

top
ten
in gastroenterologia

9^a E D I Z I O N E

2-3 MARZO 2018

BERGAMO Hotel Excelsior S. Marco
Piazza della Repubblica, 6

Cosa c'è di nuovo:

Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

Dr.ssa Valentina CASINI

ASST – BergamoEst – Presidio Bolognini

TopTen 2016

- ✓ avvento dei farmaci biosimilari
- ✓ cosa cambierà?
- ✓ risparmieremo?
- ✓ ma saranno efficaci?
- ✓ in corso studio NOR-SWITCH



TopTen 2018

- ✓ risultati studio NOR-SWITCH



Lancet 2017; 389: 2304-16

Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial

Kristin K Jørgensen, Inge C Olsen*, Guro L Goll*, Merete Lorentzen*, Nils Bolstad, Espen A Haavardsholm, Knut E A Lundin, Cato Mørkt, Jørgen Jahnsent, Tore K Kvient, on behalf of the NOR-SWITCH study group*

NOR-SWITCH	ORIGINATOR	BIOSIMILARE
PEGGIORAMENTO CLINICO	26%	30%
EVENTI AVVERSI SERI	10%	9%
EVENTI AVVERSI INTERRUZIONE TP	4%	3%
EVENTI AVVERSI TOTALI	70%	68%

farmaci biosimilari **NON** sono inferiori ai farmaci biologici originator

NUOVI FARMACI

OGGI ...siamo completamente soddisfatti?

✓ INFLIXIMAB – Ab anti TNF α :

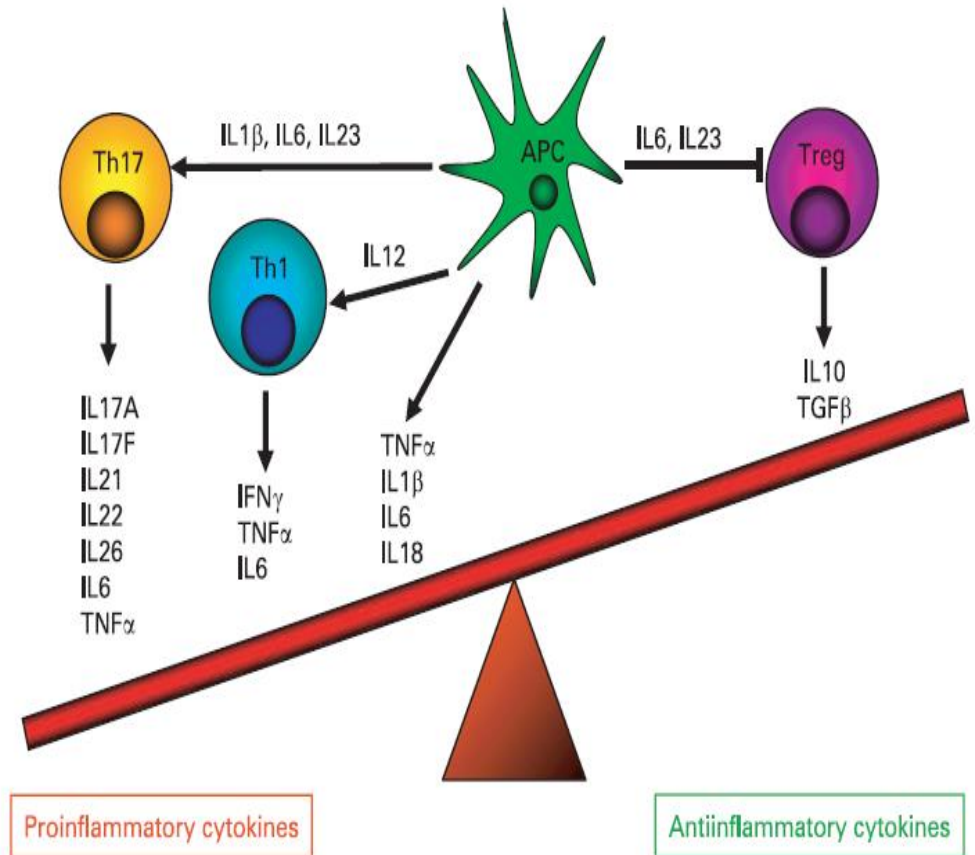
- circa 1/3 *non-risposta primaria*
- circa 1/3 *non-risposta secondaria* : risposta transitoria, richiede incremento della dose o passaggio ad altri anti-TNF α
- i pazienti con *non-risposta (primaria o secondaria)* hanno meno probabilità di rispondere ad altro anti-TNF α rispetto ai pazienti naïve
- un numero non trascurabile di pazienti perde la risposta, nonostante dose escalation

