



# Disease Clearance

## Was ist möglich bei Colitis ulcerosa

Prof. Dr. Dominik Bettenworth

*CED Schwerpunktpraxis, Münster*

Oktober 2022 / C-APROM/DE/ENTY/1235

# Evolution von Therapiezielen in Leitlinien

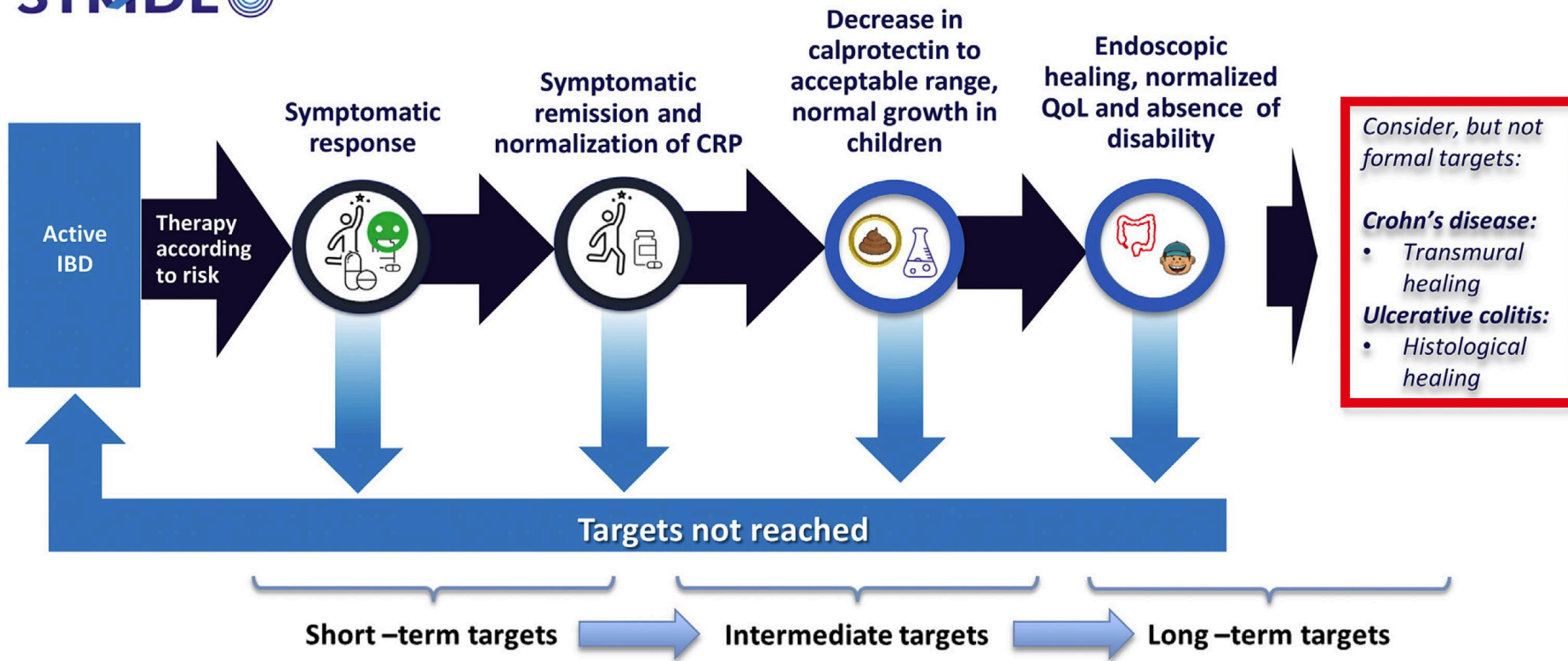
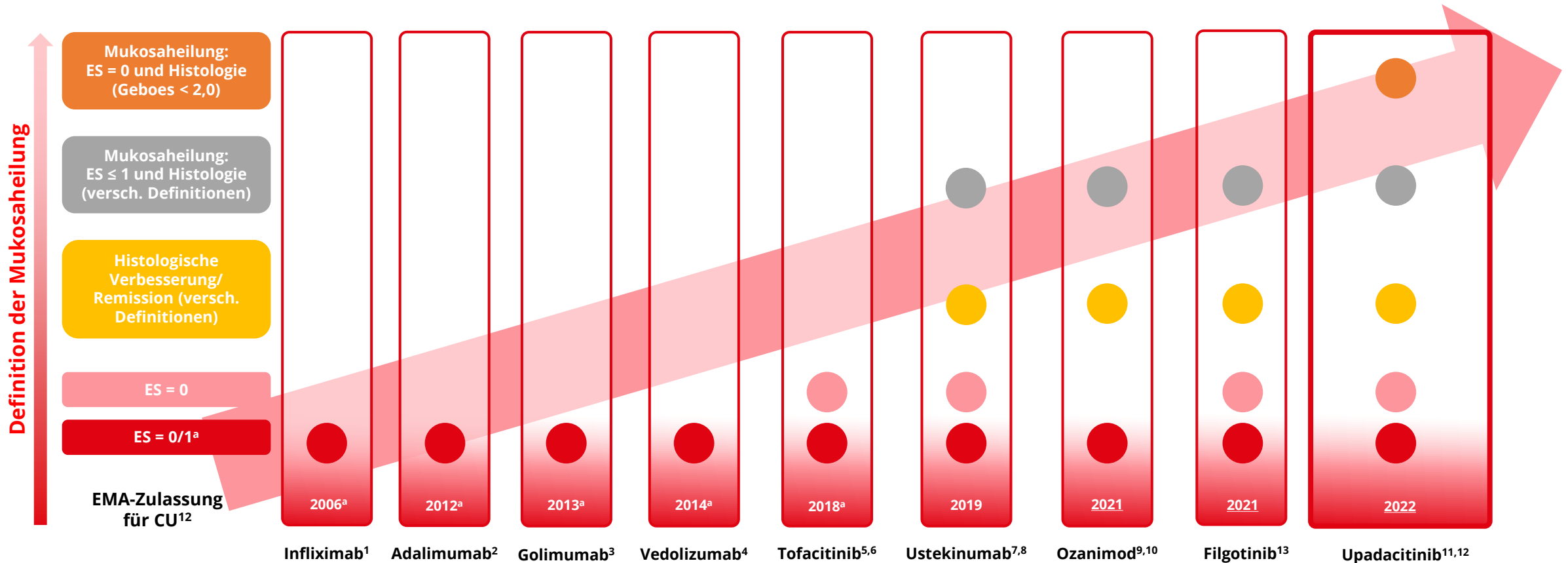


