



Vedolizumab and Anti-TNF α Real-World Outcomes in Biologic-Naïve Inflammatory Bowel Disease Patients: Results from the EVOLVE Study

Bressler B, *et al. J Crohns Colitis. 2021*
doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab058

- Hintergrund und Ziel: Vergleich der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab und Anti-TNF in Biologika-naiven Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa Patienten im Real-World-Setting
- Takeda = Studiensponsor
- Multinationale, multizentrische, retrospektive Kohortenstudie
- 37 Zentren (15 USA, 13 Kanada, 9 Griechenland)
- CED-Patienten, die eine **First-Line Biologika Therapie mit Vedolizumab oder Anti-TNF** zwischen 20. Mai 2014 und 31. Juli 2017 begonnen haben und wo mindestens 6 Monate Follow-up Daten verfügbar sind
- In Griechenland wurden nur First-Line Vedolizumab Patienten inkludiert
- In den USA wurden die Patienten vor der Datenabstraktion zufällig ausgewählt, um einen Selektionsbias zu vermeiden
- Insgesamt: 1095 Patienten (604 Colitis Ulcerosa, 491 Morbus Crohn) eingeschlossen

Outcome	Definitionen	
	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn
Klinisches Ansprechen	<ul style="list-style-type: none"> • Mayo-Gesamt-Score: Reduktion von ≥ 3 Punkten und Abnahme von $\geq 30\%$ von der Baseline UND Subscore für rektale Blutungen: Abnahme um ≥ 1 oder ein absoluter Subscore von ≤ 1 <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protokollierung eines "vollständigen" oder "teilweisen" Ansprechens in der Krankenakte <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung von ≥ 1 Punkt in der ärztlichen Gesamtbewertung (PGA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Positive Veränderung der CDAI Kategorie ausgehend von der Baseline (Kategorien= Score <150; 151-219; 220–450; >450) <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abnahme von mehr als ≥ 3 Punkten im HBI ausgehend von der Baseline <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protokollierung eines "vollständigen" oder "teilweisen" Ansprechens in der Krankenakte
Klinische Remission	<ul style="list-style-type: none"> • Mayo-Gesamt-Score ≤ 2 und kein individueller Subscore >1 (falls protokolliert) <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protokollierung des Status "In Remission" in der Patientenakte <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ärztlichen Gesamtbewertung (PGA): 0 (normal) 	<ul style="list-style-type: none"> • CDAI <150 <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBI ≤ 4 <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protokollierung des Status "In Remission" in der Patientenakte
Mukosaheilung	<ul style="list-style-type: none"> • Endoskopische Beurteilung: Score ≤ 1 <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Inaktive Erkrankung“ im Drop Down des CRF 	<ul style="list-style-type: none"> • Endoskopische Beurteilung: Score ≤ 1 <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> • SES-CD <3 • „inaktive Erkrankung“ im CRF Drop Down

PGA: Physician Global Assessment, CRF: Case Report Form; CDAI: Crohn's Disease Activity Index, HBI: Harvey-Bradshaw Index; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's disease

Baseline Patienten-Charakteristika (unangepasst)



	Colitis ulcerosa			Morbus Crohn		
	Anti-TNF (n=224)	Vedolizumab (n=380)	<i>p</i>	Anti-TNF (n=273)	Vedolizumab (n=218)	<i>p</i>
Alter - Durchschnitt (SD)	39,6 (15,7)	45,7 (17,4)	<0,01	39,7 (14,8)	51,7 (16,8)	<0,01
Geschlecht [männlich], n (%)	109 (48,7)	226 (59,5)	0,01	139 (50,9)	114 (52,3)	0,76
Raucher Status, n mit verfügbaren Daten (%)	195 (87,1)	314 (82,6)	0,04	234 (85,7)	189 (86,7)	0,39
Aktuelle Raucher, n (%)	15 (7,7)	23 (7,3)		35 (15,0)	32 (16,9)	
Ehemalige Raucher, n (%)	40 (20,5)	95 (30,3)		65 (27,8)	39 (20,6)	
Nichtraucher, n(%)	140 (71,8)	196 (62,4)		134 (57,3)	118 (62,4)	
Beobachtungszeitraum Median (min-max) , (Monate)	21,3 (3,5–51,1)	16,4 (3,0–47,0)	0,48	19,3 (6,0–51,0)	15,7 (4,2–45,9)	<0,01
BMI, n mit verfügbaren Daten (%)	129 (57,6)	227 (59,7)	0,20	178 (65,2)	135 (61,9)	0,07
< 18,5 (untergewichtig), n (%)	4 (3,1)	4 (1,8)		5 (2,8)	4 (3,0)	
18,5 – 24,9 (normal), n (%)	60 (46,5)	93 (41,0)		68 (38,2)	46 (34,1)	
25,0 – 29,9 (übergewichtig), n (%)	35 (27,1)	74 (32,6)		41 (23,0)	53 (39,3)	
≥ 30 (adipös), n (%)	30 (23,2)	56 (24,7)		64 (36,0)	32 (23,7)	

SD: Standard Deviation, BMI: Body Mass Index

Bressler B, et al. J Crohns Colitis. 2021; doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab058

Baseline Patienten-Charakteristika (unangepasst)



