>3</sup> , n (%)	64 (7.8)

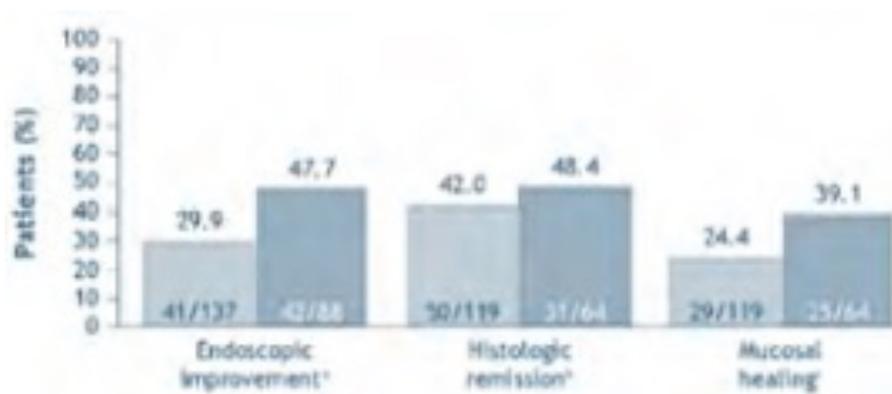
## Озанимод демонстрирует отложенный ответ и ответ после прерывания терапии (True North OLE)

1. Rubin DT, et al. Presented at DDW May 2023. Tu1736.
2. Chiorean M, et al. Presented at DDW May 2023. Tu1745.
3. Regueiro M, et al. Presented at DDW May 2023. Tu1742.

Пациенты, участвовавшие в исследовании True North Phase 3, изучались в открытой фазе.

– Пациенты, не ответившие на 10-й неделе, которые вошли в OLE (N = 226), показали клинический ответ уже через 5 недель после расширенной индукции и он сохранялся до 2 лет.

- Пациенты с отсроченным ответом также достигли эндоскопической и гистологической конечных точек.



Повторная инициация озанимода после перерыва из-за повторной рандомизации в группу плацебо вновь привела к клиническому ответу.

## Этразимод при ЯК показывает клиническую ремиссию без КС, эндоскопическое улучшение и гистологическую ремиссию на 52 неделе (РКИ 3 фазы)

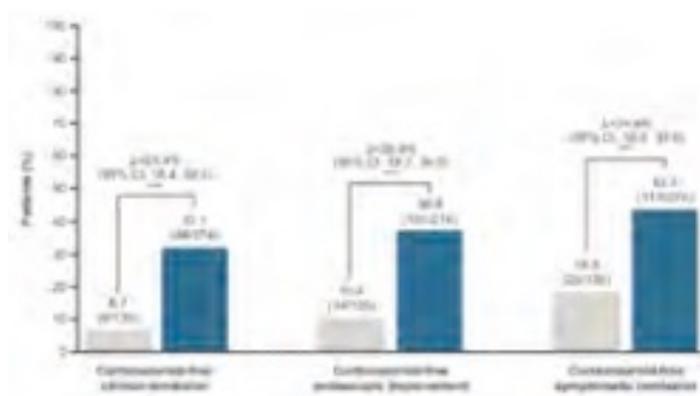
Sands B, et al. Presented at DDW. May 2023. Tu1702. 2. Sands B, et al. Presented at DDW. May 2023. Tu1703.

- Пациенты в возрасте 16–80 лет с ЯК средней и тяжелой степени, рандомизированные в соотношении 2:1 к этразимоду 2 мг (n=274) или ПВО (n=135)

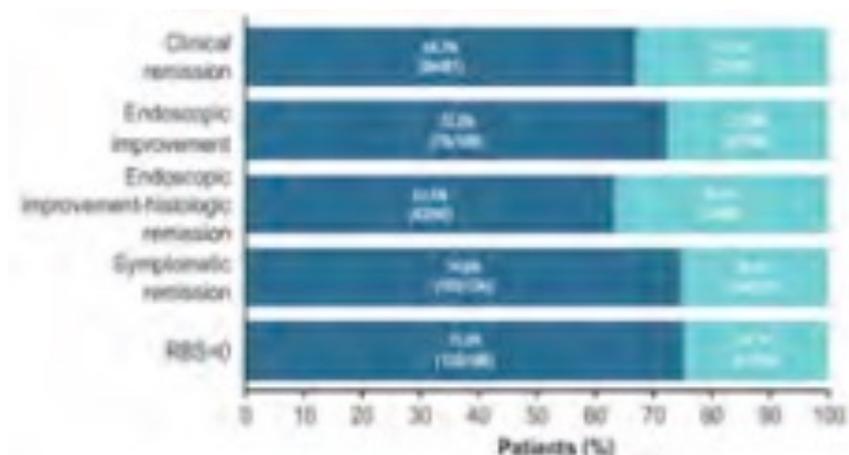
– Схема сквозного лечения с 12-недельной индукцией с последующим 40-недельным курсом лечения.