Figure 2. Treatment targets in CD and UC.

# Evolution von Therapiezielen in Studien



<sup>a</sup>ES ≤ 1 wurde als "Mukosaheilung" bezeichnet

1. Colombel et al. Gastroenterology 2007;132(1):52-65; 2. Colombel et al. Dig Dis. 2012;30:107-111; 3. Colombel et al. N Engl J Med 2010;362(15):1383-1395; 4. Sandborn et al. J Crohns Colitis 2010;4:S36-S37; 5. Colombel et al. J Crohns Colitis 2020;14(2):254-266; 6. Turner et al. Gastroenterology 2021;160(5):1570-1583.  
 1. Rutgeerts et al. N Engl J Med 2005;353(23):2462-76; 2. Sandborn et al. Gastroenterology 2012;142:257-65; 3. Sandborn et al. Gastroenterology 2014;146:85-95; 4. Feagan et al. N Engl J Med 2013;369:699-710; 5. Sandborn et al. N Engl J Med 2017;376:1723-36; 6. Tofacitinib SmPC Juni 2021; 7. Sands et al. N Engl J Med 2019;381:1201-14; 8. Ustekinumab SmPC June 2021; 9. Sandborn et al. Am J Gastroenterol 2020;115(Suppl):S6-S7; 10. Sandborn et al. LB02 UEGW 2020; 11. Sandborn et al. Gastroenterology 2020;158:2139-49; 12. Sandborn et al. J Crohns Colitis 2019;13(Suppl 1):S009, abstract OP14; 13. Feagan et al. Lancet 2021; 397:2372-84.