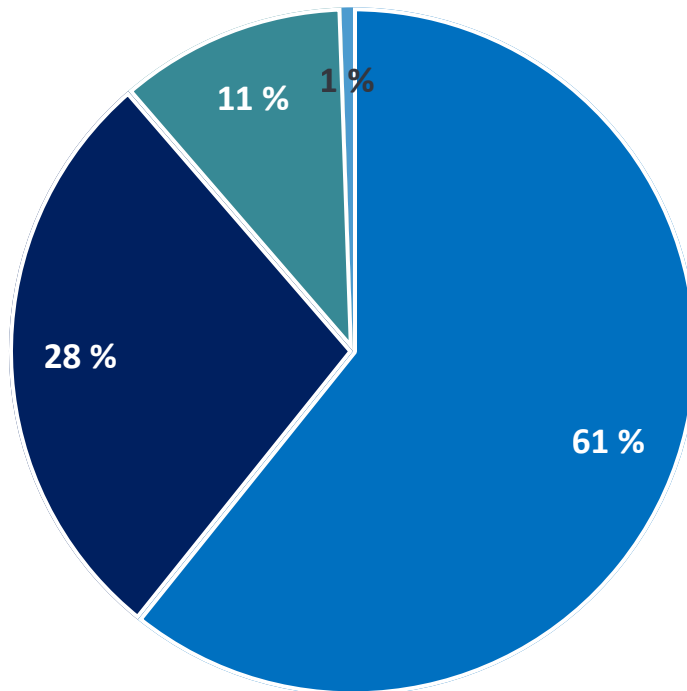
	Ulcerative colitis			Crohn's disease		
	Anti-TNF	Vedolizumab	p	Anti-TNF	Vedolizumab	p
Erkrankungsdauer, n mit verfügbaren Daten (%) <ul style="list-style-type: none"> <2 Jahre, n (%) 2- <5 Jahre, n (%) ≥5 Jahre, n (%) 	90/181 (49,7) 39/181 (21,5) 52/181 (28,7)	86/320 (26,9) 72/320 (22,5) 162/320 (50,6)	<0,01	111/220 (50,5) 30/220 (13,6) 79/220 (35,9)	50/176 (28,4) 32/176 (18,2) 94/176 (53,4)	<0,01
Erkrankungslokalisation Colitis ulcerosa, n mit verfügbaren Daten (%) <ul style="list-style-type: none"> Extensive Colitis (proximal zu hepatischer Flexur), n (%) Linksseitig (distal zu splenischer Flexur), n (%) Ulcerative Proctitis, n (%) 	107/196 (54,6) 72/196 (36,7) 17/196 (8,7)	155/339 (45,7) 160/339 (47,2) 24/339 (7,1)	0,07	-	-	
Erkrankungslokalisation Morbus Crohn, n mit verfügbaren Daten (%) <ul style="list-style-type: none"> Kolonisch mit/ohne Erkrankung im oberen GI, n (%) Ileal mit/ohne Erkrankung im oberen GI, n (%) Ileokolonisch mit/ohne Erkrankung im oberen GI, n (%) 	-	-		67/230 (29,1) 71/230 (30,9) 92/230 (40,0)	42/196 (21,4) 85/196 (43,4) 69/196 (35,2)	0,01
Schweregrad der Erkrankung (%) <ul style="list-style-type: none"> moderat, n (%) schwerwiegend, n (%) 	86/190 (45,3) 71/190 (37,4)	178/323 (55,1) 56/323 (17,3)	<0,01	93/220 (42,3) 50/220 (22,7)	84/180 (46,7) 17/180 (9,4)	0,01
Steroid-Abhängigkeit, n (%)	78/224 (34,8)	116/380 (30,5)	0,27	36/273 (13,2)	32/218 (14,7)	0,63
Zusammengesetzte biochemische Marker außerhalb der Norm, n (%)	140/172 (81,4)	208/286 (72,7)	0,04	159/194 (82,0)	117/158 (74,1)	0,07

First-Line Anti-TNF Therapie (angepasste Vergleichspopulation)



Colitis ulcerosa

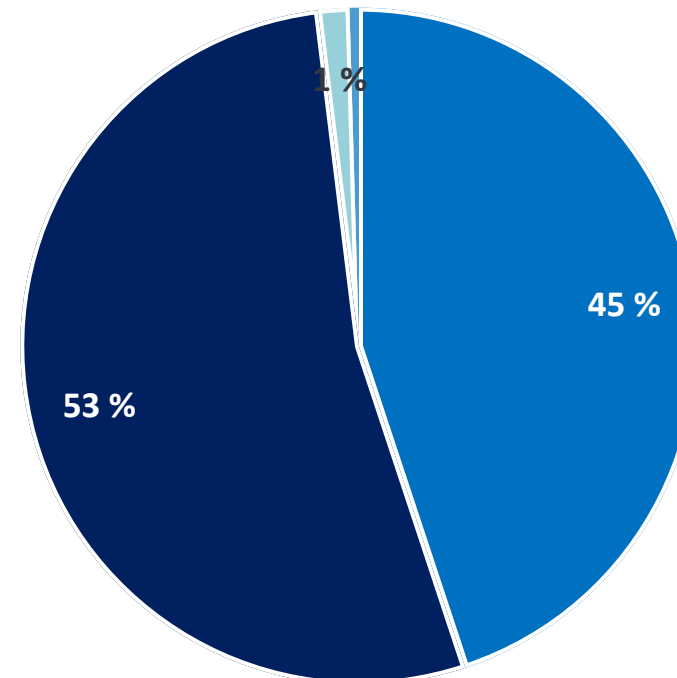
(n=221)



- Infliximab
- Adalimumab
- Golimumab

Morbus Crohn

(n=266)



- Infliximab
- Adalimumab
- Certolizumab pegol*

*Certolizumab pegol: keine Zulassung in CED-Indikation in der EU

Colitis ulcerosa: kumulative Ergebnisse (angepasst*)