Полученные результаты:

– Клиническая ремиссия без КС (32,1% против 6,7%), эндоскопическое улучшение (36,9% против 10,4%) и симптоматическая ремиссия (43,4% против 18,5%) на неделе 52 против ПВО.



Post-hoc анализ конечных точек на неделе 52 у пациентов, которые достигли конечных точек эффективности в конце 12-недельного индукционного периода.



Этразимод демонстрирует клиническую, эндоскопическую и гистологическую ремиссию на 52 неделе среди ответчиков на индукцию.

## Этразимод хорошо переносится пациентами с язвенным колитом и безопасен при долгосрочном наблюдении.

1. Vermeire S, et al. Presented at DDW May 2023. 948.
2. Regueiro M, et al. Presented at DDW May 2023. Tu1743.
3. Vermeire S, et al. Presented at DDW May 2023. Su1704.

Безопасность этразимода изучена в исследованиях:

- Индукционной терапии (OASIS, ELEVATE UC 12)
- Поддерживающей терапии (ELEVATE UC 52)
- Open Label Extension (ELEVATE UC)

### Полученные результаты:

- n=956 пациентов, принимавших  $\geq 1$  дозу этразимода (1 мг/2 мг) (769,3 PYs)
- Частота НЯ сходна между РВО (2,24), РВО-контролируемый этразимодом (2,43) и всей группой этразимода (1,86)
- Отсутствие случаев задней обратимой энцефалопатии
- 1 злокачественное новообразование, приведшее к летальному исходу (нейроэндокринная опухоль) в группе этразимода.
- Повышение АЛТ: (РВО - 0,02; этрасимод - 0,04)

### Заключение:

- Этразимод хорошо переносится пациентами с ЯК средней и тяжелой степени с приемлемым профилем безопасности до 2,5 лет наблюдения
- У плацебо-контролируемых пациентов с ЯК не было повышенного риска инфекций или опоясывающего герпеса при лечении этразимодом

Patients, n (%) [EAIR]	Placebo-controlled UC cohort		All UC cohort
	Etrasimod any dose (N=629)	Placebo (N=314)	Etrasimod any dose (N=956)
<b>Infections and infestations</b>	122 (19.4) [0.47]	52 (16.6) [0.52]	254 (26.6) [0.53]
Serious infections	4 (0.6) [0.01]	5 (1.6) [0.04]	15 (1.6) [0.02]
Herpes zoster	2 (0.3) [ $<0.01$ ]	2 (0.6) [0.02]	7 (0.7) [ $<0.01$ ]
Opportunistic infections <sup>a</sup>			
Cytomegalovirus infection	1 (0.2) [ $<0.01$ ]	0	2 (0.2) [ $<0.01$ ]
Herpes simplex meningitis	0	0	1 (0.1) [ $<0.01$ ]
Tuberculosis	0	1 (0.3) [ $<0.01$ ]	0
Macular oedema	2 (0.3) [ $<0.01$ ]	1 (0.3) [ $<0.01$ ]	2 (0.2) [ $<0.01$ ]
<b>Cardiovascular events</b>	25 (4.0) [0.09]	4 (1.3) [0.03]	36 (3.8) [0.05]
Hypertension	13 (2.1) [0.04]	3 (1.0) [0.03]	21 (2.2) [0.03]
Bradycardia	6 (1.0) [0.02]	0	8 (0.8) [0.01]
Sinus bradycardia	5 (0.8) [0.02]	0	6 (0.6) [ $<0.01$ ]
AV block, 1 <sup>st</sup> degree	2 (0.3) [ $<0.01$ ]	0	4 (0.4) [ $<0.01$ ]
AV block, 2 <sup>nd</sup> degree (Mobitz type I)	2 (0.3) [ $<0.01$ ]	0	3 (0.3) [ $<0.01$ ]
AV block, 2 <sup>nd</sup> degree (Mobitz type II) or higher	0	0	0