

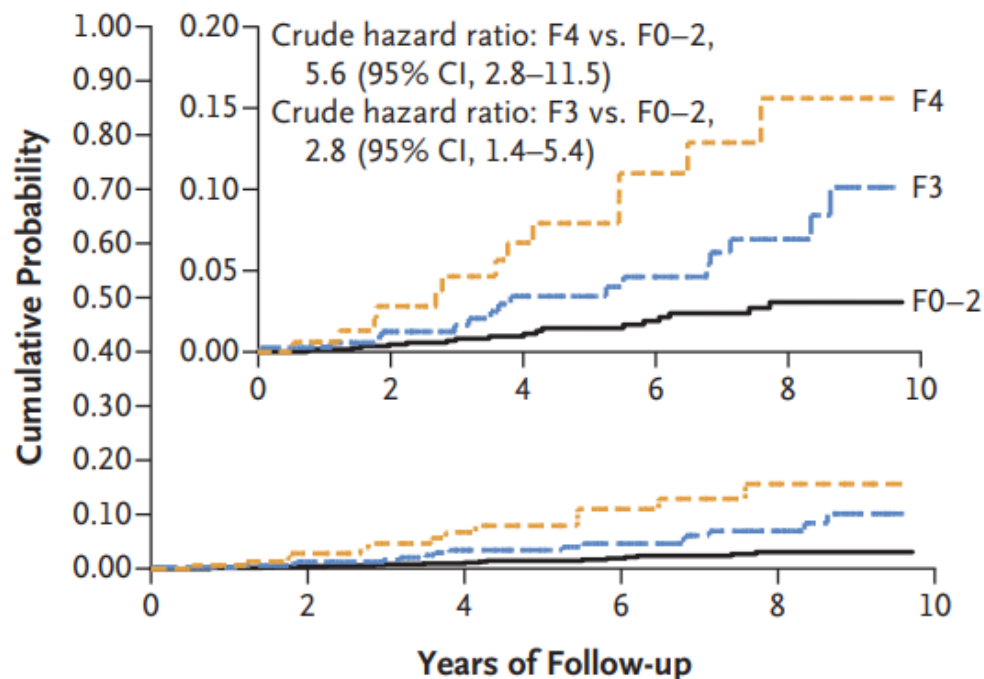
Θεραπευτικές Εξελίξεις
στη
Γαστρεντερολογία - Ηπατολογία

Σπ. Μιχόπουλος
Συντονιστής Διευθυντής

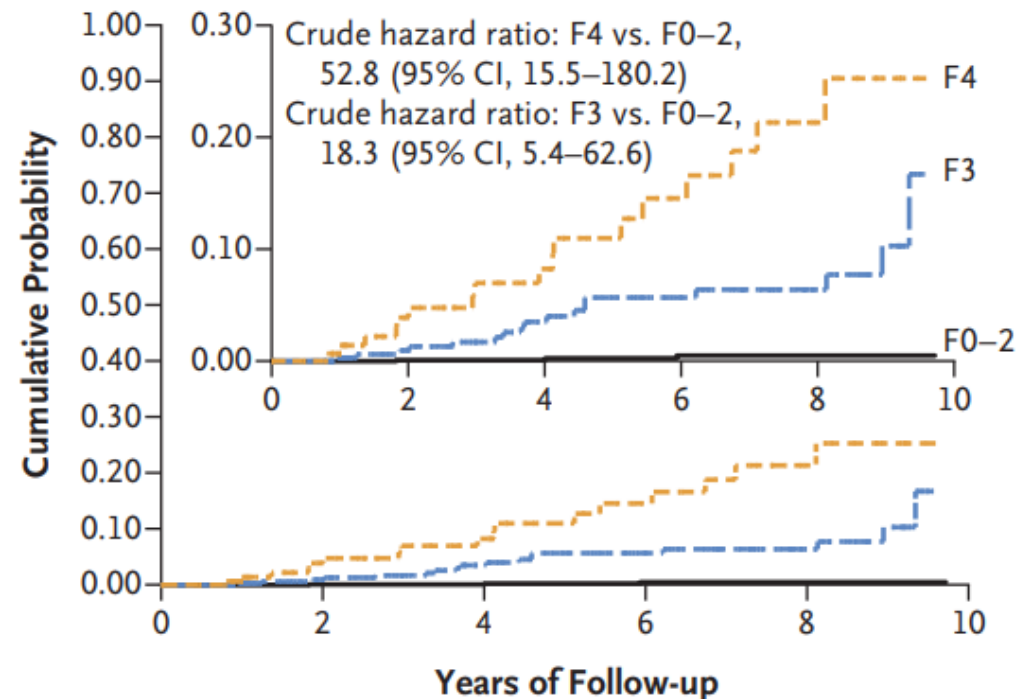
Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Sanyal A. et al.
NEJM 2021;
385:1559-69.

A Death from Any Cause



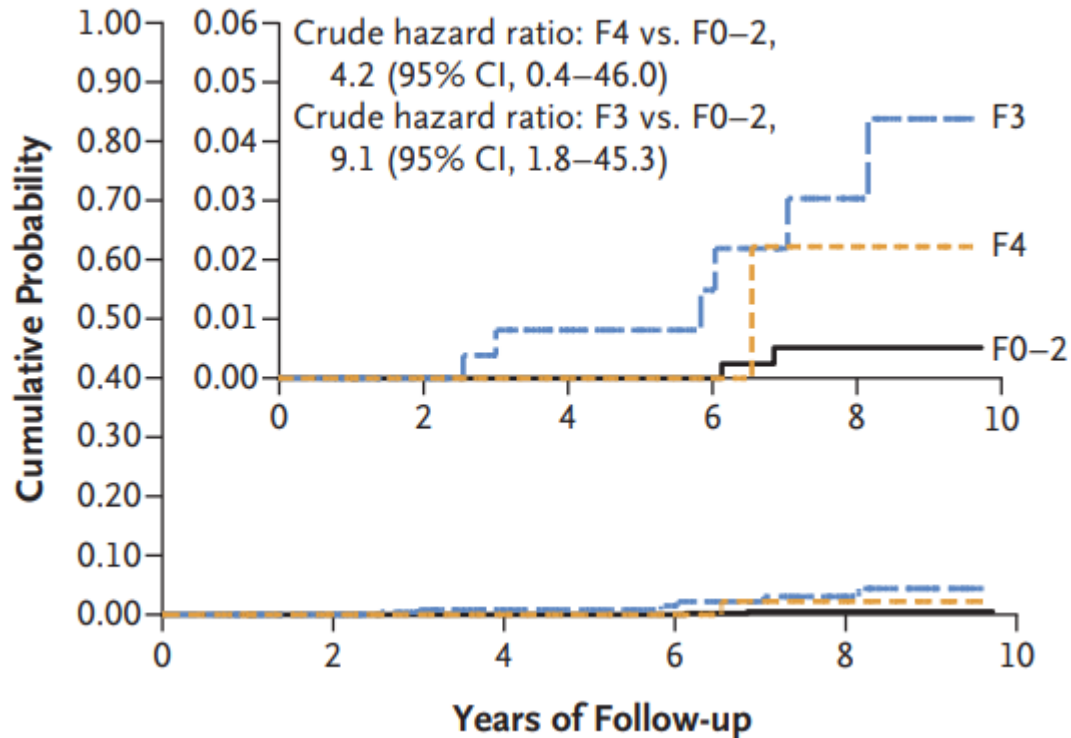
B Hepatic Decompensation Events



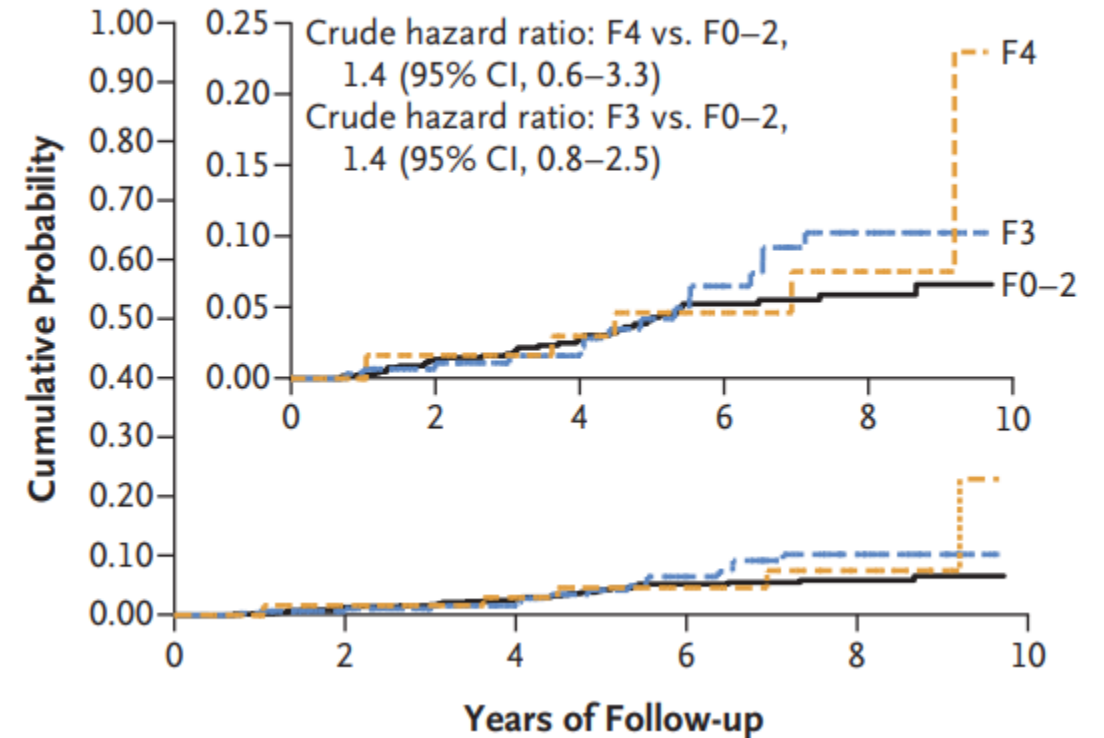
- Προοπτική μελέτη παρακολούθησης για 4 έτη 1773 ενηλίκων με NAFLD
- Οι θάνατοι από κάθε αίτιο & η ηπατική απορρύθμιση αύξαναν στα προχωρημένα στάδια ίνωσης και κίρρωσης (F3 – F4)

Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease

C Hepatocellular Carcinoma



D Extrahepatic Cancer



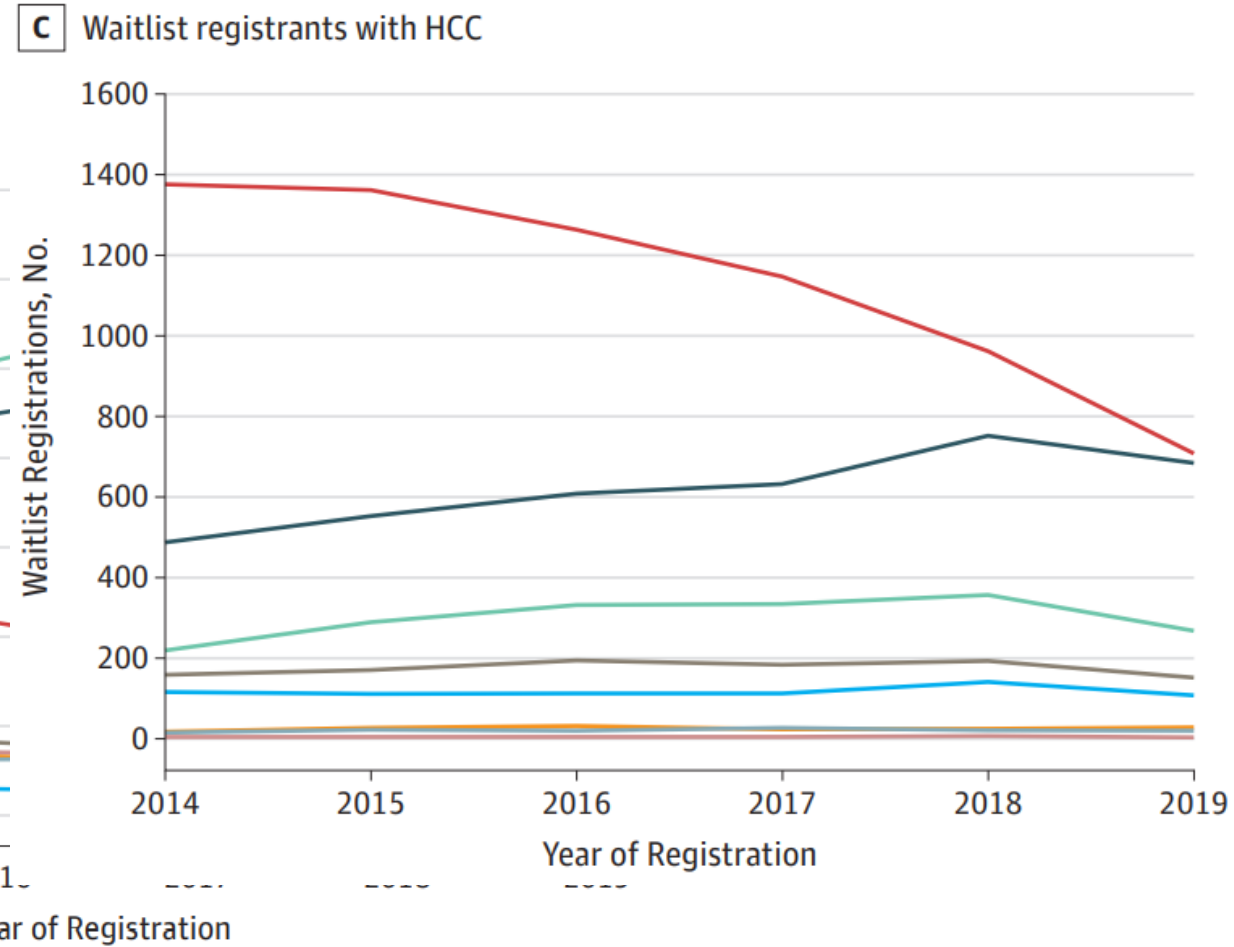
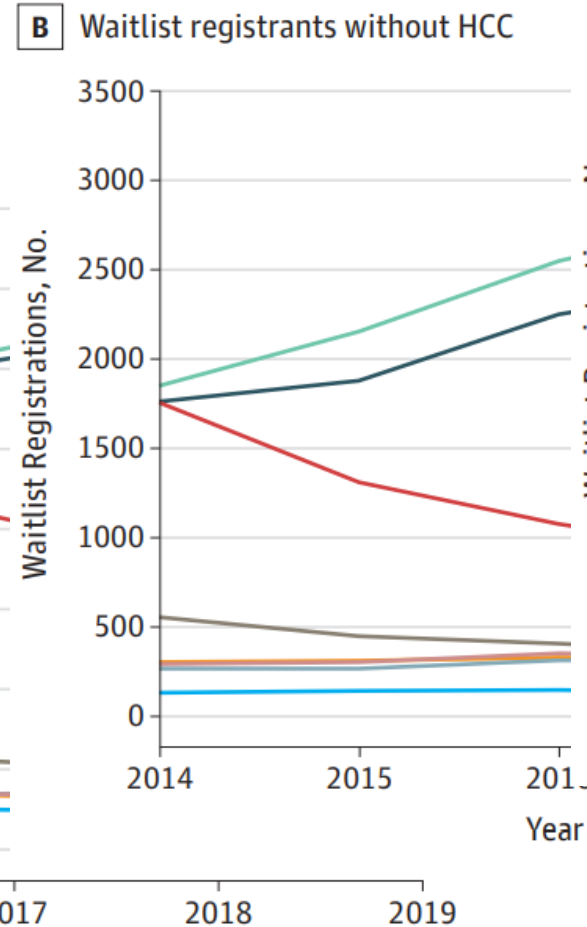
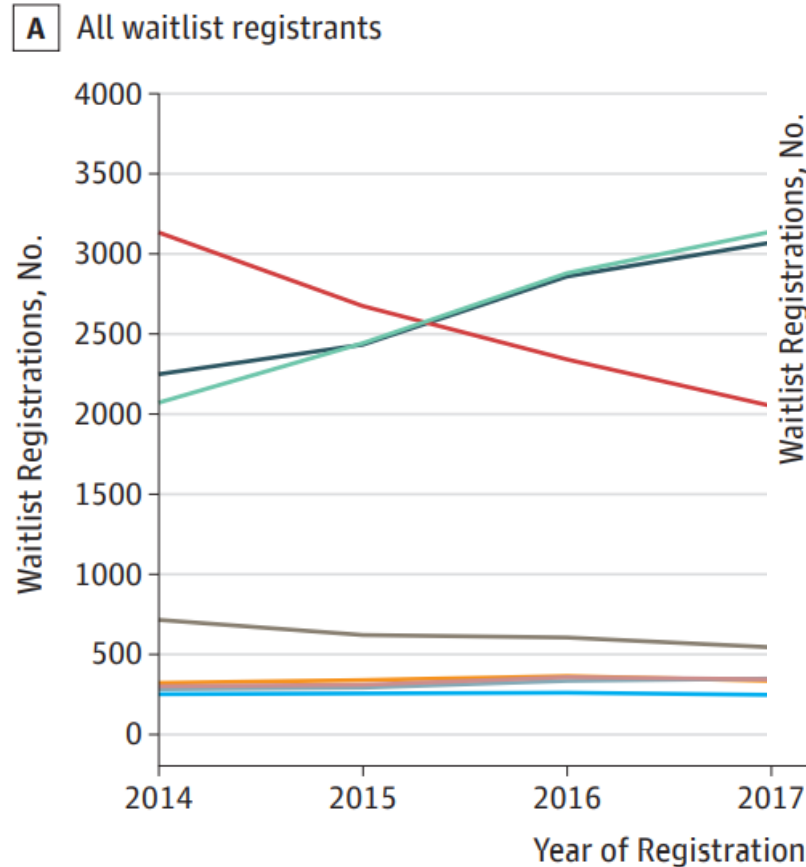
- ΗΚΚ (+++) σε στάδια F3/F4
- Αύξηση ΣΔ2, ΑΥ & μειωμένη (eGFR) στο στ. F4 ΑΛΛΑ
- ΌΧΙ περισσότερα καρδιακά επεισόδια ή άλλοι καρκίνοι