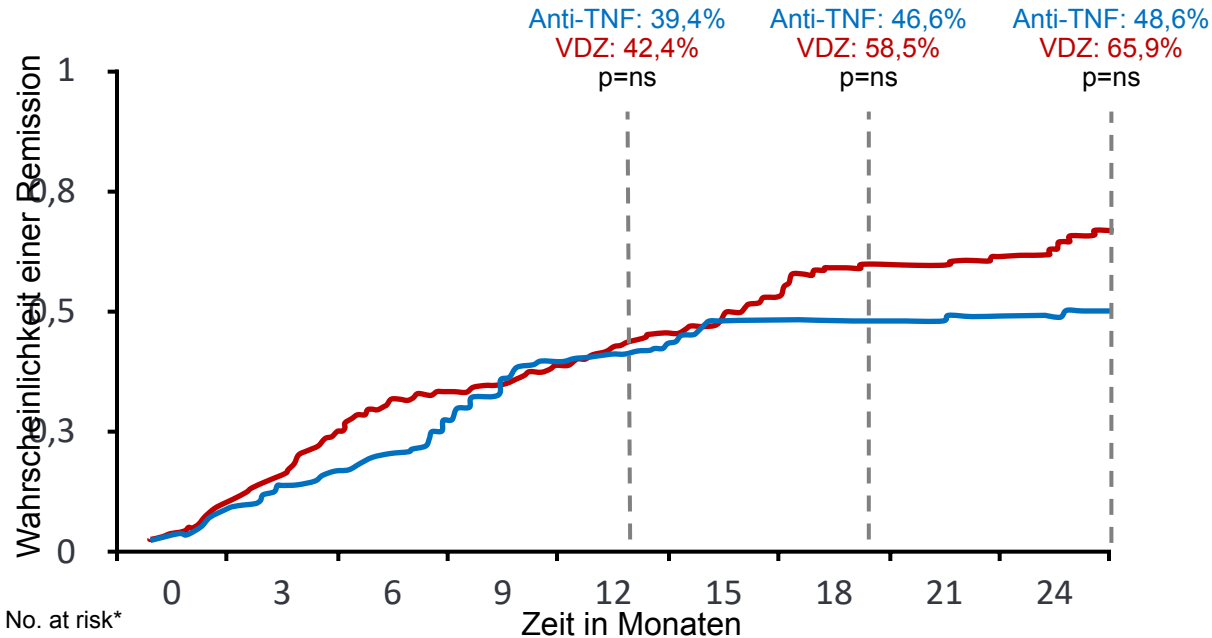
Vergleichbare kumulative Raten in beiden Kohorten über 24 Monate:

Ansprechen (Vedolizumab: 88,3%, Anti-TNF: 86,2%, p=0,64)

Remission (Vedolizumab: 65,9%; Anti-TNF: 48,6%; p=0,09)

Mukosaheilung (Vedolizumab: 86,6%; Anti-TNF: 80,6%; p=0,66)