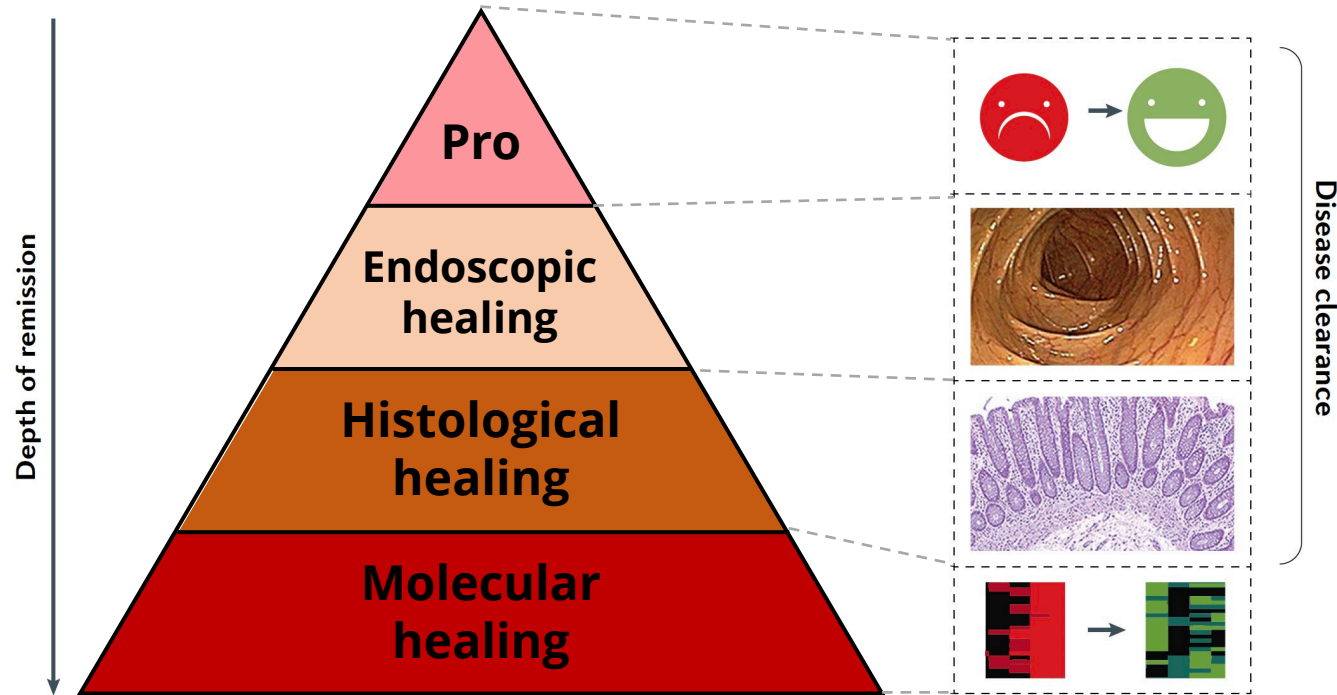
# Meta-Analyse: Mukosaheilung und Krankheitsverlauf

## STATEMENT 3.0

Das primäre Ziel der Colitis-ulcerosa-Therapie sind das rasche Erreichen einer klinischen Remission und die Bewahrung einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission.

*Expertenkonsens, starker Konsens*

# Disease Clearance bei C. ulcerosa?



Symptomatische Remission  
(PRO; Mayo-Score)