Sanyal A. et al.
NEJM 2021; 385:1559-69.

Liver Disease Etiology Trends Among Adult Liver Transplantation Waiting List Registrants in the USA - 2019

JAMA Network Open. 2020;3(2):e1920294

- NASH
- HCV
- ALD
- HCV/ALD
- HBV
- AIH
- PBC
- PSC

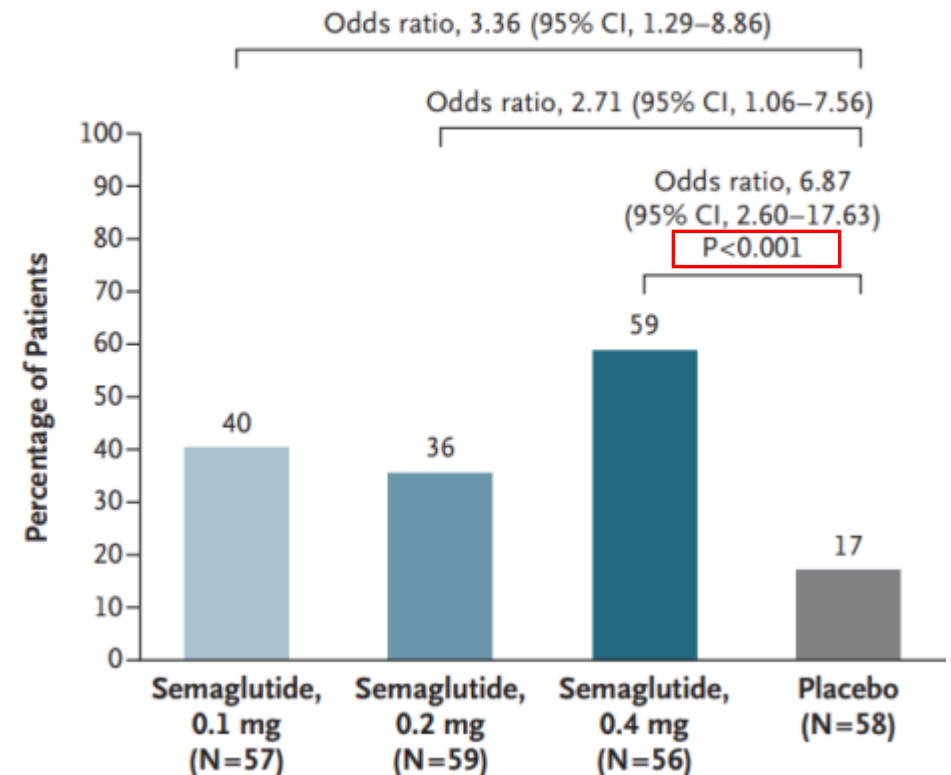


A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis

- ΔΤΜ φ2, ασθενών με **NASH** και ίνωση **F1, F2, ή F3**.
- Έλαβαν Υ/Δ **σεμαγλουτίδη** (αγωνιστής GLP1) - 0.1, 0.2, ή 0.4 mg ή placebo.
- 1γενές ΚΣ: **Λύση NASH** Χωρίς επιδείνωση ίνωσης
- 2γενές ΚΣ: **Βελτίωση ίνωσης** χωρίς επιδείνωση NASH (σε F2 ή F3)
- Επετεύχθη **Λύση NASH**
- **ΑΛΛΑ ΌΧΙ** και βελτίωση της ίνωσης

*Newsome P et al.
NEJM 2021; 384:1113-24.*

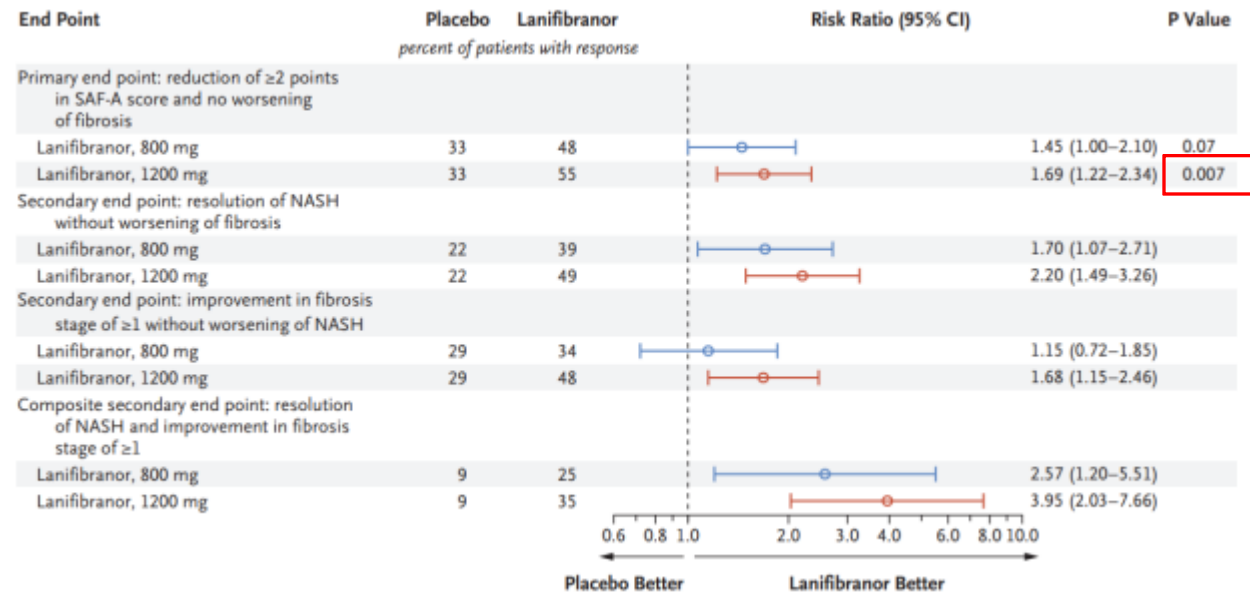
A Resolution of NASH with No Worsening of Liver Fibrosis (primary end point)



A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in NASH

Francque S et al. NEJM
2021; 385:1547-58

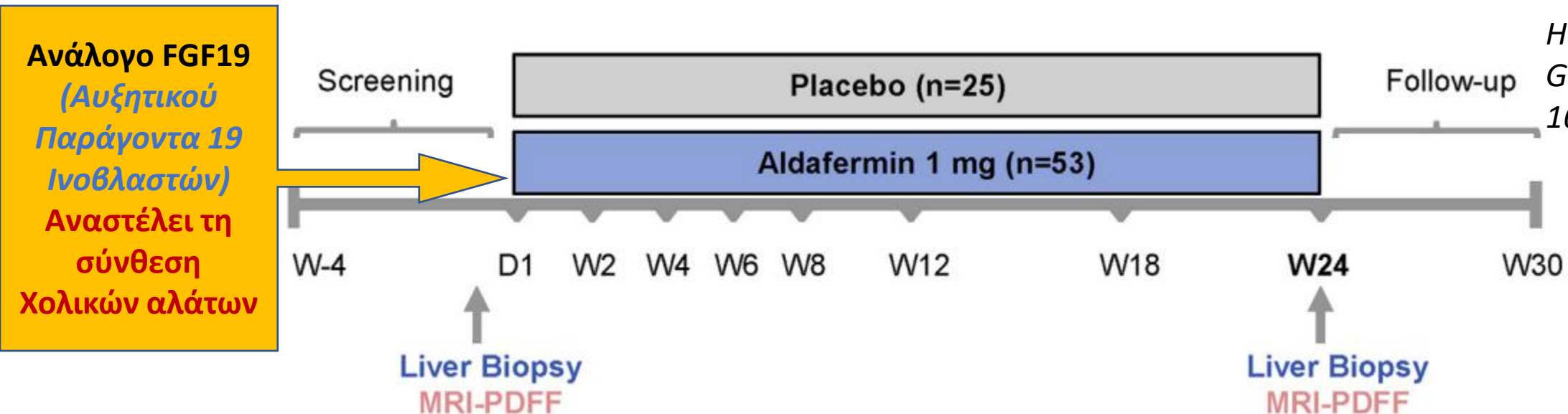
- ΔΤΜ φ2b, ασθενών με **NASH** χωρίς κίρρωση
- Έλαβαν **lanifibranor** 800 mg ή 1200 mg ή placebo
- 1γενές ΚΣ: **Μείωση του δείκτη SAF-A** (0-4, the activity part of the Steatosis, Activity, Fibrosis) **κατά 2 μονάδες** χωρίς επιδείνωση ίνωσης
- 2γενές ΚΣ: **Λύση της NASH & Βελτίωση της ίνωσης**



Μείωση **SAF-A** ≥ 2 χωρίς επιδείνωση ίνωσης επετεύχθη μετά από **lanifibranor 1200mg** vs placebo

Efficacy and Safety of Aldafermin, an Engineered FGF19 Analog, in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Patients With NASH

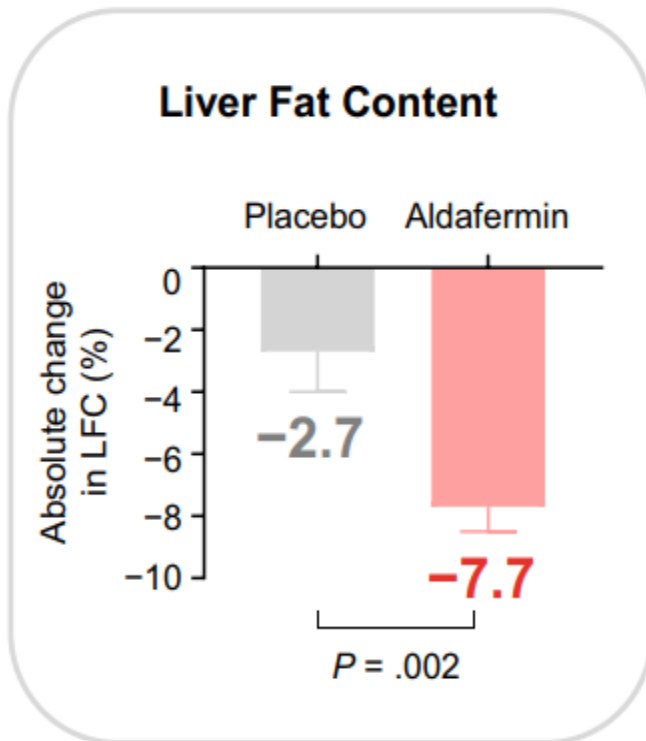
Harrison S et al.
Gastro 2021;
160:219–231



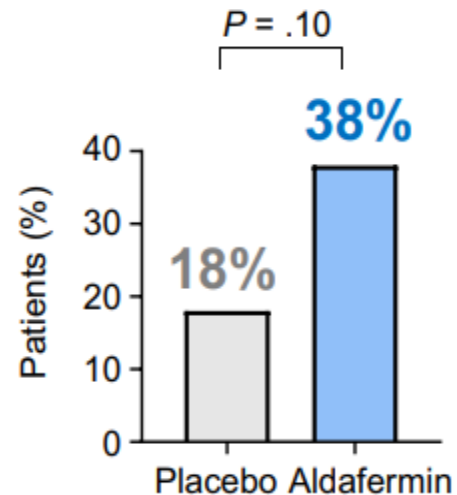
- ΔTM φ2, ασθενών με **NASH** (Score ≥ 4), χωρίς κίρρωση (F2,F3)
- 1γενές ΚΣ: **Μείωση % λίπους στο ήπαρ (MRI)**
- 2γενές ΚΣ: **Λύση της NASH & Βελτίωση της ίνωσης**

Efficacy and Safety of Aldafermin, an Engineered FGF19 Analog, in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Patients With NASH

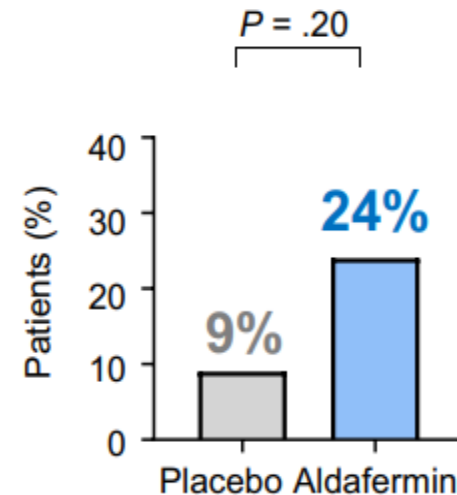
- Η aldafermin **μείωσε το λίπος στο ήπαρ** (μείωση 7.7%) vs placebo (2.7%) – $p=0.002$
- Βελτίωση ίνωσης χωρίς επιδείνωση NASH (38% vs 18%) $p=0.1$
- Λύση NASH χωρίς επιδείνωση της ίνωσης (24% vs 9%) $p=0.2$
- Κανείς δεν διέκοψε το φάρμακο