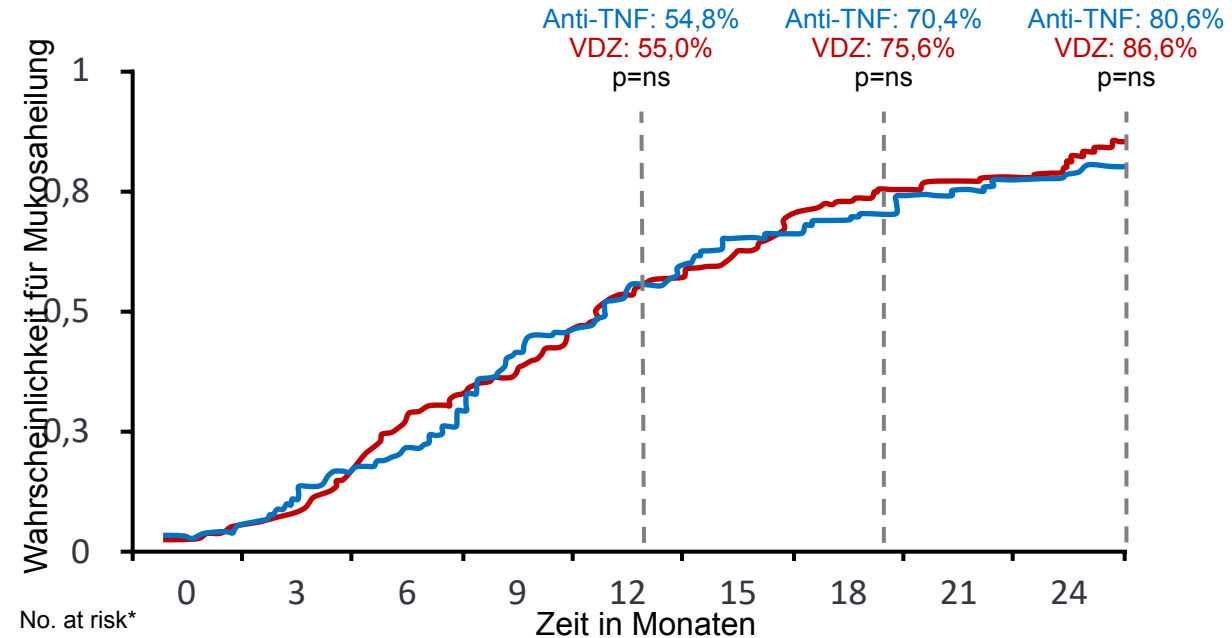
Remission



No. at risk*

VDZ	230	195	142	120	92	60	38	24	18
Anti-TNF	251	209	163	101	80	65	55	50	39

Mukosaheilung



No. at risk*

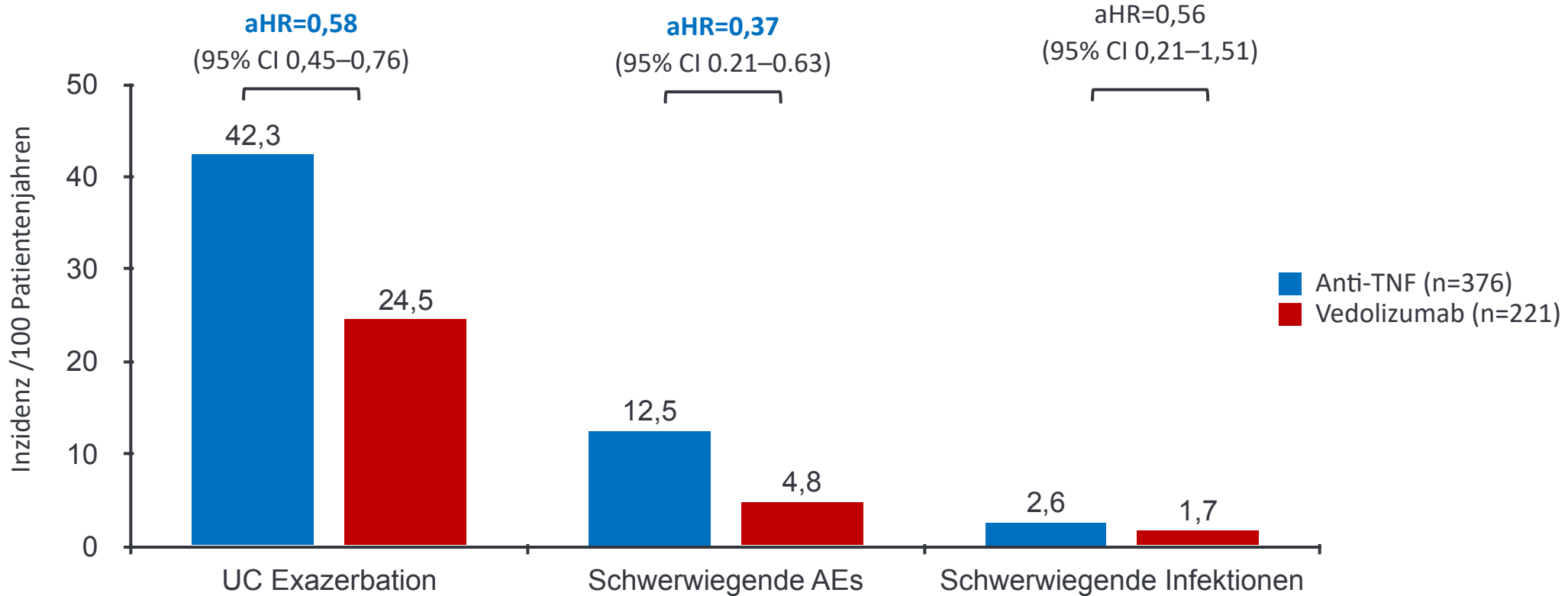
VDZ	199	181	131	100	63	43	23	15	9
Anti-TNF	222	191	145	82	59	38	32	23	16

*Angepasst für Alter, Geschlecht, Krankheitslokalisation, Erkrankungsdauer, Erkrankungs-bezogene Hospitalisierungen, Schweregrad der Erkrankung, Steroid-Abhängigkeit und zusammengesetzte biochemische Marker. Die Raten basieren auf der "number at risk" zu jedem Zeitpunkt; daher bedeuten Raten von z.B. 80%-90%, nicht das tatsächlich 80%-90% aller Patienten dieses Studienziel erreicht haben.

Klinisches Ansprechen = ≥ 3 -Punkte und $\geq 30\%$ \downarrow im Mayo-Gesamtscore und ≥ 1 -Punkt \downarrow in RB Subscore oder absoluter Subscore ≤ 1 , ODER Protokollierung eines vollständigen oder teilweisen Ansprechens in der Patientenakte, ODER ≥ 1 Punkt \uparrow in PGA; Klinische Remission = Mayo Score ≤ 2 und kein Subscore > 1 (falls protokolliert), ODER Protokollierung von "in Remission" in der Patientenakte, ODER PGA Score von 0; Mukosaheilung = endoskopische Beurteilung ≤ 1 , ODER "inaktive Erkrankung" im CRF

Adaptiert von Bressler B, et al. J Crohns Colitis. 2021; doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab058

Colitis ulcerosa: Sicherheit und Exazerbationen (angepasst*)



*Angepasst für Alter, Geschlecht, Krankheitslokalisation, Erkrankungsdauer, Erkrankungs-bezogene Hospitalisierungen, Schweregrad der Erkrankung, Steroid-Abhängigkeit und zusammengesetzte biochemische Marker. 95%CI=95% Konfidenz Intervall; aHR=adjusted hazard ratio, AE = Adverse Event

Adaptiert von Bressler B, et al. J Crohns Colitis. 2021; doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab058

Morbus Crohn: kumulative Ergebnisse (angepasst*)



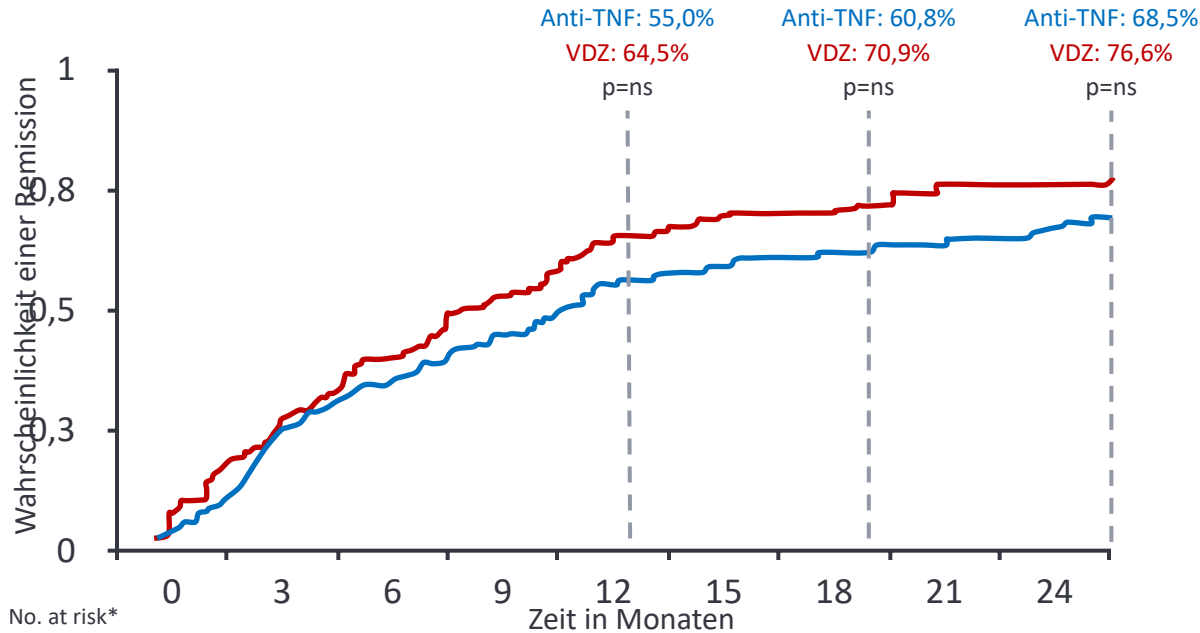
Vergleichbare kumulative Raten in beiden Kohorten über 24 Monate:

Ansprechen (Vedolizumab: 84,0%, Anti-TNF: 72,1%, p=0,27)

Remission (Vedolizumab: 76,6 %; Anti-TNF: 68,5 %; p=0,10)

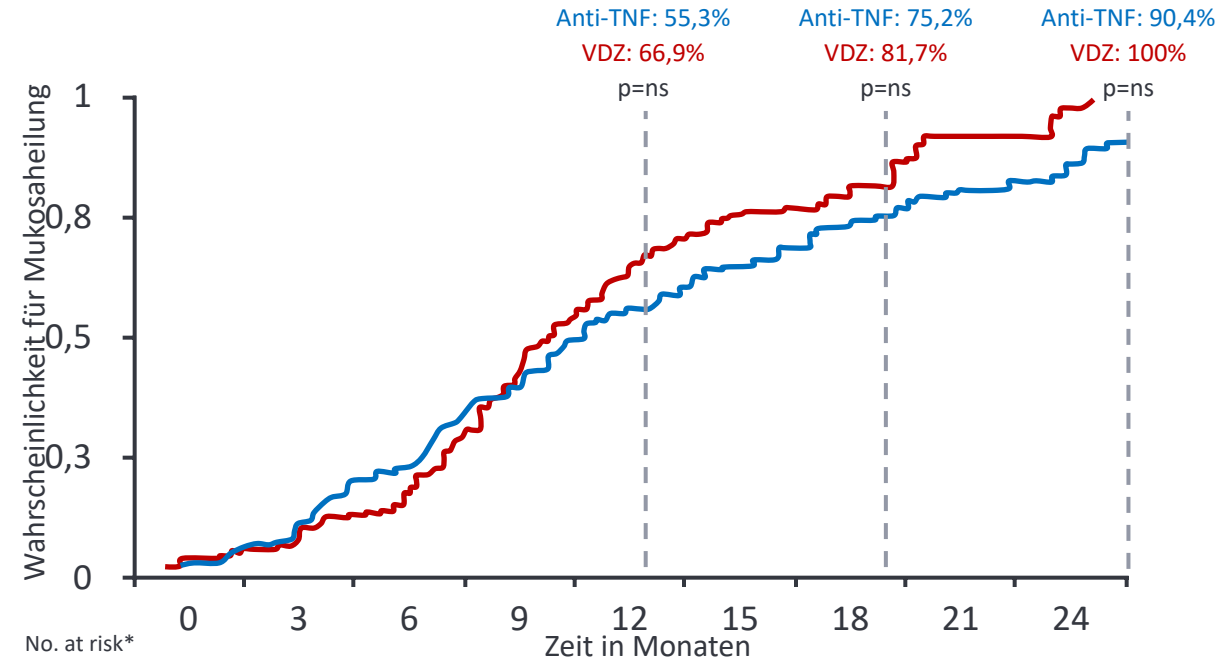
Mukosaheilung (Vedolizumab: 100 %; Anti-TNF: 90,4 %; p=0,12)

Remission



No. at risk*	0	3	6	9	12	15	18	21	24
VDZ	211	162	125	86	54	33	23	14	11
Anti-TNF	205	156	121	90	62	47	33	27	21

Mukosaheilung



No. at risk*	0	3	6	9	12	15	18	21	24
VDZ	146	138	119	71	40	23	15	5	0
Anti-TNF	129	120	92	65	43	31	20	13	5

***Angepasst für Alter, Geschlecht, Krankheitslokalisierung, Erkrankungsdauer, Erkrankungs-bezogene Hospitalisierungen, Schweregrad der Erkrankung, Steroid-Abhängigkeit, Fistel-Status und zusammengesetzte biochemische Marker. Die Raten basieren auf der "number at risk" zu jedem Zeitpunkt; daher bedeuten Raten von z.B. 90%-100%, nicht das tatsächlich 90%-100% aller Patienten dieses Studienziel erreicht haben.**

Klinisches Ansprechen = Positiver Wechsel der CDAI Kategorie, ODER ≥ 3 Punkte \downarrow des HBI, ODER Protokollierung eines "vollständigen" oder "teilweisen" Ansprechens in der Patientenakte