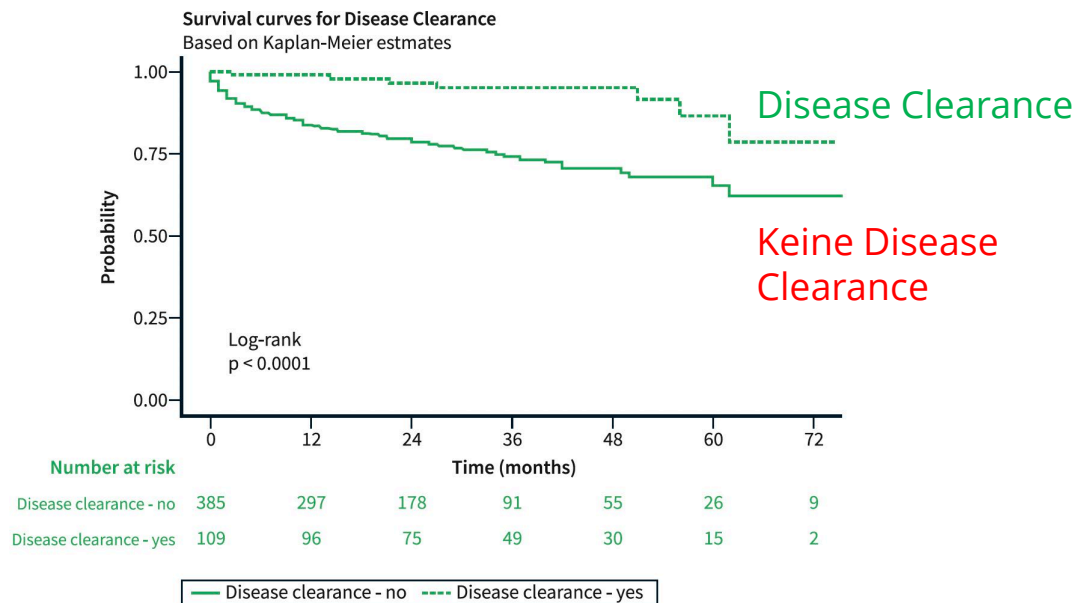


Mukosaheilung  
(Endoskopisch +  
histologisch)

Fig. 1 | **Disease clearance in ulcerative colitis.** Symptomatic remission using patient reported outcomes (PRO) and mucosal healing (endoscopic and histological healing) define the depth of remission in ulcerative colitis and, when they are achieved, disease clearance is reached. Future studies will define whether molecular healing needs to be included in the definition of disease clearance.

# Disease Clearance und Krankheitsverlauf

- Retrospektive Studie in Mailand und Nancy
- n= 494 CU Patienten
- Disease Clearance: Klinische (pMayo <2) + endoskopische (Mayo=0) + histologische (Nancy =0) Remission
- Durchschnittliche Nachbeobachtungszeit 24 Monate



Geringeres Risiko für Hospitalisierung und OP bei Patienten mit Disease Clearance

Patienten mit kürzerer Krankheitsdauer erreichten häufiger eine Disease Clearance