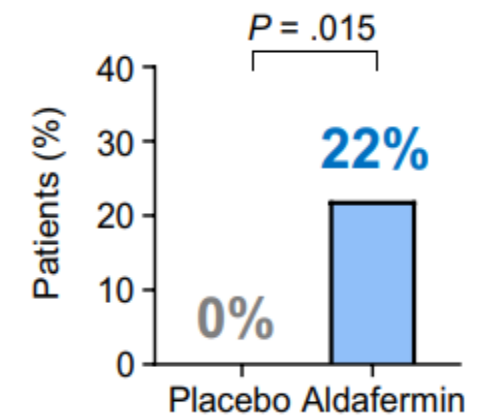
Fibrosis improvement with no worsening of NASH



NASH resolution with no worsening of fibrosis

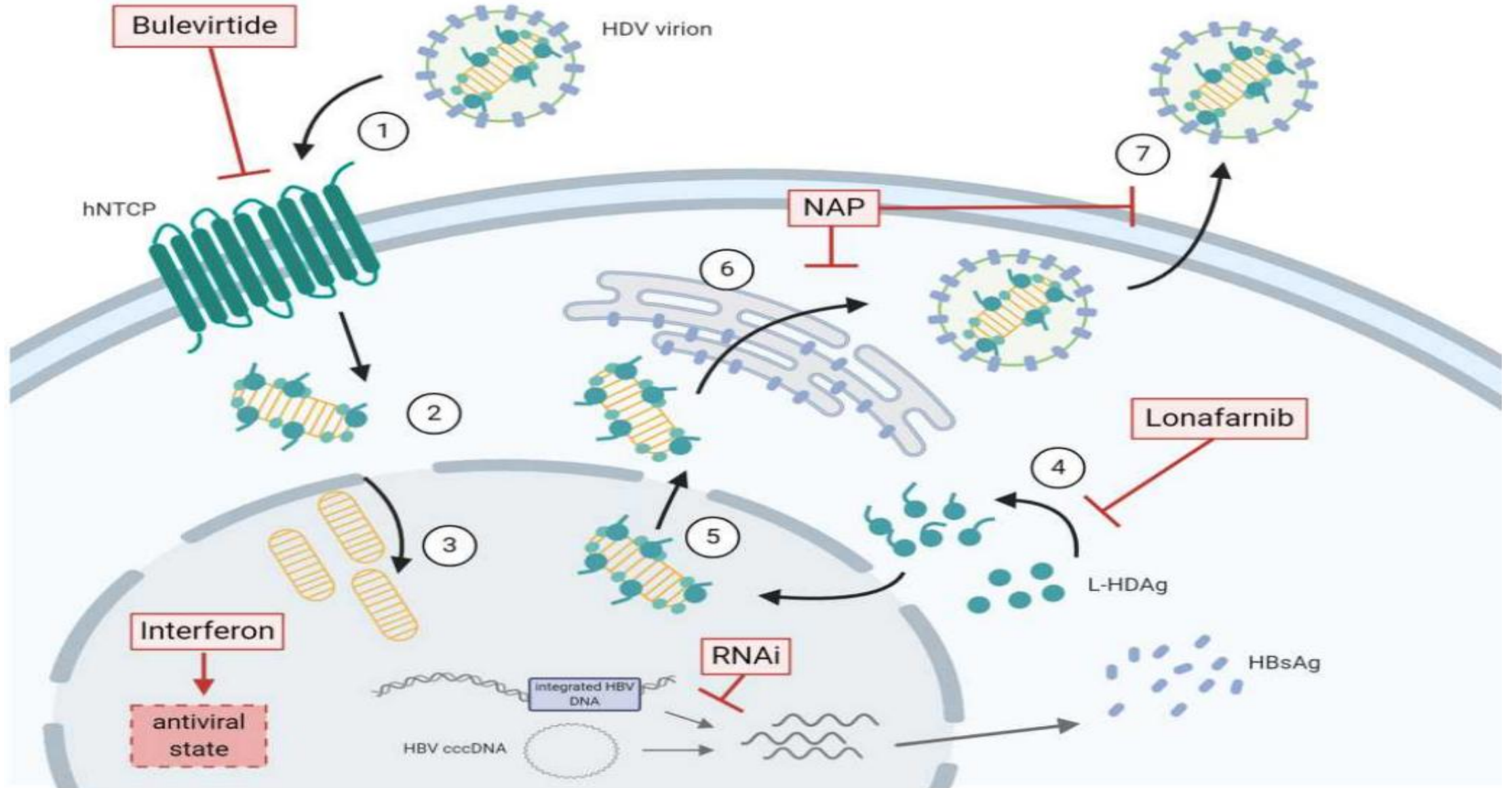


Fibrosis improvement AND NASH resolution



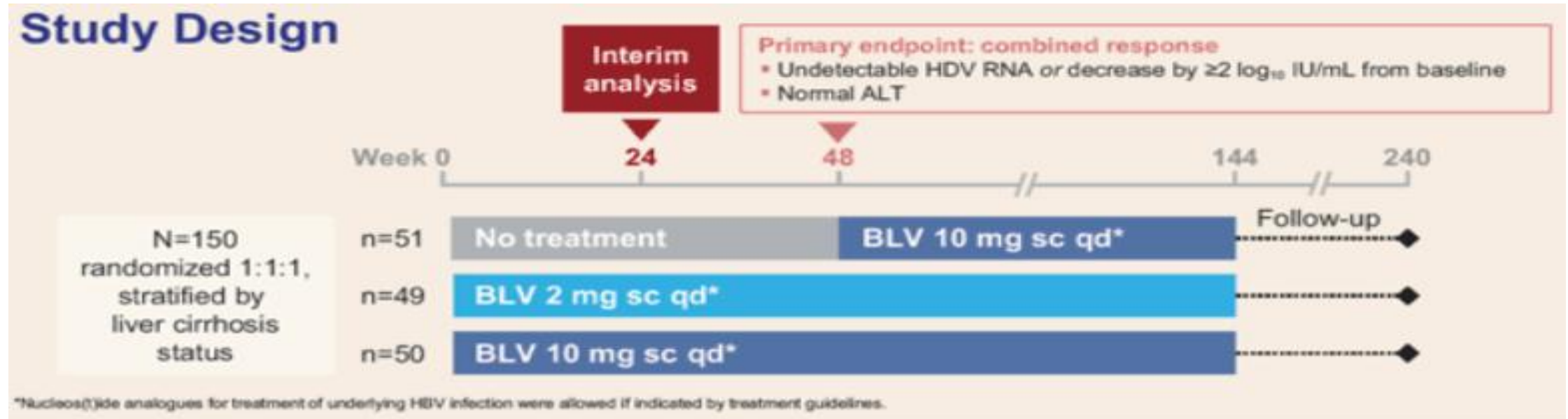
Trial population: NAS ≥ 4 , stage 2 or 3 fibrosis
Trial arms: placebo (n=25), aldafermin 1 mg (n=53)

Therapeutic approaches for the treatment of chronic HDV infection are depicted in relation to the viral life cycle



Bulevirtide Monotherapy at Low and High Doses in Patients With Chronic Hepatitis Delta: 24-Week Interim Data of the Phase 3 MYR301 Study

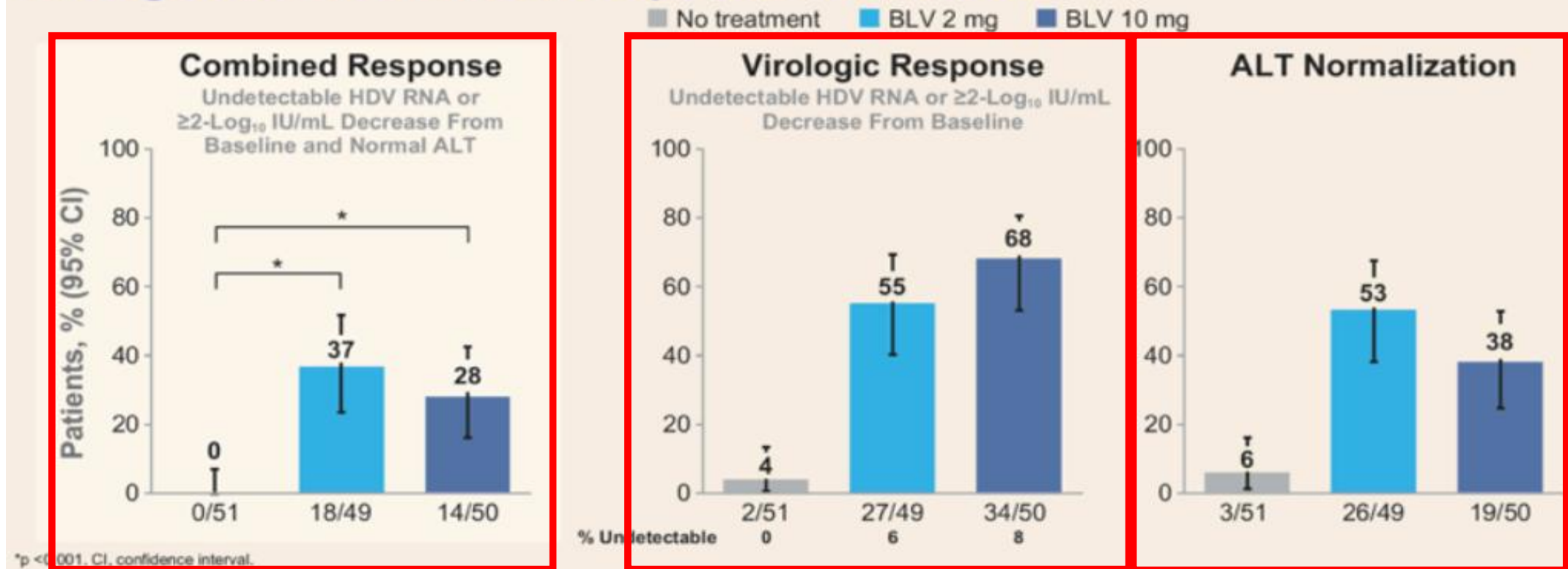
Wedemeyer H et al. EASL June 2021



- Πολυκεντρική, ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη
- Ενήλικες, **Χρονία HDV**, κίρρωτικοί (CPT \leq 7) ή ΜΗ
- 1γενές ΚΣ: HBV RNA **μη ανιχνεύσιμο** (6 IU/mL)
- 2γενές ΚΣ: HBV RNA μη ανιχνεύσιμο + τρανσαμινάσες (κφ)
- Μείωση σκληρότητας ήπατος

Bulevirtide Monotherapy at Low and High Doses in Patients With Chronic Hepatitis Delta: 24-Week Interim Data of the Phase 3 MYR301 Study

Virologic and Biochemical Responses at Week 24

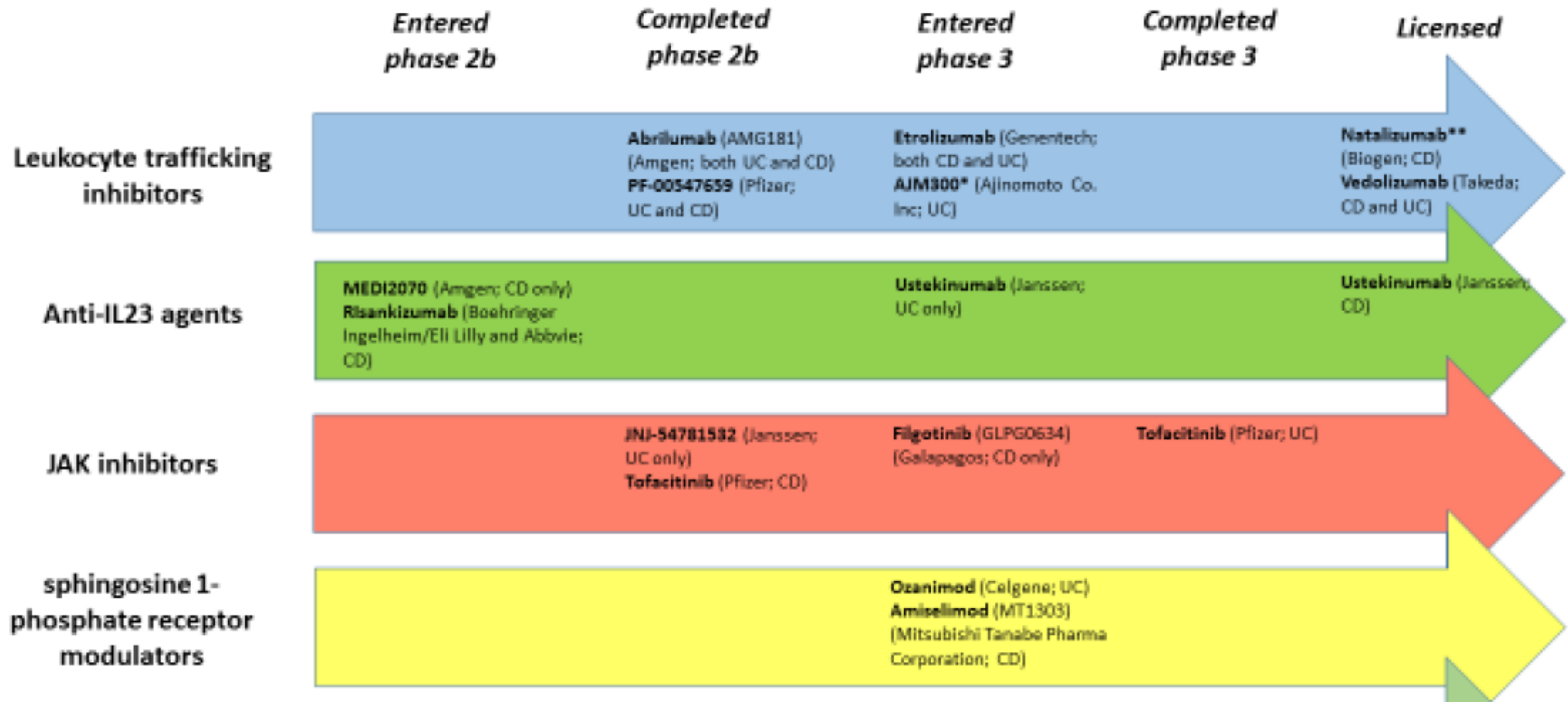


- 24 εβδομάδες **μονοθεραπείας με BLV** οδηγεί σε σημαντική **ιολογική** (HDV RNA) και **βιοχημική** βελτίωση (vs placebo)
- Η δόση των 2mg **δεν** διέφερε των 10mg – Εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας