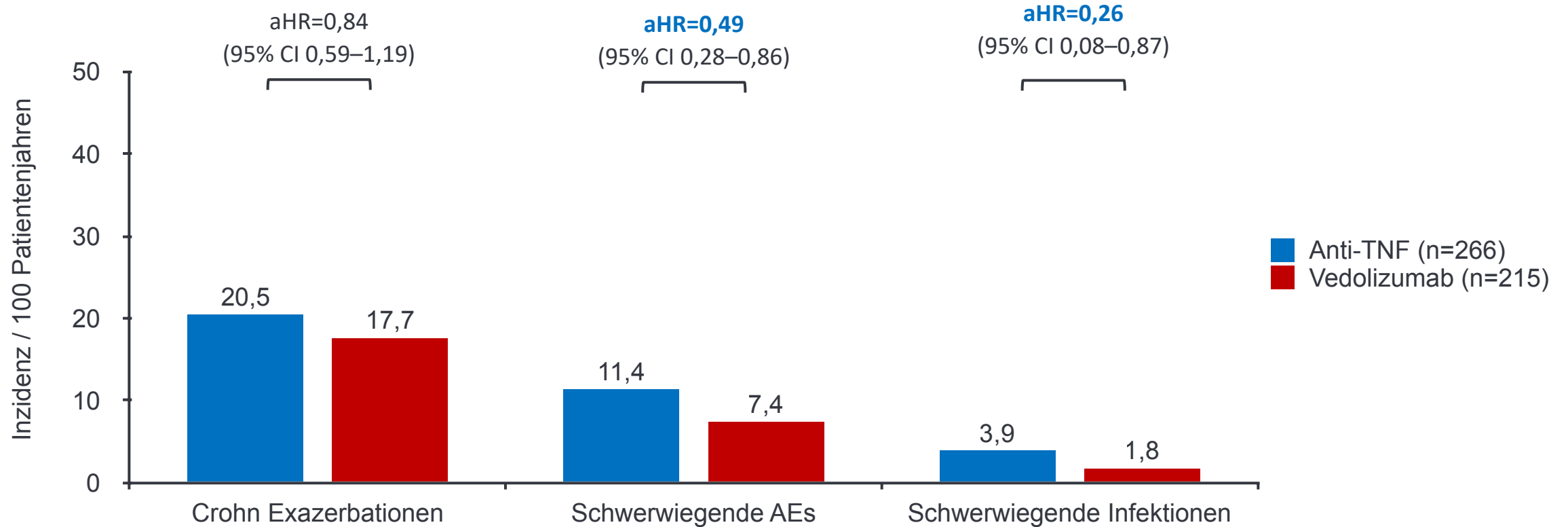
Klinische Remission = CDAI < 150 , ODER HBI ≤ 4 , ODER Protokollierung einer "Remission" in der Patientenakte

Mukosaheilung = SES-CED < 3 , ODER "inaktive" Erkrankung im CRF

CDAI=Crohn's Disease Activity Index; HBI=Harvey Bradshaw Index; SES-CD=Simple Endoscopy Score-Crohn's Disease

Adaptiert von Bressler B, et al. *J Crohns Colitis*. 2021; doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab058

Morbus Crohn: Sicherheit und Exazerbationen (angepasst*)



*Angepasst für Alter, Geschlecht, Krankheitslokalisierung, Erkrankungsdauer, Erkrankungs-bezogene Hospitalisierungen, Schweregrad der Erkrankung, Steroid-Abhängigkeit, Fistelstatus und zusammengesetzte biochemische Marker. 95%CI =95% Konfidenz Intervall; aHR=adjusted hazard ratio, AE = Adverse Event