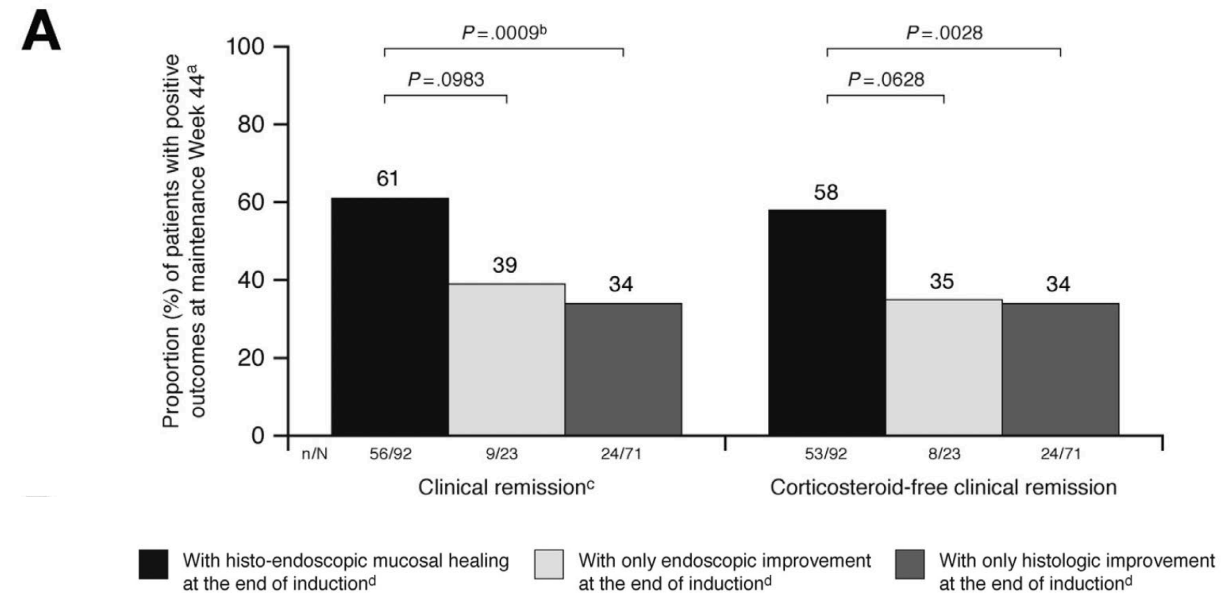
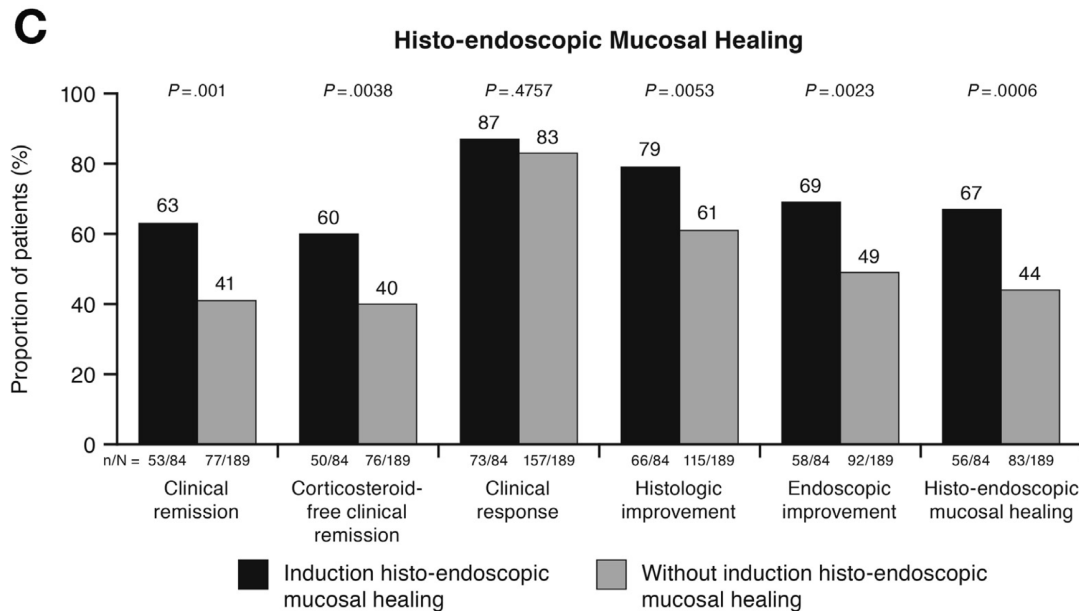
# Disease Clearance - realistisches Ziel für jeden Patienten und jede Substanz?

## Relationship Between Combined Histologic and Endoscopic Endpoints and Efficacy of Ustekinumab Treatment in Patients With Ulcerative Colitis

Katherine Li,<sup>1</sup> Colleen Marano,<sup>1</sup> Hongyan Zhang,<sup>1</sup> Feifei Yang,<sup>1</sup> William J. Sandborn,<sup>2</sup> Bruce E. Sands,<sup>3</sup> Brian G. Feagan,<sup>4</sup> David T. Rubin,<sup>5</sup> Laurent Peyrin-Biroulet,<sup>6</sup> Joshua R. Friedman,<sup>1,§</sup> and Gert De Hertogh<sup>7,§</sup>



Ca. 30% der Patienten erreichen zum Ende der Induktionsphase eine histologische *Verbesserung*



# Disease Clearance: Erkenntnisse aus VARSITY

Evaluation der Disease Clearance zu Woche 52 unter VDZ (300 mg i.v. Q8W) vs. ADA (40 mg s.c. Q2W)

Definition:

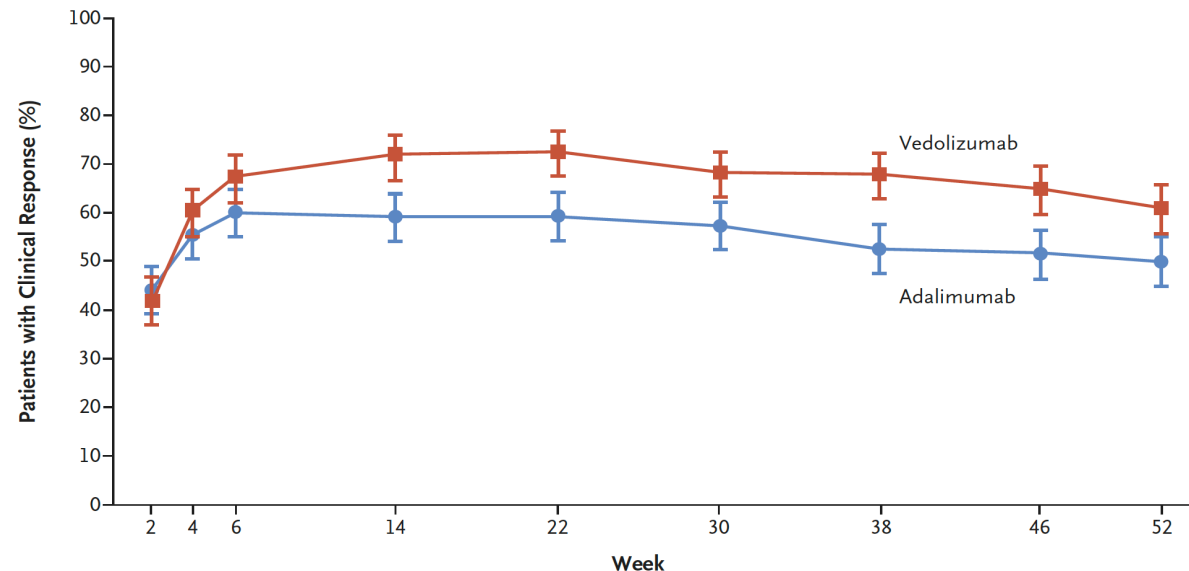
- Klinische Remission: pMayo-Score  $\leq 2$  und kein einzelner Subscore  $> 1$
- Endoskopische Verbesserung: eMayo-Subscore  $\leq 1$
- Histologie: Fehlen aktiver histologischer Erkrankung (minimale Aktivität): Robarts Histology Index  $< 5$

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis

Bruce E. Sands, M.D., Laurent Peyrin-Biroulet, M.D., Ph.D., Edward V. Loftus, Jr., M.D., Silvio Danese, M.D., Jean-Frédéric Colombel, M.D., Murat Törüner, M.D., Laimas Jonaitis, M.D., Ph.D., Brihad Abhyankar, F.R.C.S., Jingjing Chen, Ph.D., Raquel Rogers, M.D., Richard A. Lirio, M.D., Jeffrey D. Bornstein, M.D., and Stefan Schreiber, M.D., Ph.D., for the VARSITY Study Group\*



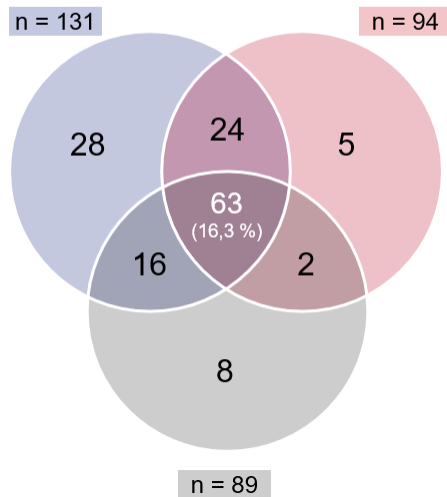
Sands BE. et al. N Engl J Med 2019; 381: 1215-1226.



# VARSlTY: Disease Clearance zu Woche 52

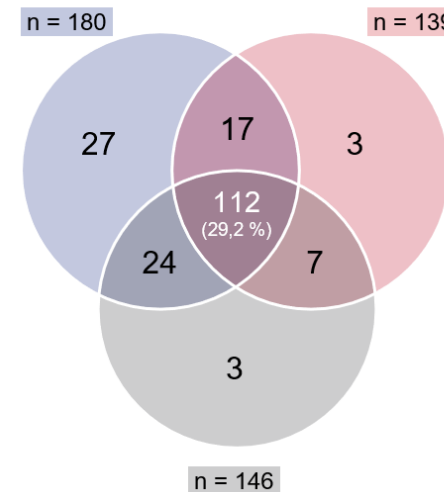
- Ca. 1/3 der VDZ-Patienten erreichte die Disease Clearance verglichen mit 16% der Ada-Patienten
- Patienten mit erhöhtem CRP und Calprotektinwerten zu Baseline erreichte seltener die Disease Clearance