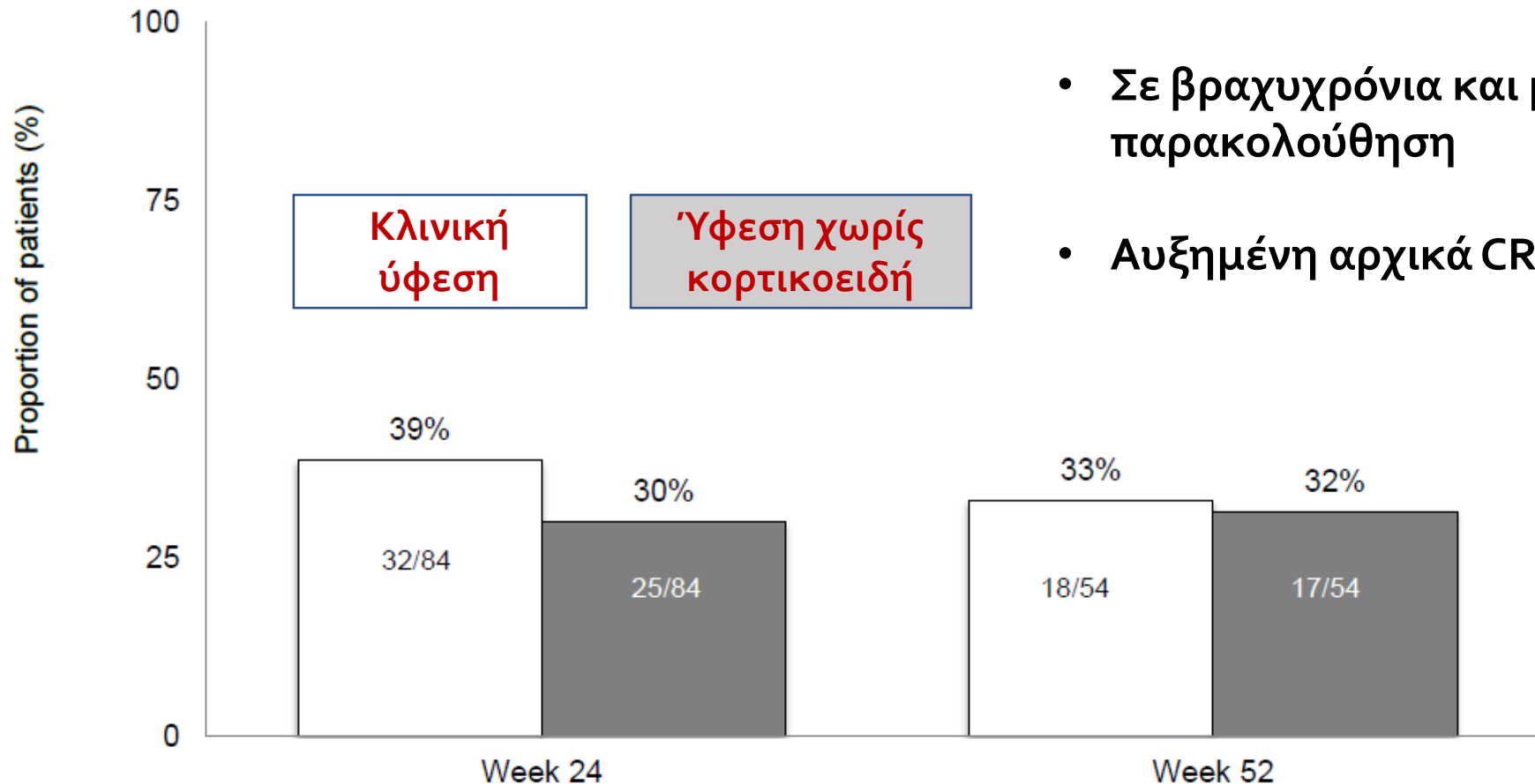
Θεραπευτικές εξελίξεις στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (ΙΦΝΕ)

Ποια άλλα φάρμακα μετά τους αντί-TNF;



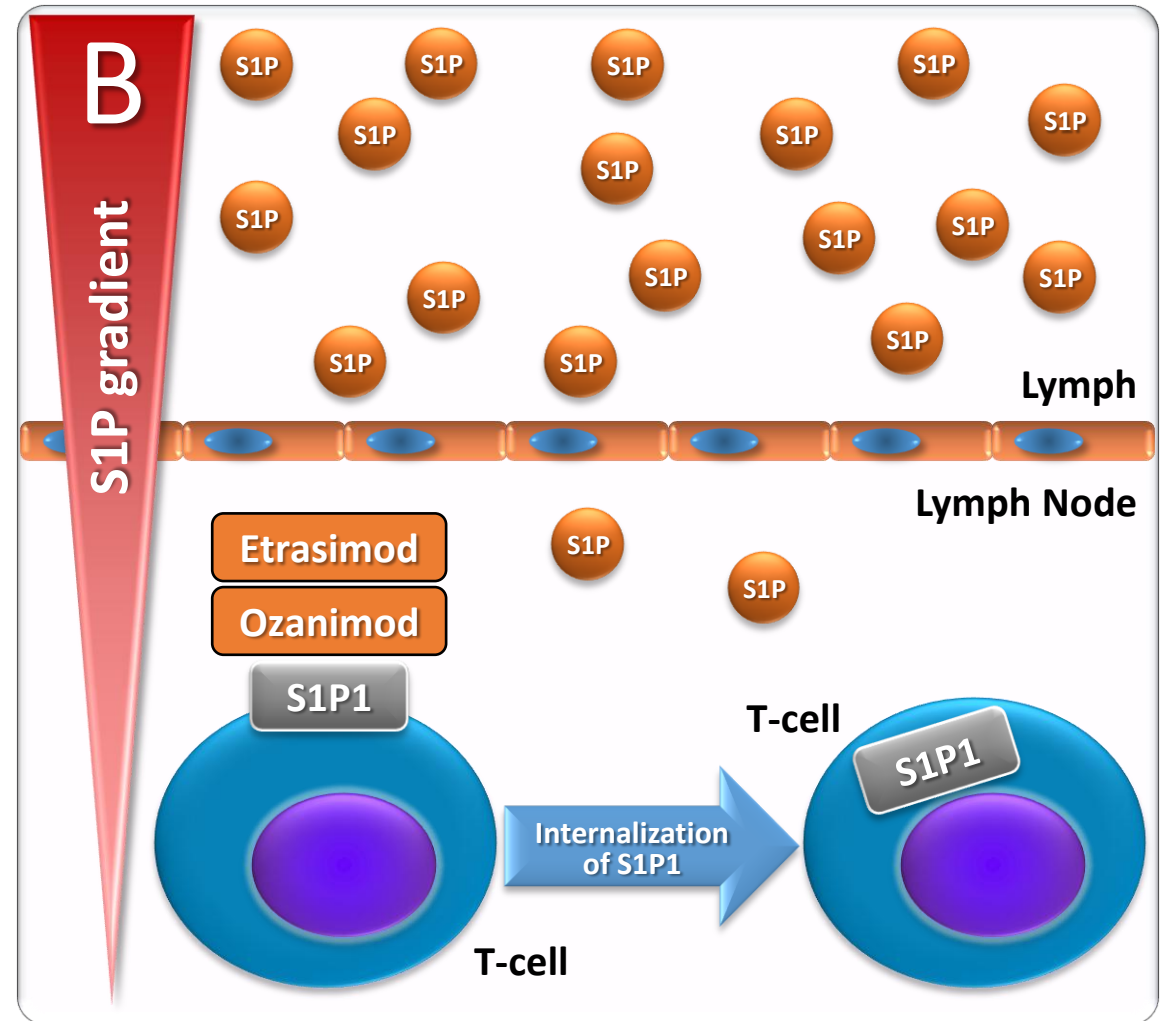
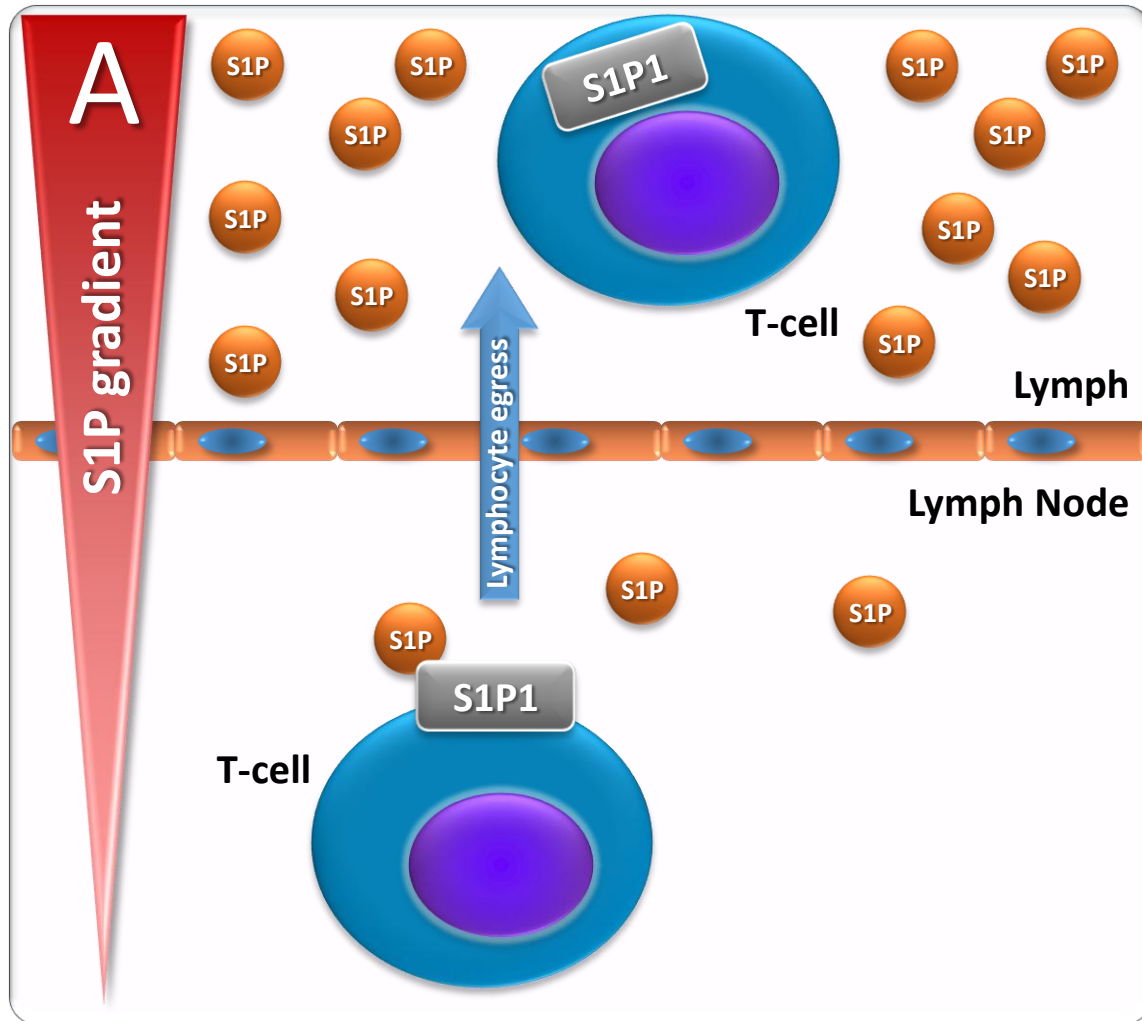
Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Ulcerative Colitis: Real-world Evidence from the ENEIDA Registry

Chaparro, JCC 2021

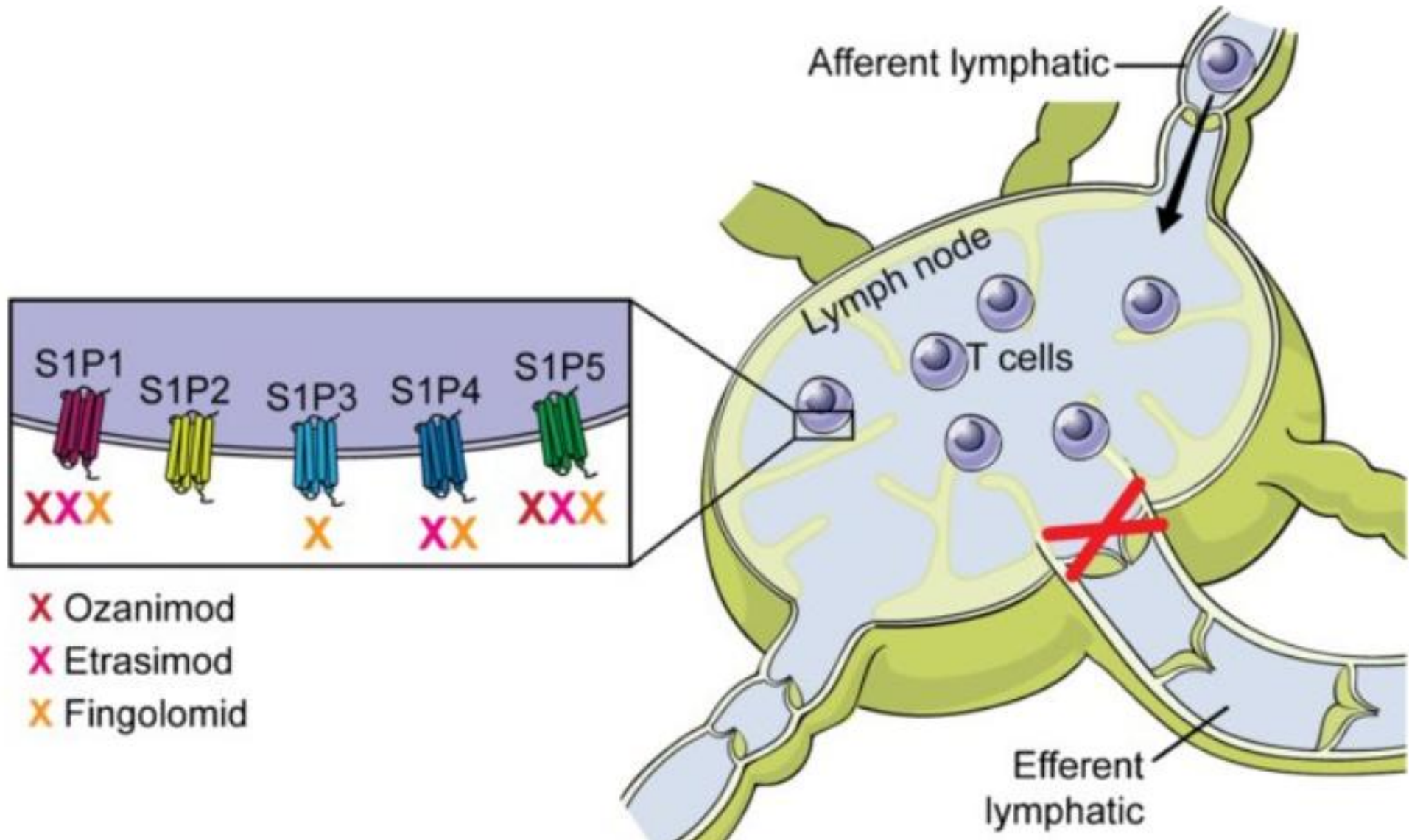


- Ικανοποιητικά αποτελέσματα με το Ustekinumab στην ΕΚ ακόμη και σε δύσκολους ασθενείς
- Σε βραχυχρόνια και μακροχρόνια παρακολούθηση
- Αυξημένη αρχικά CRP (μειωμένη απάντηση)