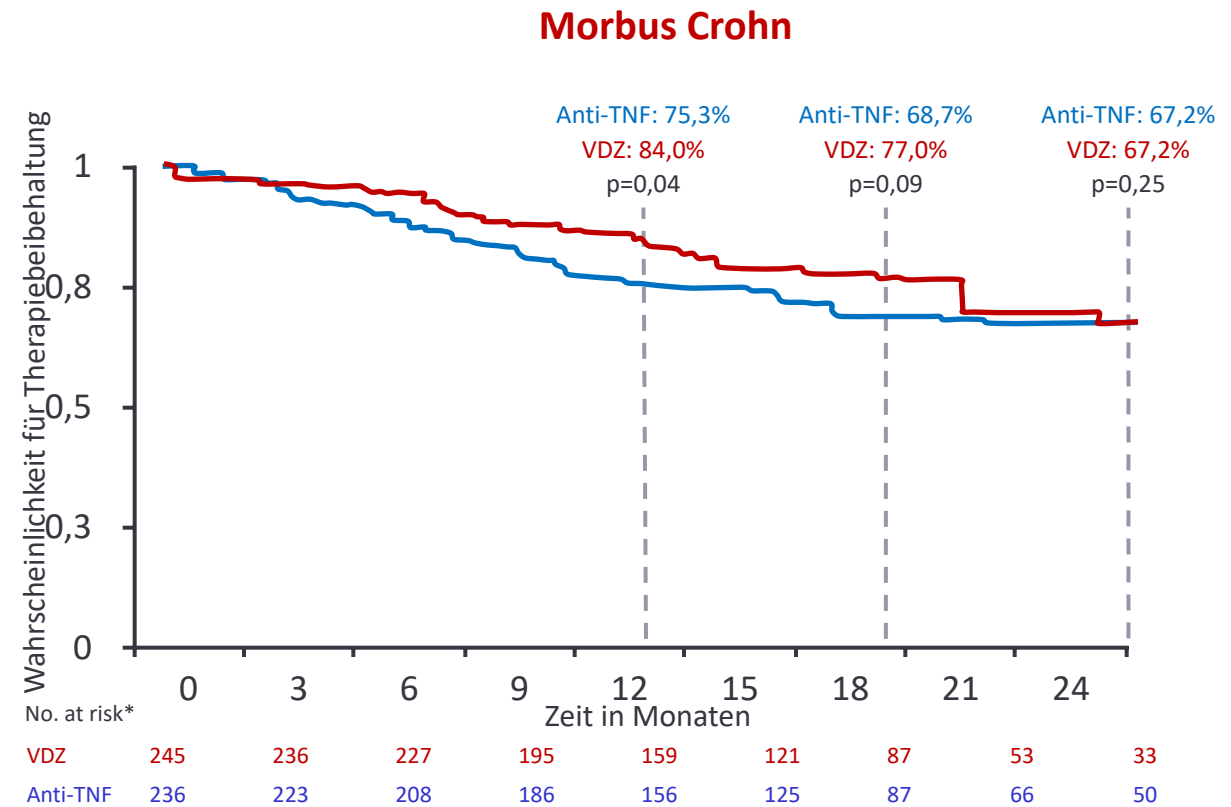
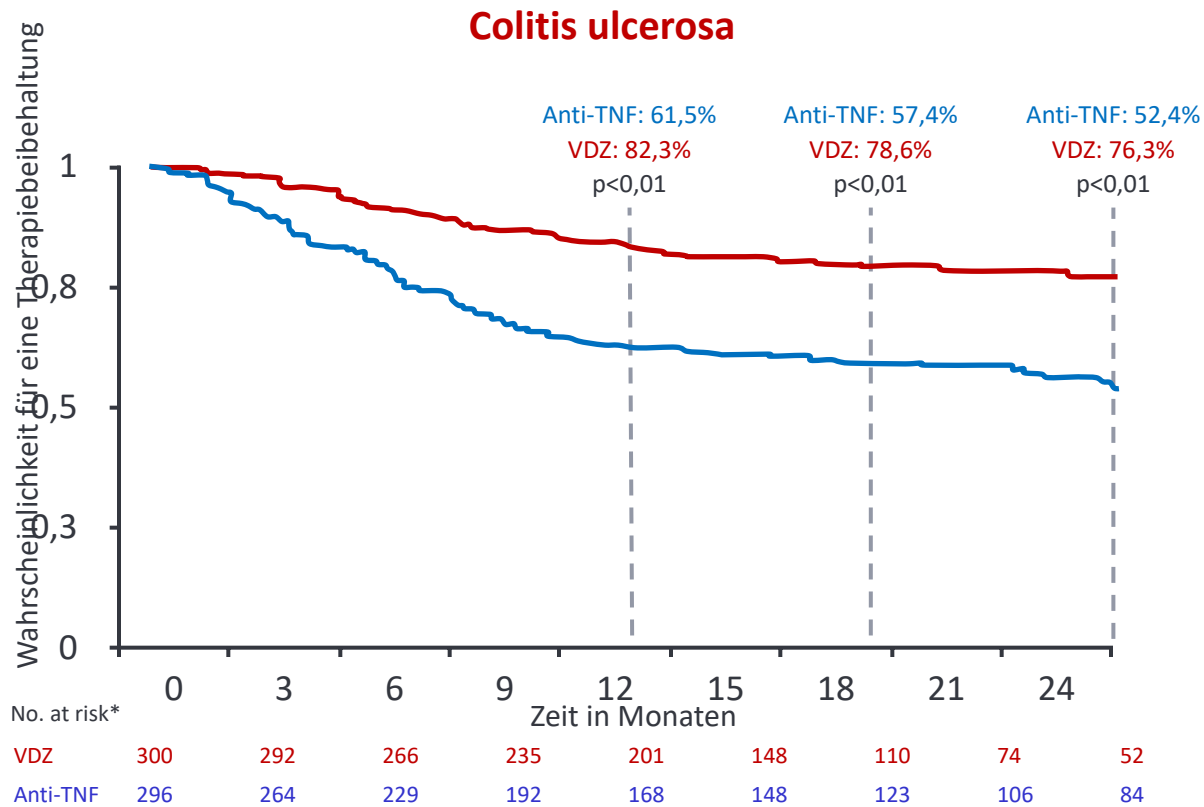
Adaptiert von Bressler B, et al. J Crohns Colitis. 2021; doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab058

Therapiebeibehaltung (Persistenz)



Colitis ulcerosa: signifikant höhere Raten für Therapiebeibehaltung in der Vedolizumab Kohorte

Morbus Crohn: ähnliche Raten für Therapiebeibehaltung in der Vedolizumab Kohorte und in der Anti-TNF-Kohorte



*Angepasst für Alter, Geschlecht, Krankheitslokalisation, Erkrankungsdauer, Erkrankungs-bezogene Hospitalisierungen, Schweregrad der Erkrankung, Steroid-Abhängigkeit, Fistel-Status und zusammengesetzte biochemische Marker.

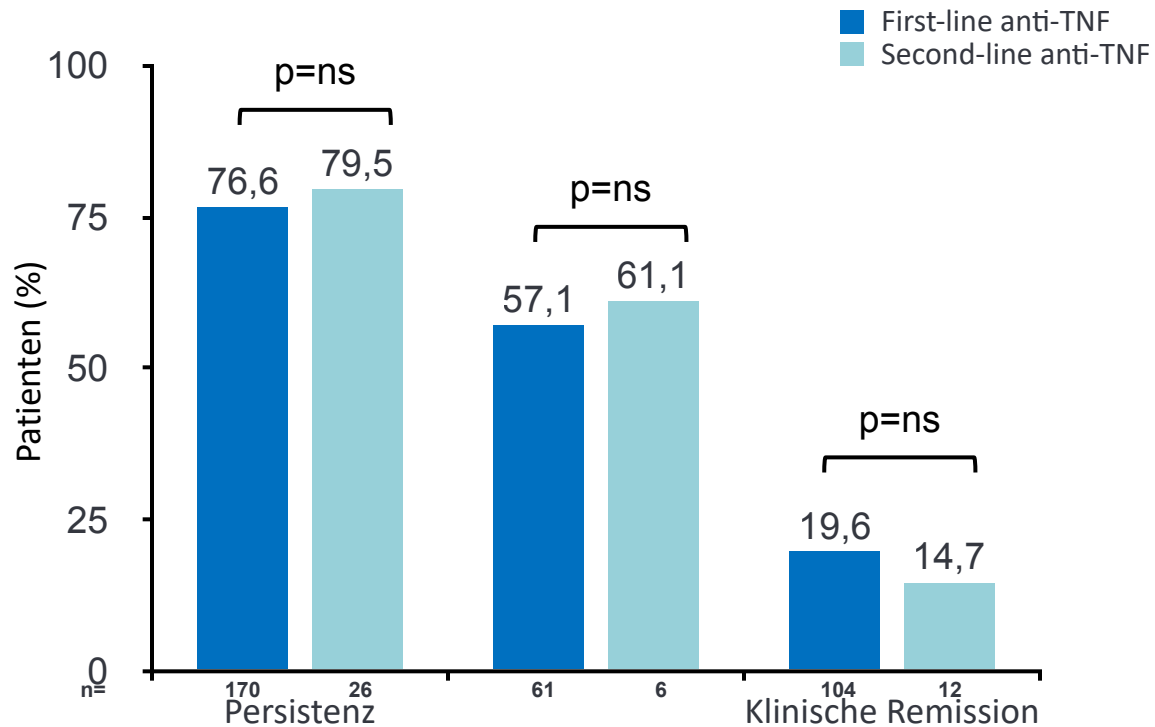
Definition Therapiebeibehaltung (Persistenz): Patienten die ihre Index-Behandlung während der Studien-Follow-up-Periode nicht aus irgendeinem Grund beendet haben