**Adalimumab s.c.**  
(n = 386; n evaluierbar = 197)



Disease Clearance	63 (16,3%)
Therapieversagen Kein Ansprechen Abbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit	52 (13,5%) 82 (21,2%)
Zur Nachverfolgung verloren	189 (49,0%)
Gesamt	386 (100%)

**Vedolizumab i.v.**  
(n = 383; n evaluierbar = 197)



Disease Clearance	112 (29,2%)
Therapieversagen Kein Ansprechen Abbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit	51 (13,3%) 41 (10,7%)
Zur Nachverfolgung verloren	179 (46,7%)
Gesamt	383 (100%)

■ Klinische Remission  
■ Endoskopische Verbesserung  
■ Histologische Verbesserung



**VIELEN DANK!**

# Pflichttext Entyvio

Entyvio® 300 mg, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung,

Entyvio® 108 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Entyvio® 108 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

**Wirkstoff:** Vedolizumab

**Zusammensetzung:** Entyvio 300 mg, Pulver: Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Vedolizumab; nach Rekonstitution enthält 1 ml Infusionslösung 60 mg Vedolizumab. Sonstige Bestandteile: L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid, L-Arginin-Hydrochlorid, Saccharose, Polysorbat 80. Entyvio 108 mg Injektionslösung (subkutan): Jede Fertigspritze/jeder Fertigpen enthält 108 mg Vedolizumab in 0,68 ml. Sonstige Bestandteile: Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat-Dihydrat, L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid, L-Arginin-Hydrochlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

**Anwendungsgebiete:** Colitis ulcerosa: Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF $\alpha$ )-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Morbus Crohn: Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF $\alpha$ )-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Pouchitis (nur Entyvio 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung): Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben.

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive schwere Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalievirus, Listeriose und opportunistische Infektionen, wie z.B. progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) (siehe Abschnitt 4.4 Fachinformation).

**Nebenwirkungen:** (Sofern keine gegenteiligen Angaben gemacht werden, basiert die Häufigkeit auf Daten aus klinischen Studien mit intravenöser Verabreichung.) Sehr häufig: Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Arthralgie; Häufig: Bronchitis, Gastroenteritis, Infektionen der oberen Atemwege, Grippe, Sinusitis, Pharyngitis, Parästhesie, Hypertonie, oropharyngeale Schmerzen, verstopfte Nase, Husten, anale Abszesse, Analfissur, Übelkeit, Verdauungsstörungen, Verstopfung, aufgeblähter Bauch, Blähungen, Hämorrhoiden, rektale Blutungen\*, Hautausschlag, Juckreiz, Ekzem, Erythem, Nachtschweiß, Akne, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Muskelschwäche, Müdigkeit, Schmerzen in den Extremitäten, Fieber, Infusionsbedingte Reaktion\* (Asthenie und Brustkorbbeschwerden); zusätzlich für die subkutane Anwendung (Fertigspritze/Fertigpen): Reaktionen an der Injektionsstelle; Gelegentlich: Infektion der Atemwege, Vulvovaginalkandidose, Mundsoor, Herpes Zoster, Follikulitis, Reizungen an der Infusionsstelle (einschl.: Schmerzen und Reizungen an der Einstichstelle), infusionsbedingte Reaktionen, Schüttelfrost, Kältegefühl; Sehr selten: Pneumonie, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock, verschwommenes Sehen. Nicht bekannt: Interstitielle Lungenerkrankung. \*Berichtet bei Pouchitis

Wechselwirkungen sowie weitere Hinweise: siehe Fachinformation.

**Verschreibungspflichtig.**

**EU-Zulassungsinhaber:** Takeda Pharma A/S, Vallensbaek Strand, Dänemark

**Kontaktadresse d. Pharm. Unternehmens in Deutschland:** Takeda GmbH, Byk-Guldenstraße 2, 78467 Konstanz, Tel.: 0800 8253325, medinfoEMEA@takeda.com.

**Stand der Information:** Januar 2022