Ρυθμιστές του υποδοχέα S1P

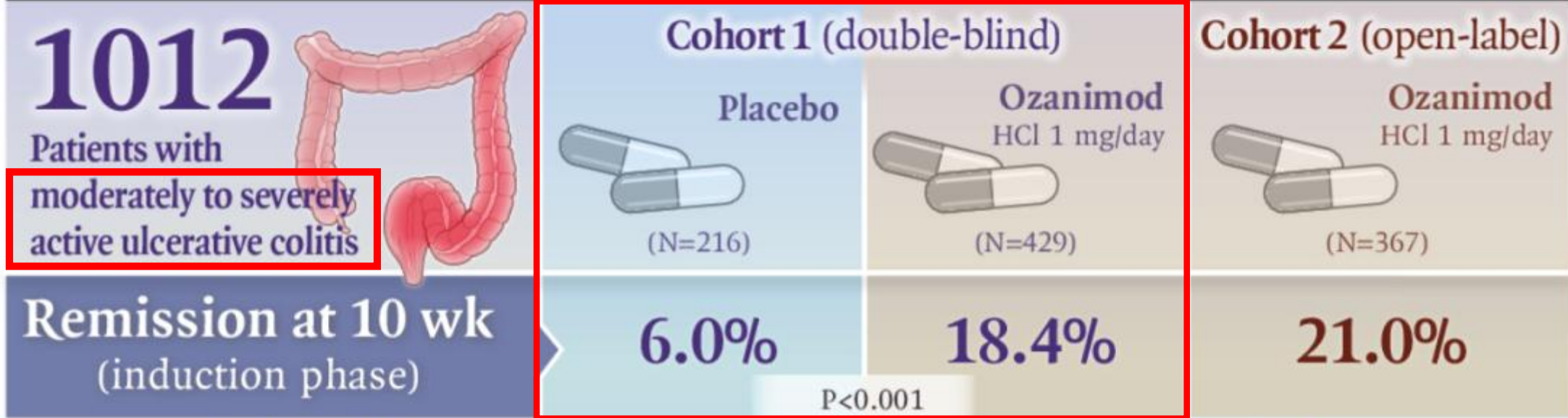


Ρυθμιστές του υποδοχέα S1P

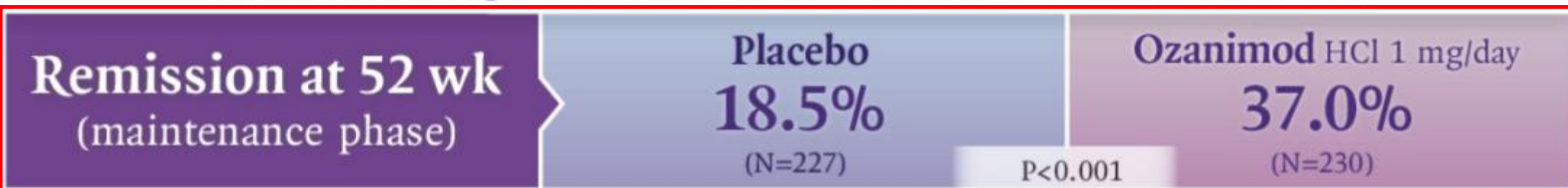


Ozanimod Therapy for Ulcerative Colitis

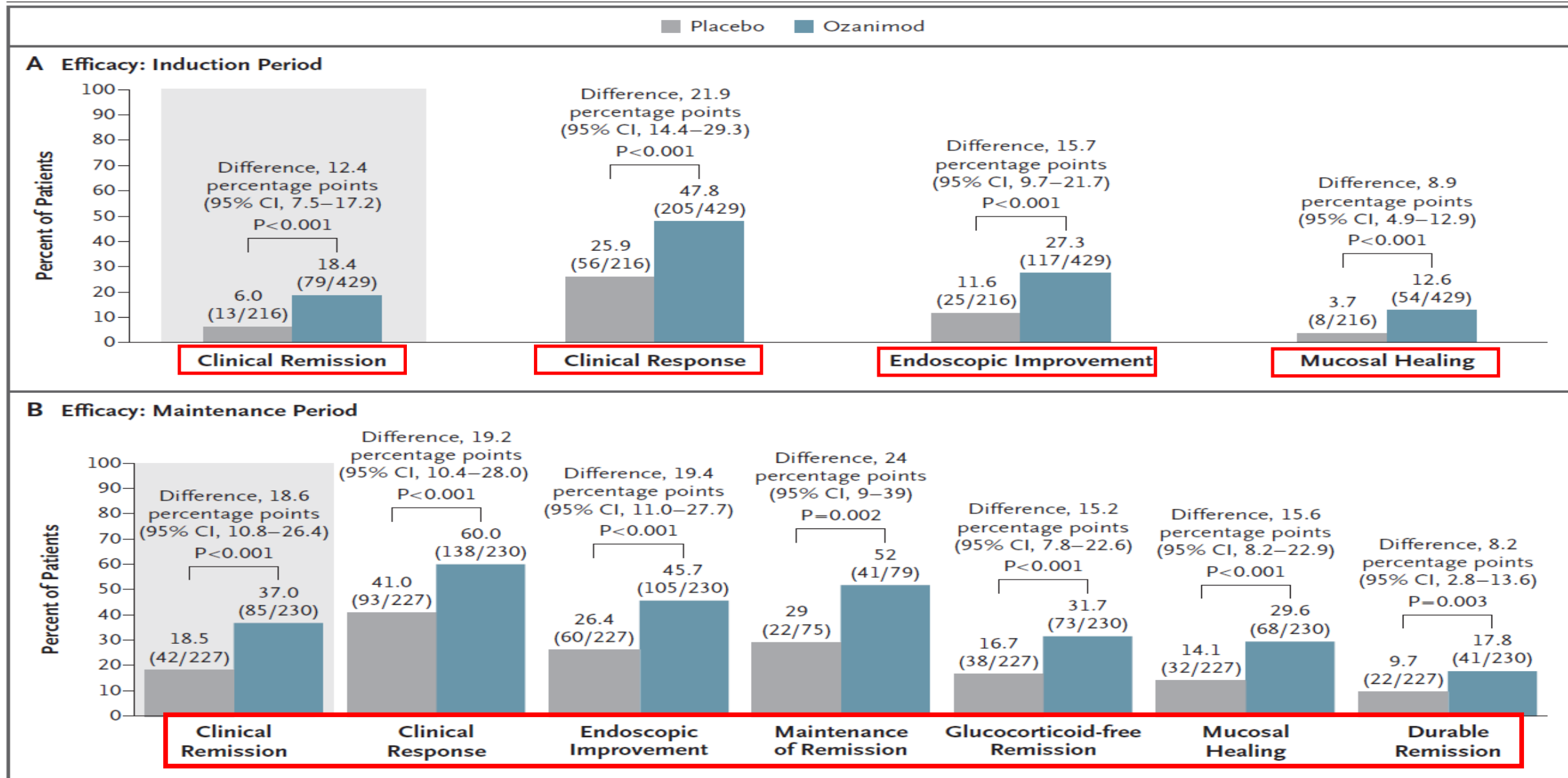
PHASE 3, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL



Patients with a response to ozanimod at 10 wk underwent rerandomization.

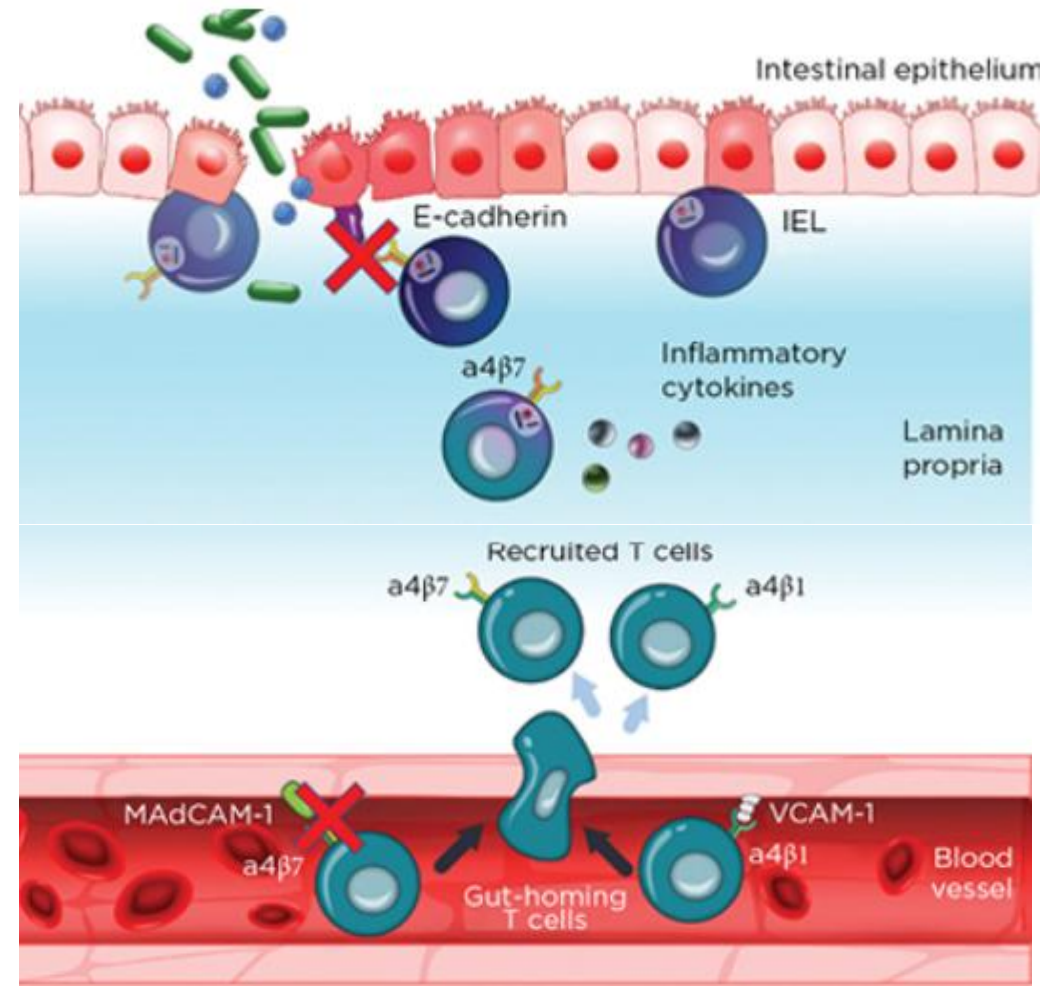
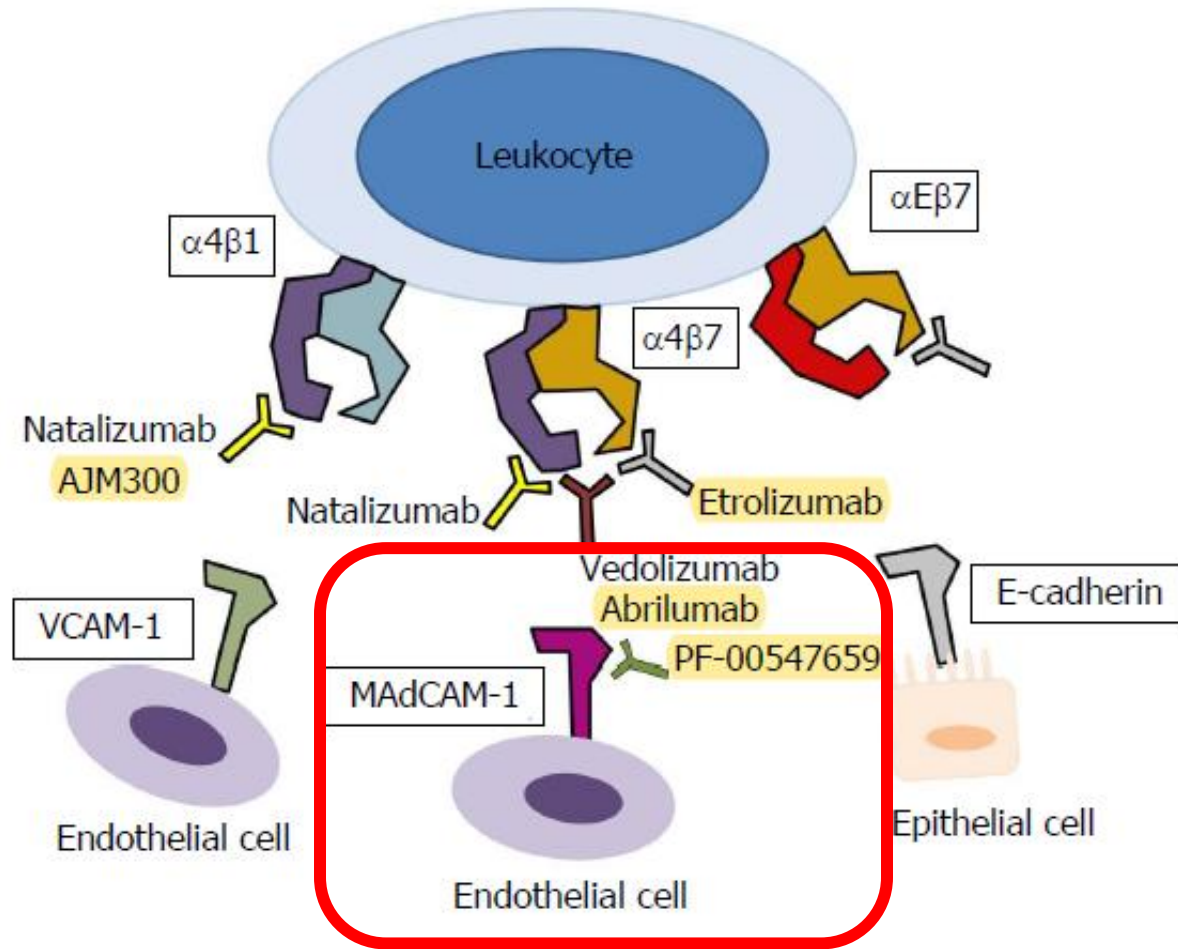


Ozanimod was more effective than placebo as induction and maintenance therapy.



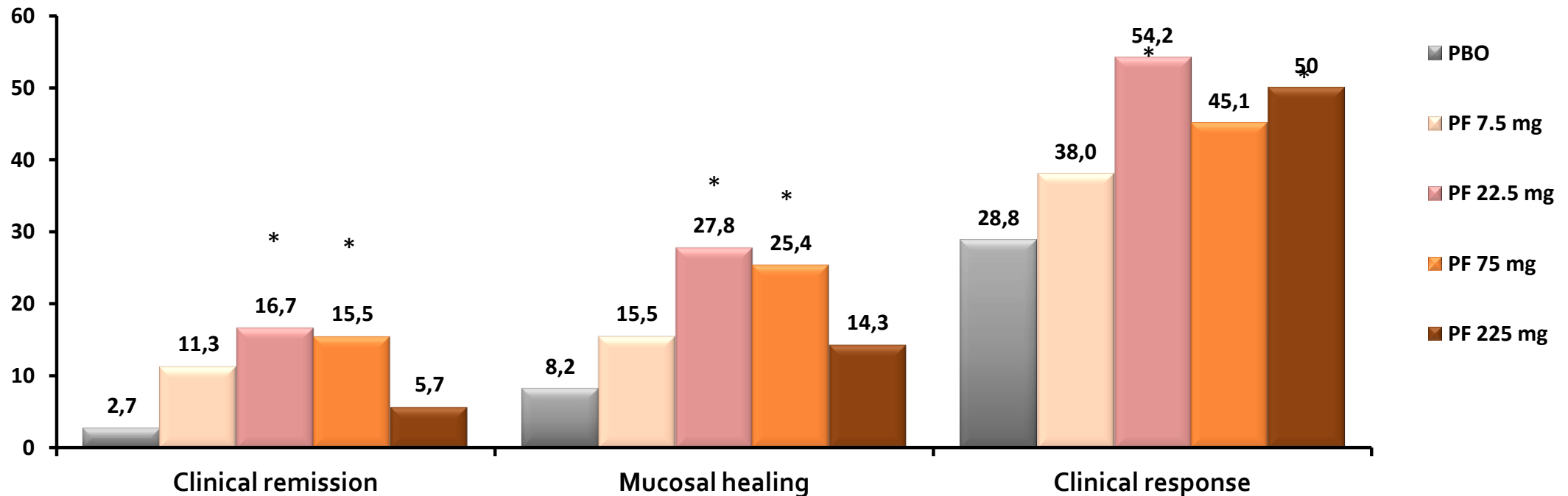
Αντί-ιντεγκρίνες και αντί-προσκολλητικοί παράγοντες