Second-Line Anti-TNF nach First-Line Vedolizumab*

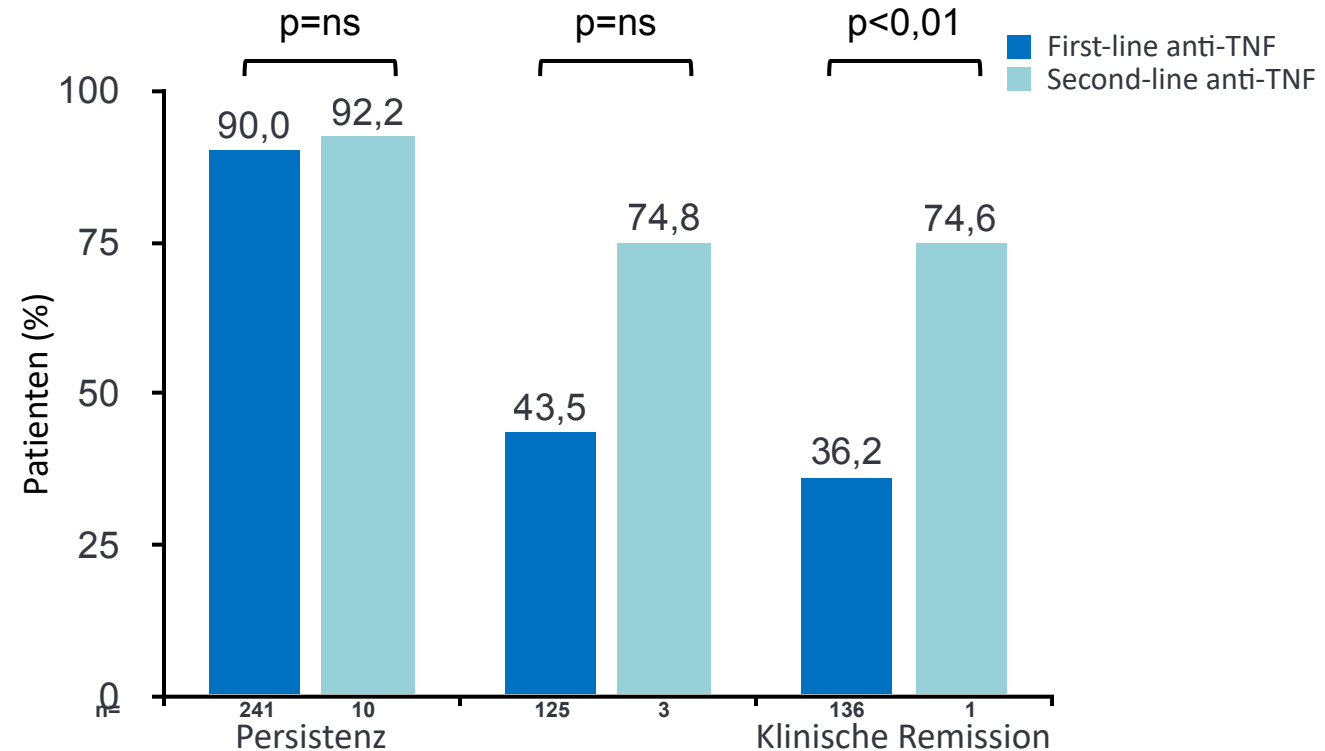


Kumulative Raten nach 6 Monaten:

Colitis ulcerosa



Morbus Crohn



*Anpassung nicht möglich wegen niedriger Patientenzahlen für Outcomes bei 2nd-Line-Therapie

Adaptiert von Bressler B, et al. *J Crohns Colitis*. 2021; doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab058 (Supplementary Data)

EVOLVE Studie – Zusammenfassung der Autoren



Diese retrospektive, Real-World Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab und Anti-TNF als First-Line-Biologika Therapie bei CED zeigt nach einem Follow-up Zeitraum von 2 Jahren:

- Klinische Wirksamkeit: ähnliche Raten
- Mukosaheilung: ähnliche Raten
- Schwerwiegende AEs oder schwerwiegende Infektionen: niedriger Raten für Vedolizumab

Erste Daten legen nahe, dass die Wirksamkeit einer Anti-TNF Therapie bei einem Einsatz als First-Line Biologikum ähnlich ist, wie bei Einsatz als Second-Line Biologikum nach Vedolizumab wobei die niedrige Fallzahl zu bedenken ist.