PF-00547659 (anti-MAdCAM-1 monoclonal antibody)



Μελέτη **TURANDOT**: Η αποτελεσματικότητα του PF-00547659 (sc) σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ελκώδη, την εβδομάδα 12, αναδείχθηκε για τις δόσεις 22.5 και 75mg (μελέτη φάσης II)

- Moderate-to-severe UC patients (n=357), 43% of subjects were anti-TNF naïve
- Randomized treatment groups: PBO, PF-00547659 q4 (subcutaneous): 7.5 mg, 22.5 mg, 75 mg or 225 mg
- 1° endpoint: Clinical remission at week 12



Μείωση του διαλυτού MAdCAM

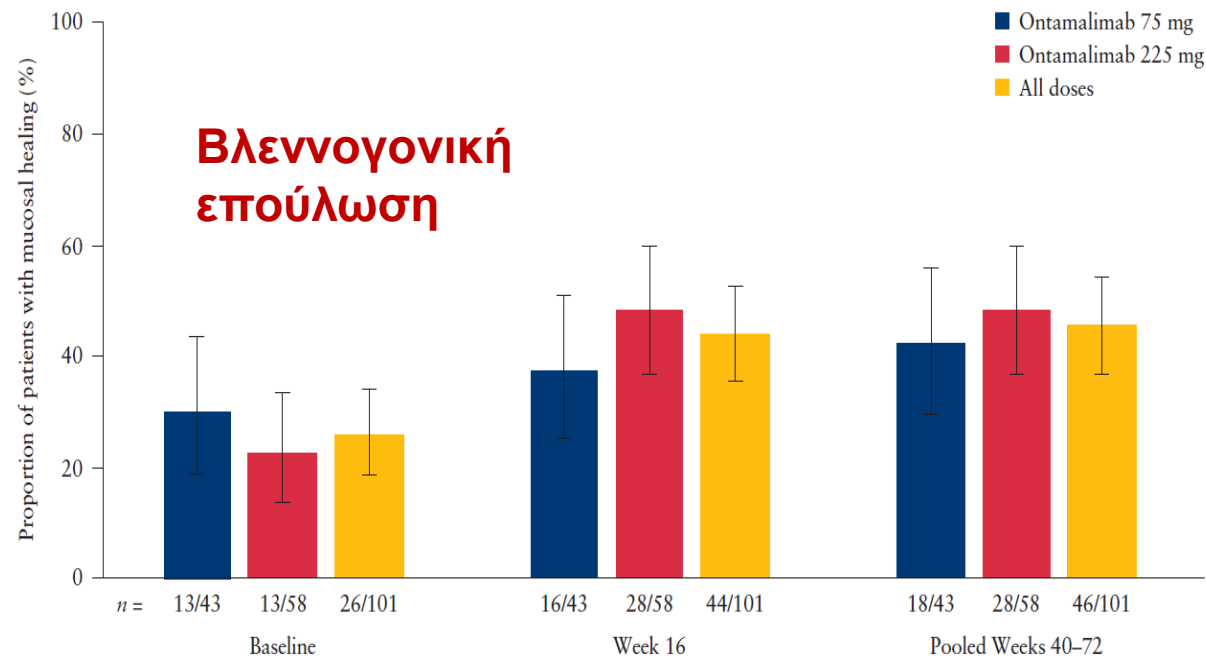
Adapted from Vermeire S, et al. ECCO 2015 #OP021; unpublished data – personal communication.

Long-term Safety and Efficacy of the Anti- MAdCAM-1 Monoclonal Antibody Ontamalimab [SHP647] for the Treatment of Ulcerative Colitis: The Open-label Study **TURANDOT II**

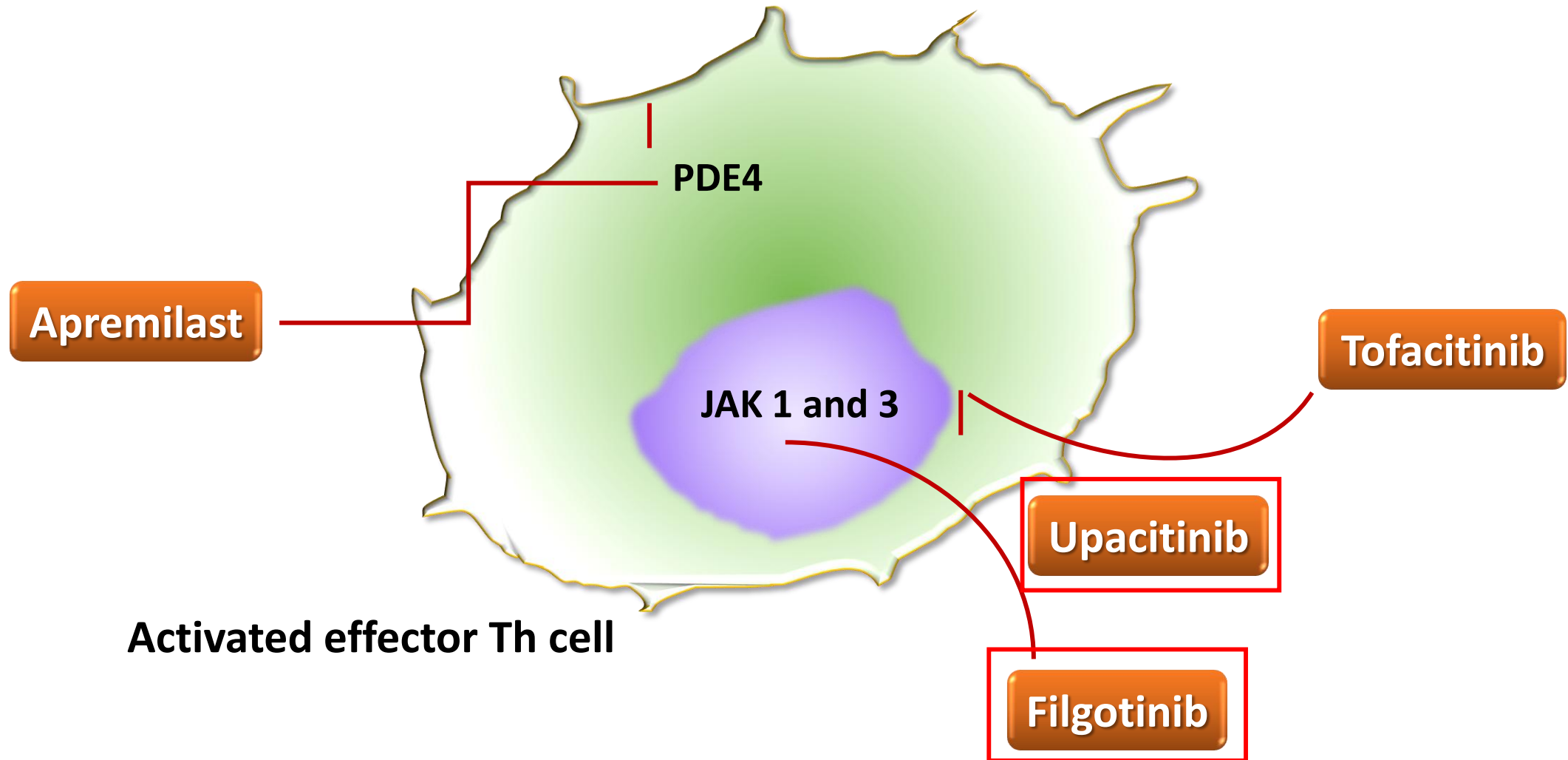
Reinisch, JCC 2021

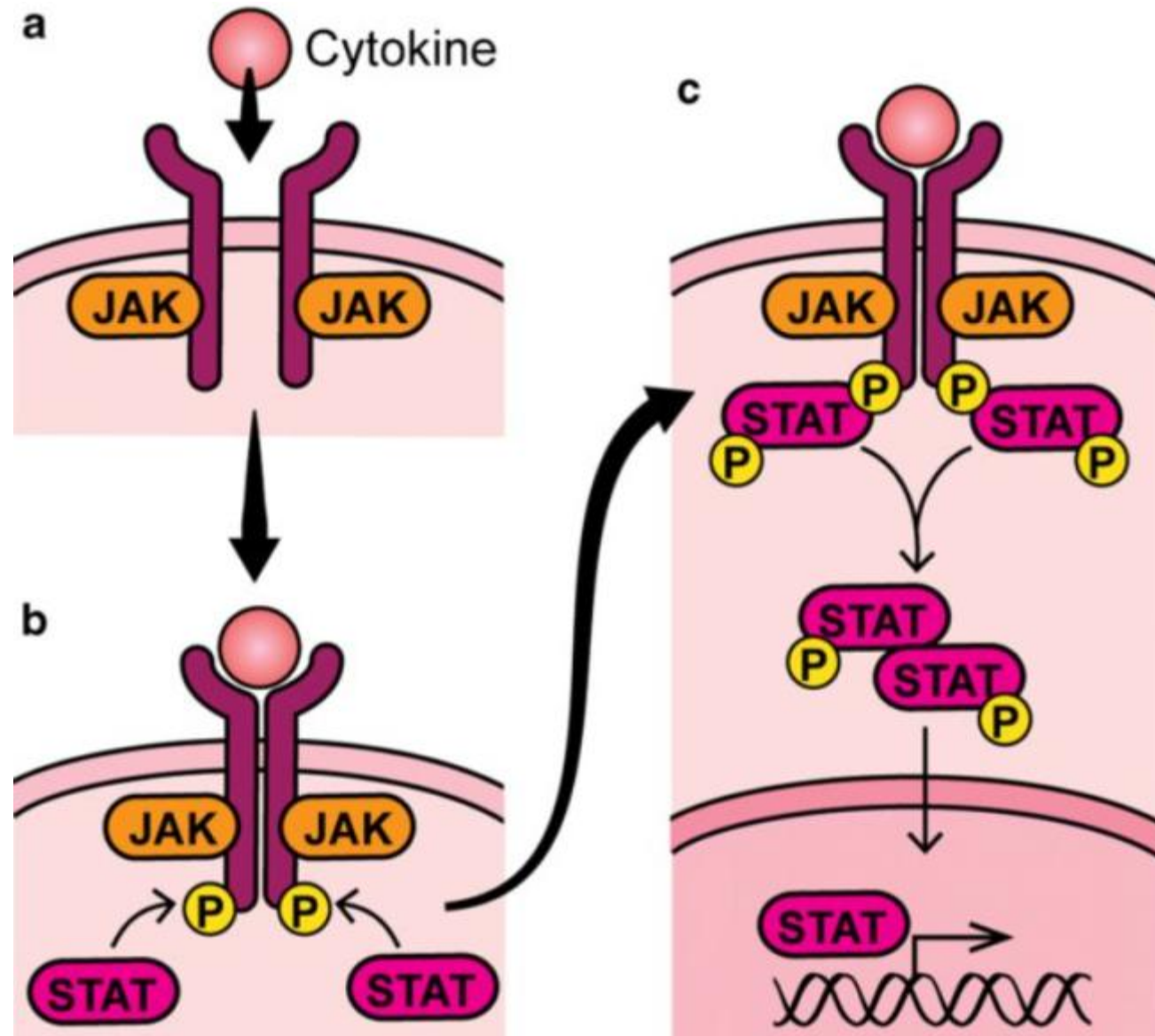
Ontamalimab ήταν καλά ανεκτό μετά από 144 εβδ σε ασθενείς με μέτρια/σοβαρή ΕΚ με καλό προφίλ ασφαλείας και αποτελεσματικότητας

- Ανοικτή φ2, ασθενών με μέτρια/σοβαρή ΕΚ που ολοκλήρωσαν την TURANDOT
- Τυχαιοποίηση: 75 mg ή 225 mg ontamalimab/4εβδ για 72 εβδ [OL1]
- Μετά όλοι έλαβαν 75 mg/4εβδ για 72 εβδ
- + 6 μήνες παρακολούθηση [OL2]
- 1γενές ΚΣ: **Προφίλ ασφαλείας**



Φάρμακα που δρουν ενδοκυτταρίως αναστέλλοντας το φλεγμονώδες σήμα
Αναστολείς JAK



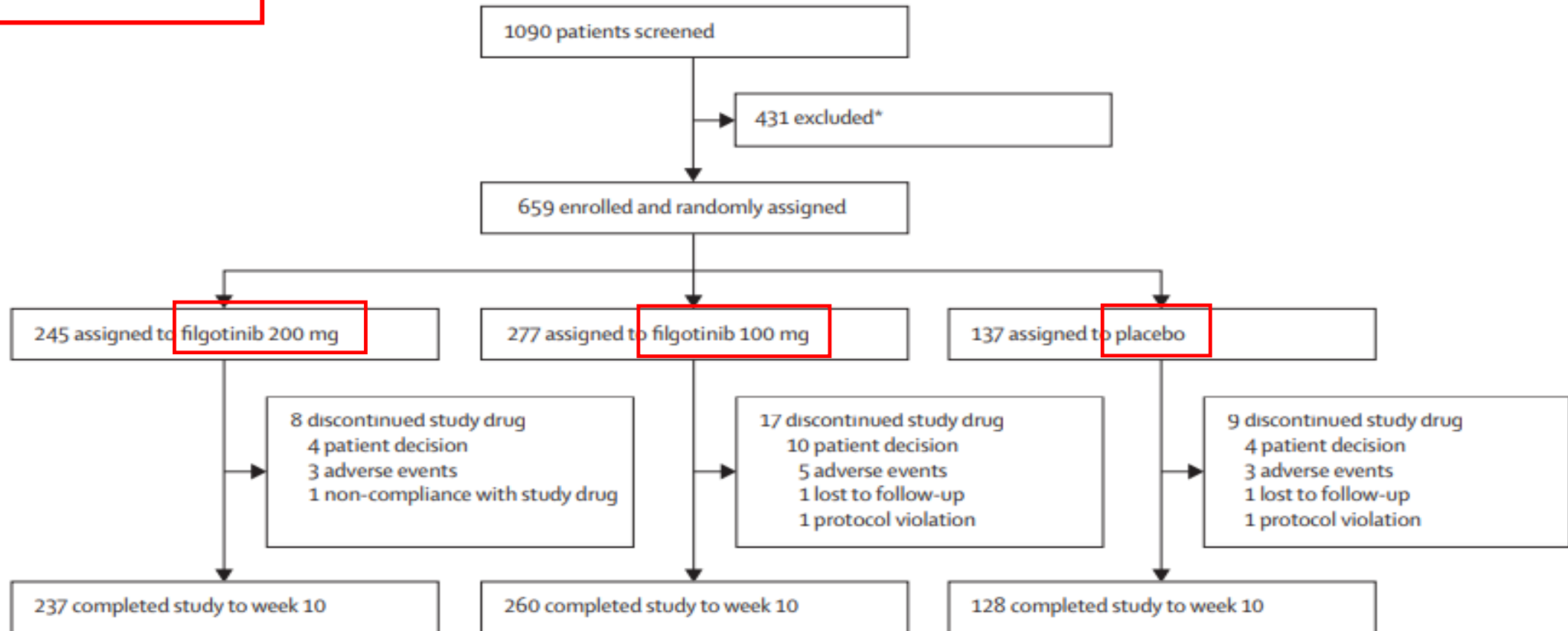


Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial

Feagan, Lancet 2021

Ασθενείς χωρίς προηγούμενη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες

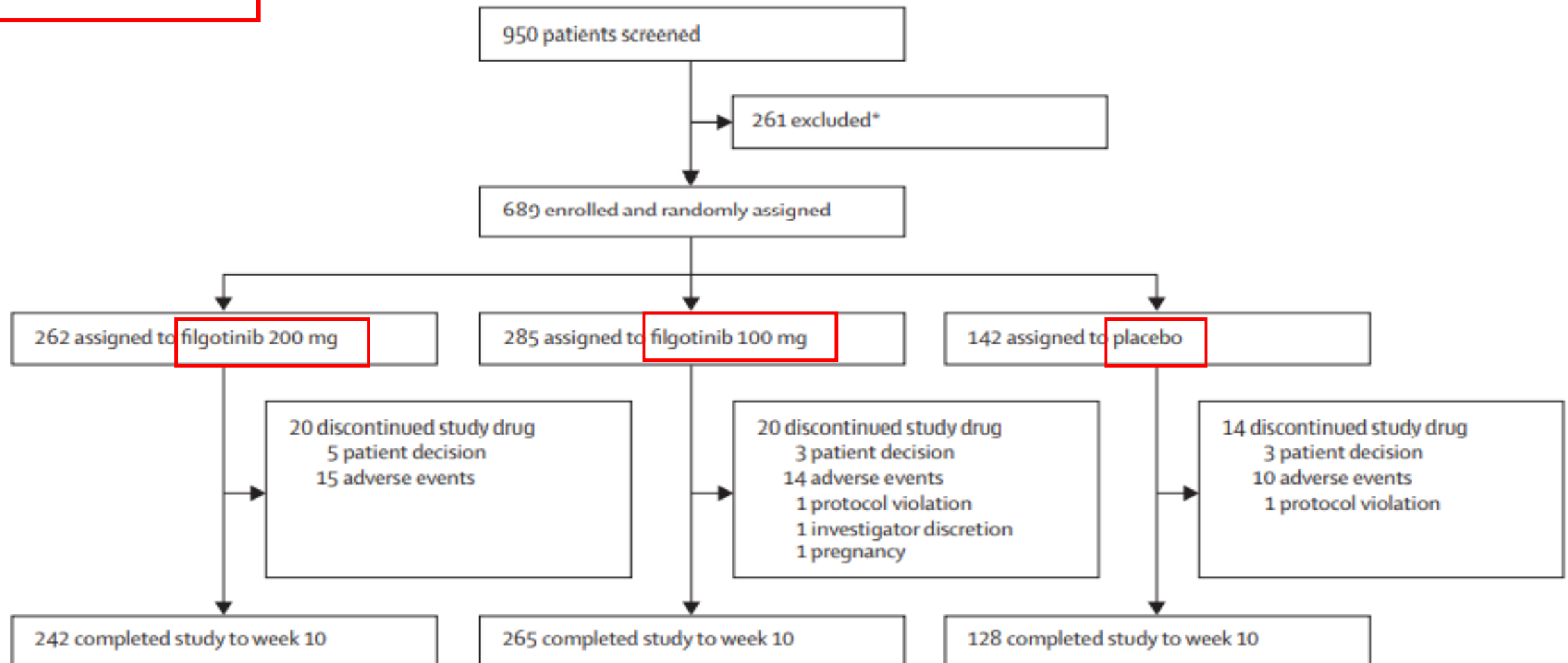
A Induction study A



Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial *Feagan, Lancet 2021*

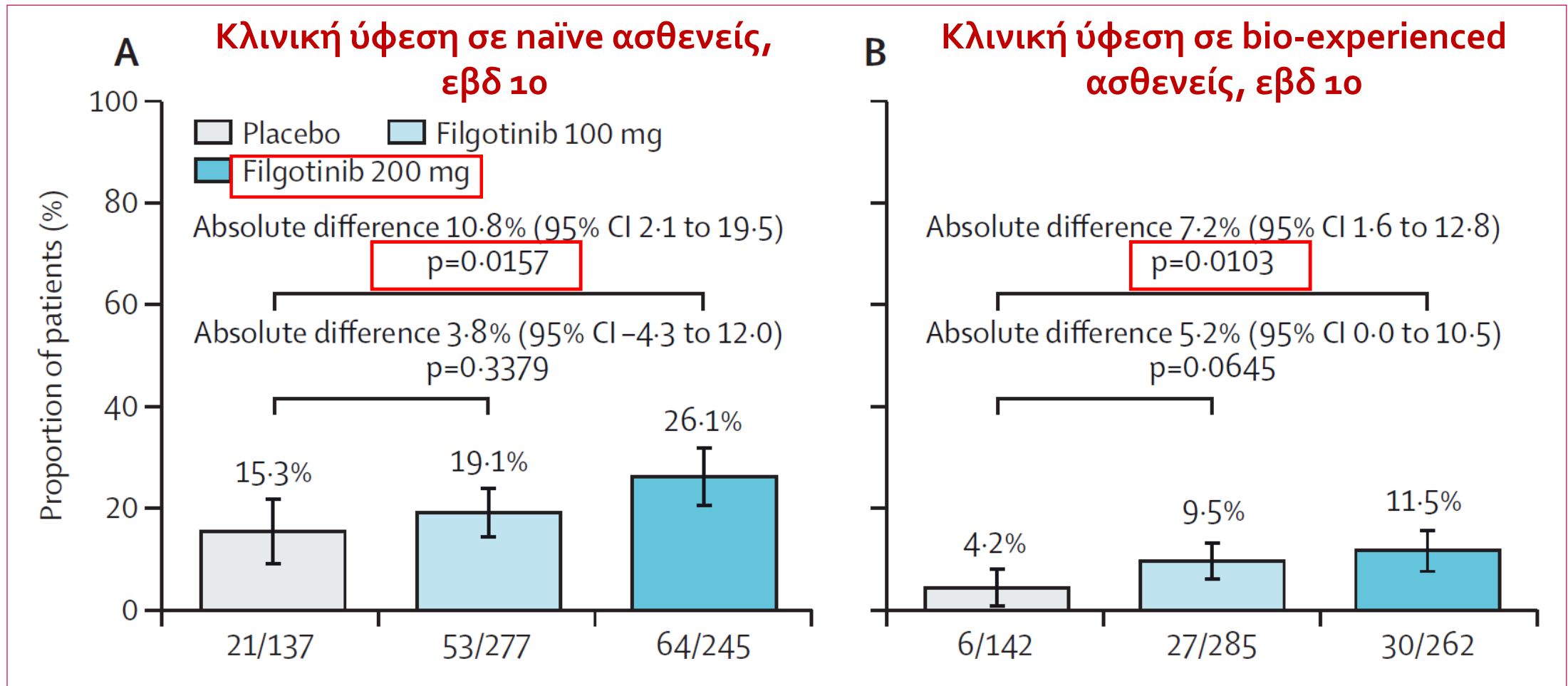
Ασθενείς με προηγούμενη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες

B Induction study B



Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial

Feagan, Lancet 2021

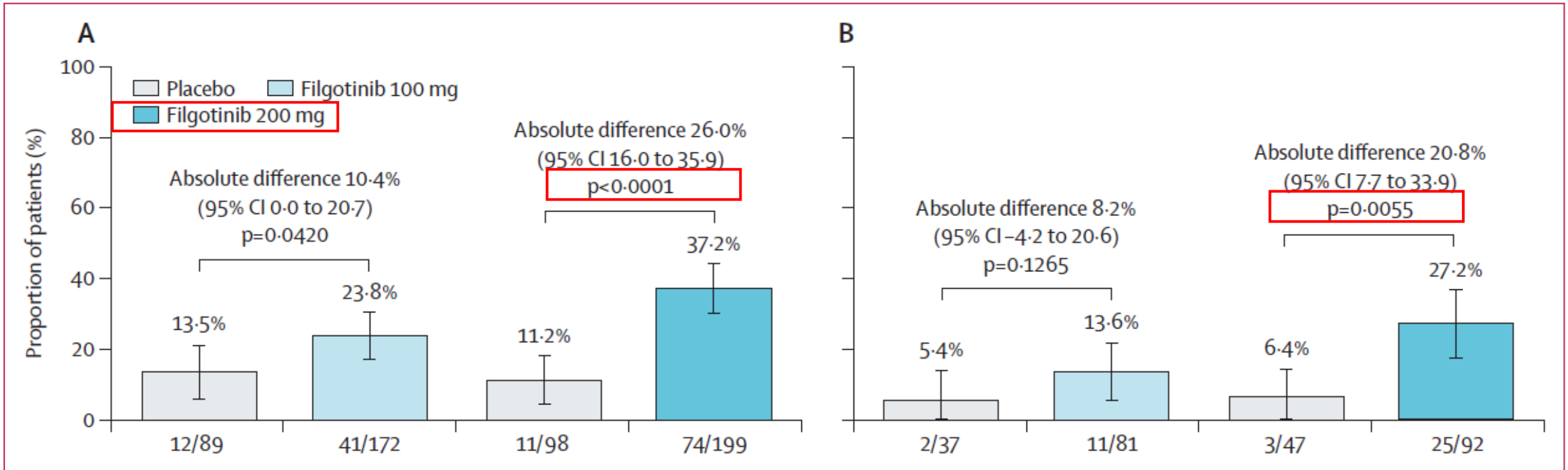


Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial

Feagan, Lancet 2021

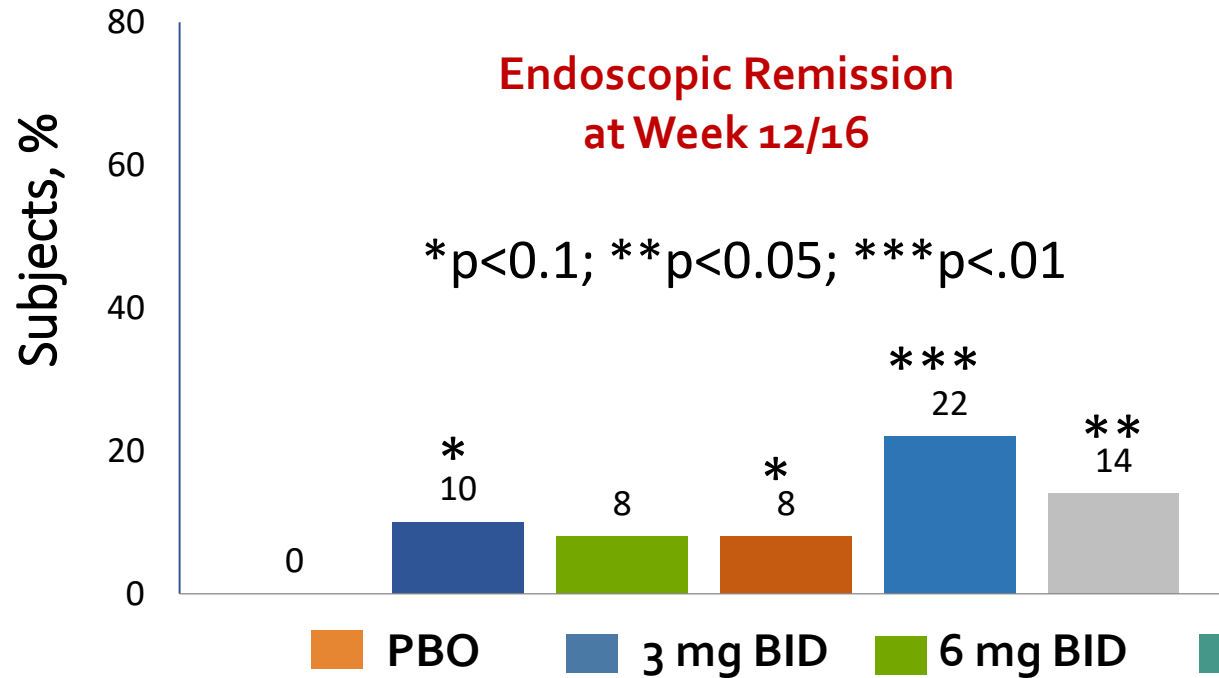
Κλινική ύφεση, εβδομάδα 58

Κλινική ύφεση, 6 μήνες χωρίς κορτικοειδή, εβδομάδα 58

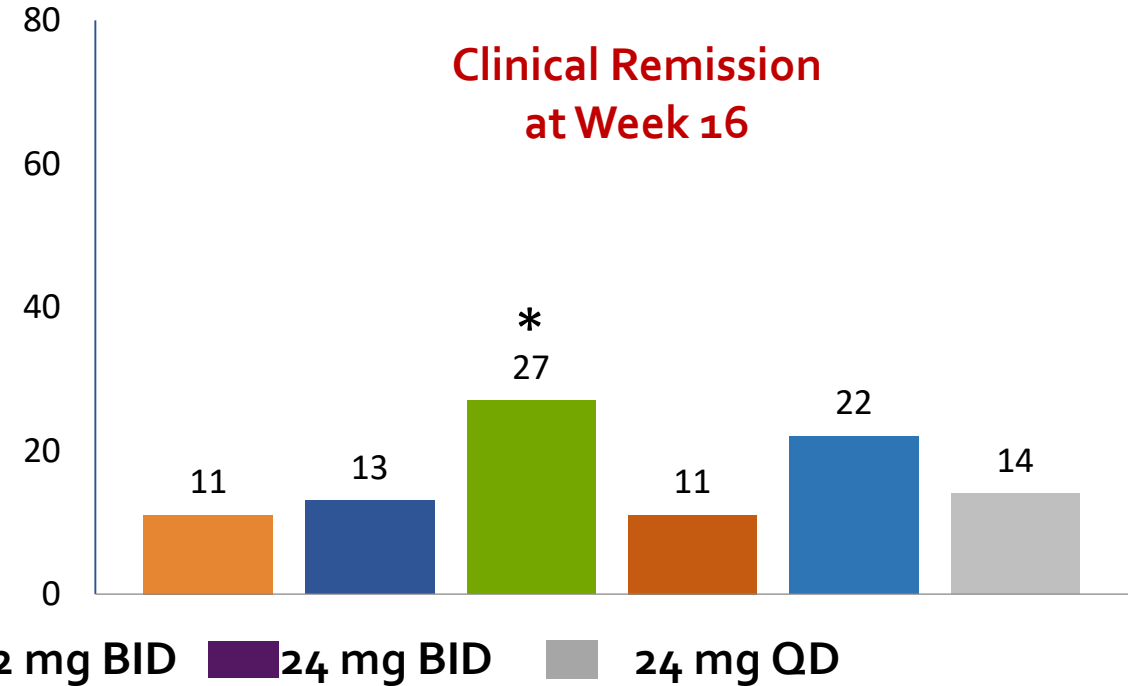


Μελέτη CELEST: Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς με νόσο Crohn που έλαβαν upadacitinib είχαν ενδοσκοπική ύφεση την εβδομάδα 16 (μελέτη φάσης II)

96% προηγούμενη αποτυχία σε αντί-TNF



Endoscopic remission: SES-CD ≤ 4 and ≥ 2 point reduction vs. baseline (BL) and no subscore > 1 in any individual variable

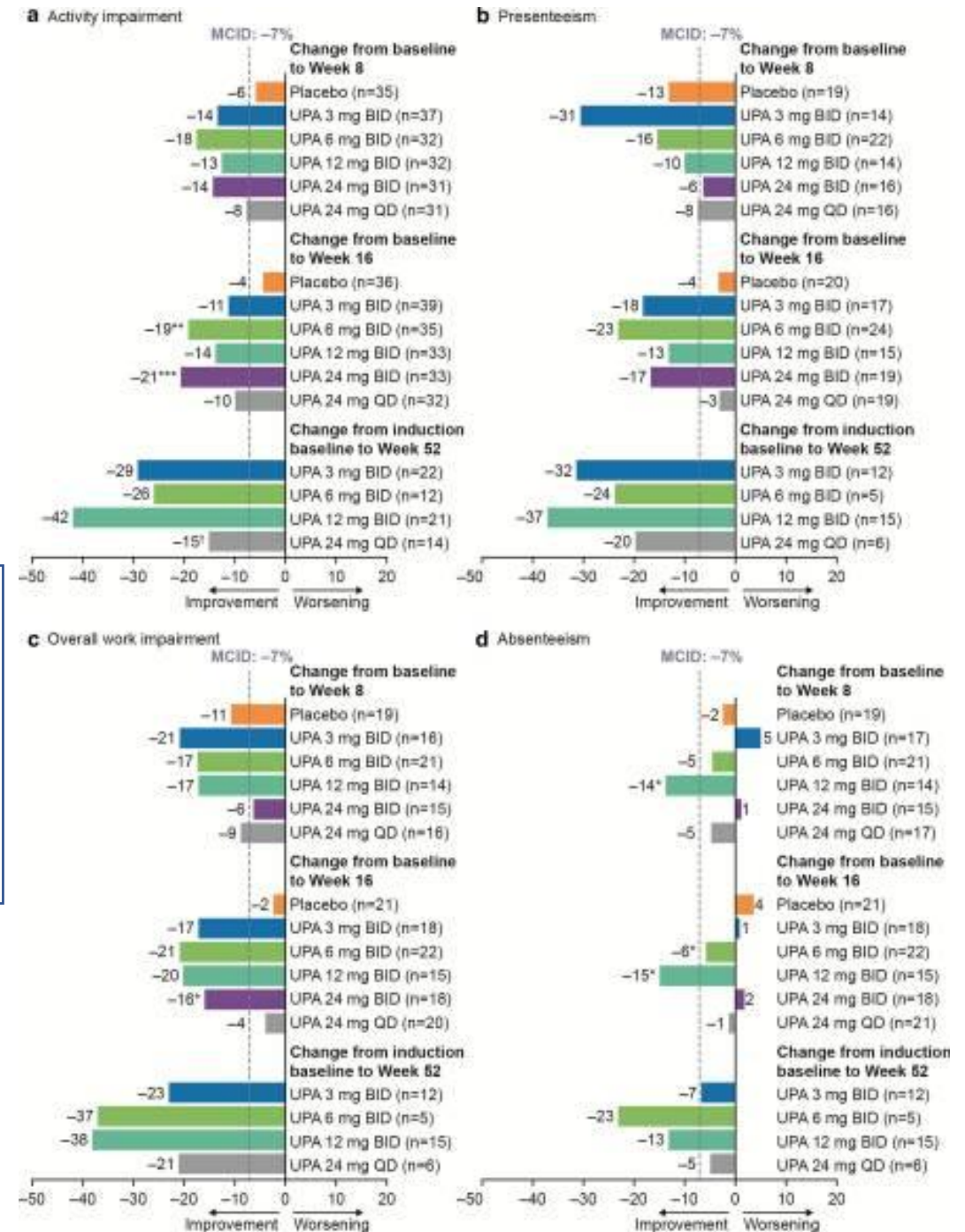


Clinical remission: average daily SF ≤ 1.5 and not worse than Baseline AND average daily AP ≤ 1.0 and not worse than Baseline

Quality of Life and Work Productivity Improvements with Upadacitinib: Phase 2b Evidence from Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease

Peyrin-Biroulet, Adv Ther 2021

Το upadacitinib οδήγησε σε επίτευξη και διατήρηση της βελτίωσης στην ποιότητα ζωής και την παραγωγικότητα σε ασθενείς με νόσο Crohn



Effectiveness and predictors of response to somatostatin analogues in patients with gastrointestinal angiodysplasias: a systematic review and individual patient data meta-analysis

Lia C M J Goltstein, Karina V Grooteman, Alba Rocco, Grainne Holleran, Santiago Frago, Paulo S Salgueiro, Thomas Aparicio, Giuseppe Scaglione, Stefania Chetcuti Zammit, Raul Prados-Manzano, Robert Benamouzig, Gerardo Nardone, Deirdre McNamara, Mourad Benallaoua, Spyridon Michopoulos, Reena Sidhu, Wietske Kievit, Joost P H Drenth, Erwin J M van Geenen

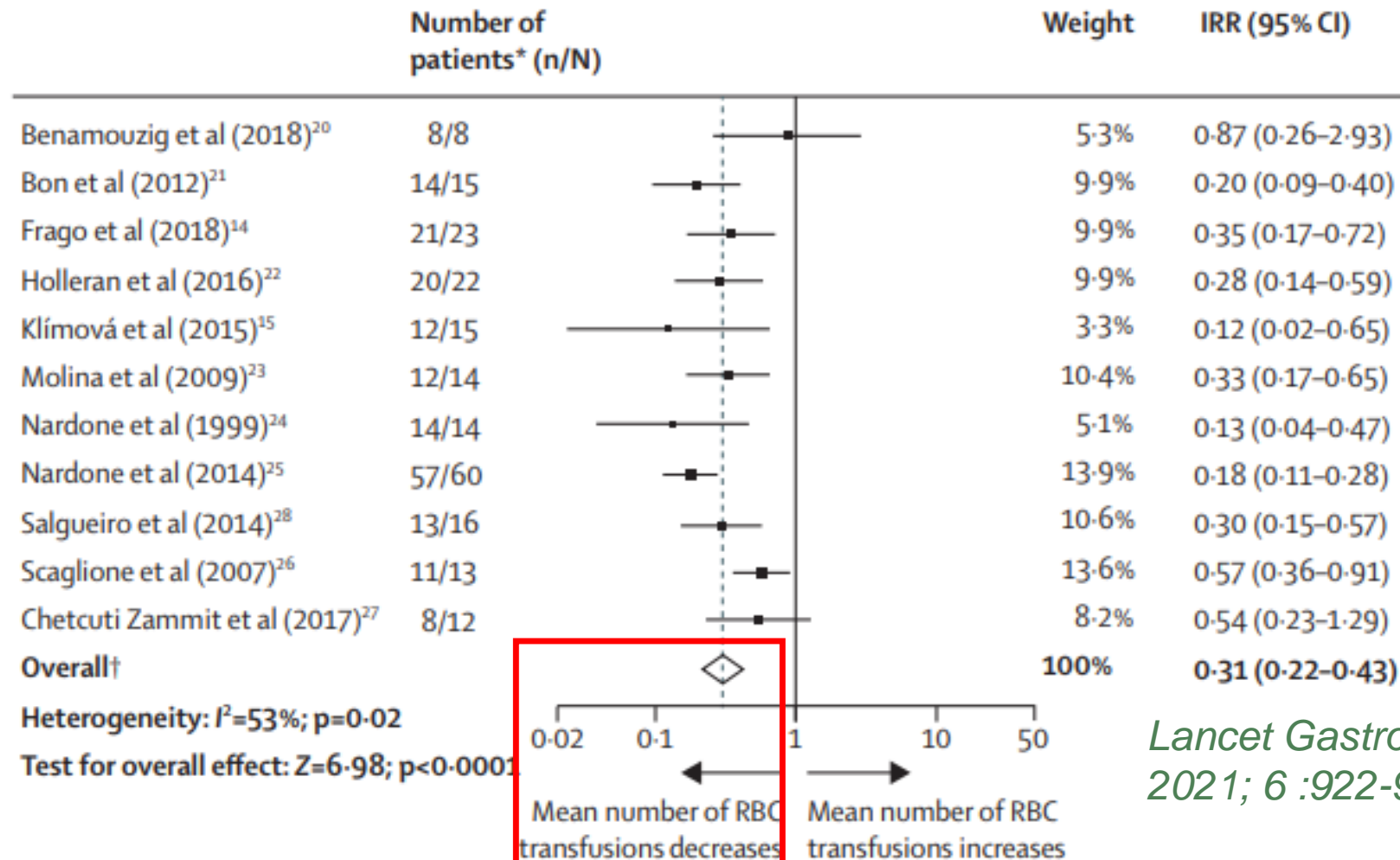
Systematic review and individual patient data meta-analysis - 11 cohorts - 212 patients - to estimate whether

- **patient** characteristics
- **gastrointestinal angiodysplasia** characteristics
- **treatment** characteristics **affect clinical response**

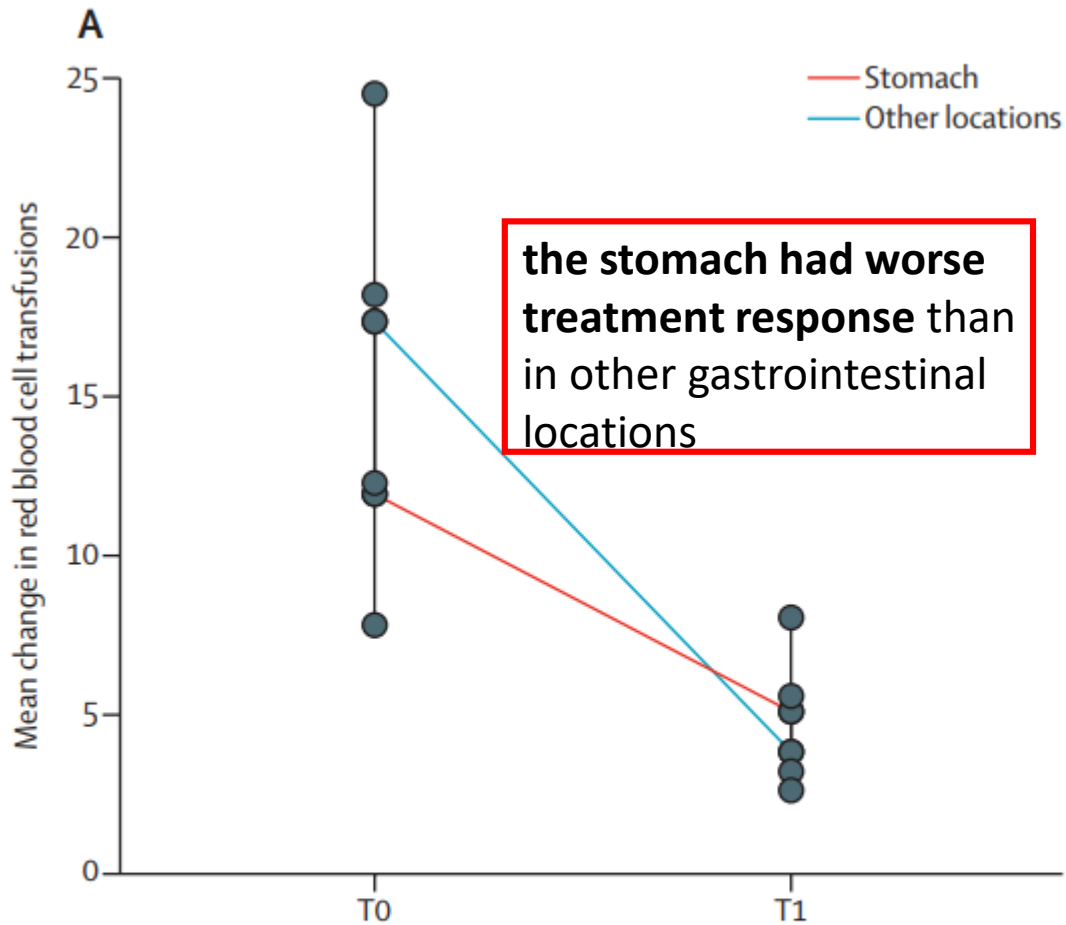
Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021

Nov;6(11):922-932.

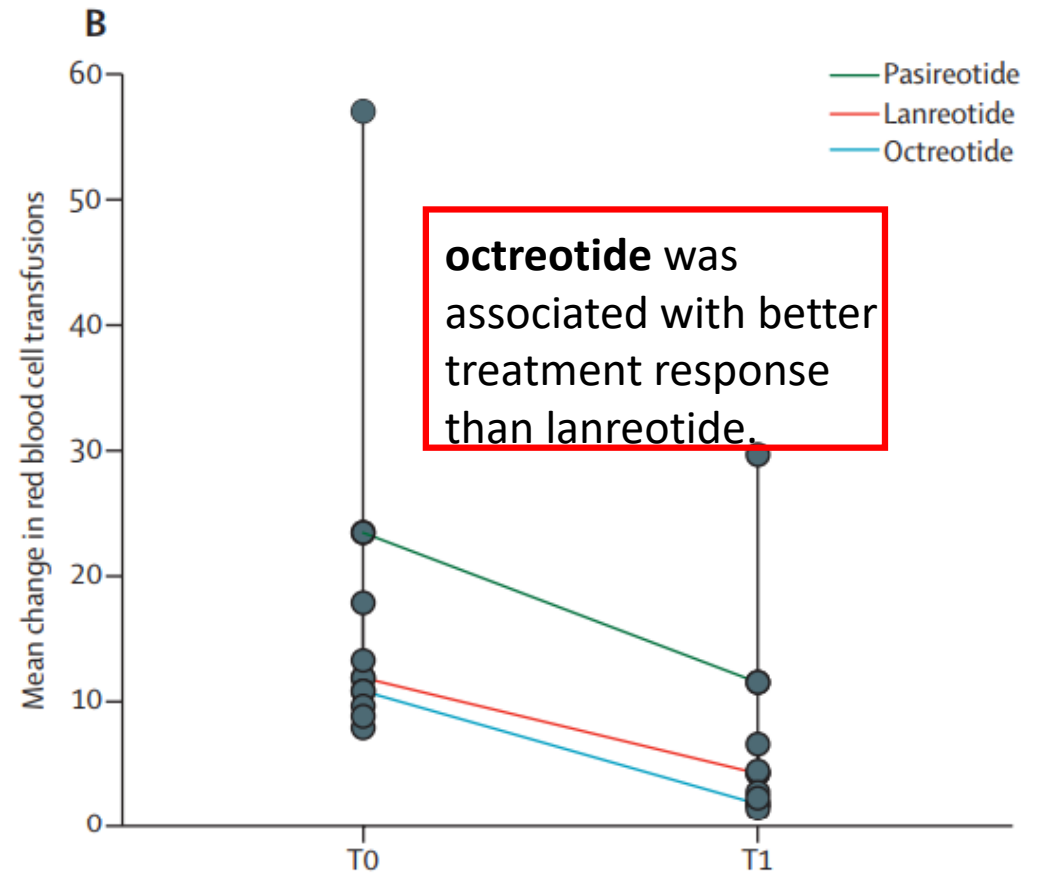
Significant **decrease** in red blood cell transfusions during a median of 12 months of treatment in the vast majority of patients, which was associated with an **increase** in haemoglobin concentrations



Lancet Gastroenterol Hepatol.
 2021; 6 :922-932.



	T ₀	T ₁	IRR
Stomach	12.0 (95% CI 7.9–18.2)	5.1 (95% CI 3.3–8.1)	0.43
Other locations	17.4 (95% CI 12.3–24.5)	3.9 (95% CI 2.7–5.6)	0.22



	T ₀	T ₁	IRR
Octreotide	10.8 (95% CI 8.8–13.2)	1.8 (95% CI 1.4–2.3)	0.17
Lanreotide	11.9 (95% CI 7.9–17.8)	4.3 (95% CI 2.8–6.6)	0.36
Pasireotide	23.4 (95% CI 9.6–56.8)	11.5 (95% CI 4.5–29.6)	0.49

Συγγραφείς



Ε. Ζαμπέλη

Γ. Λεωνιδάκης

Γ. Αξιάρης

Ε. Παπαθανασίου

Μ. Τζάκρη

Α. Ιωάννου