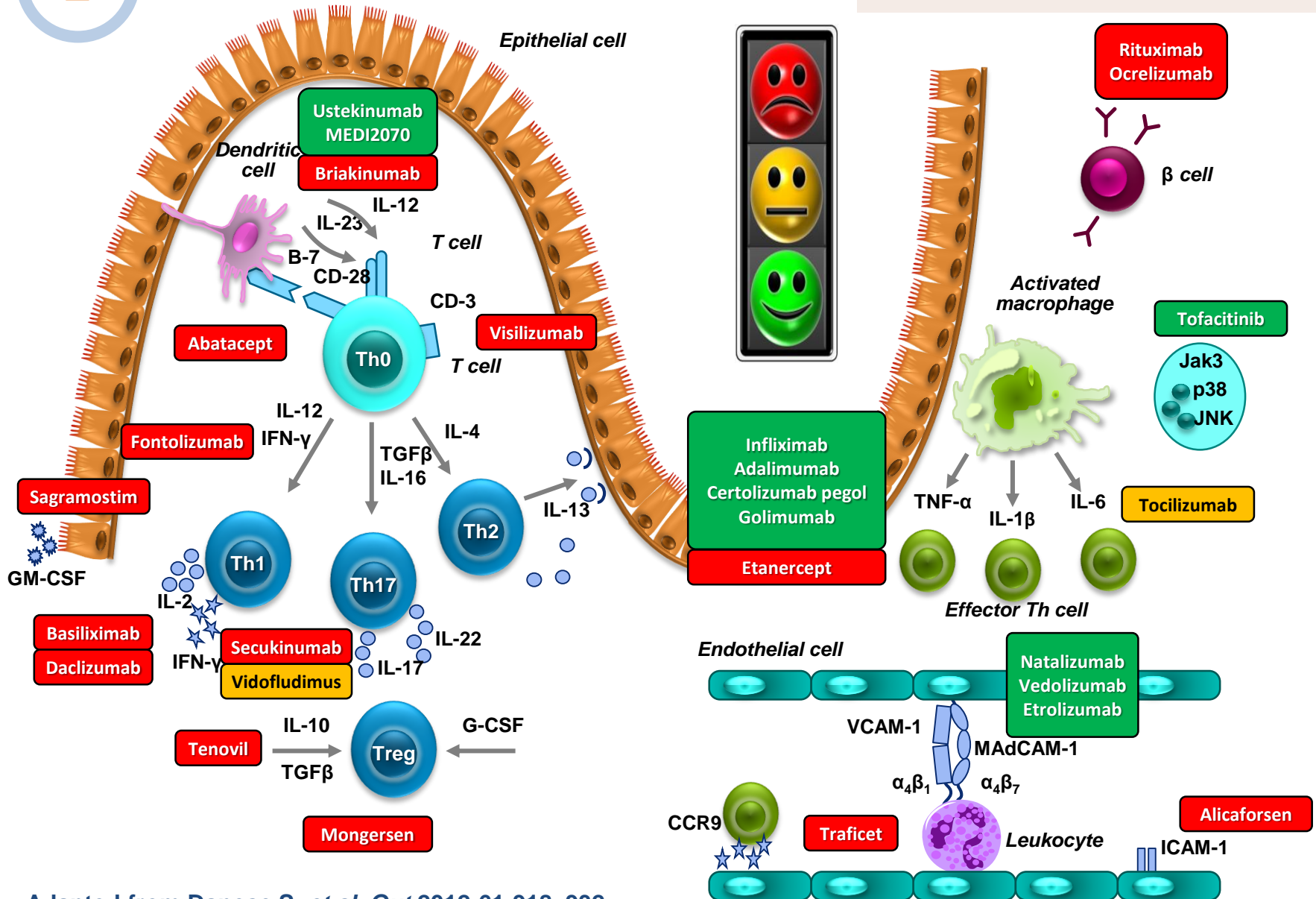
✓ VEDOLIZUMAB – inibisce interazione $\alpha 4\beta 7$ con MAdCAM-1

(Mucosal addressin cell adhesion molecule-1)

- efficacia nel medio-lungo termine
- buon profilo di sicurezza
- terapia di mantenimento?

Il miglioramento della conoscenza dei fattori che promuovono e inibiscono il processo infiammatorio associato alle IBD ha identificato nuovi bersagli terapeutici





Adapted from Danese S, et al. Gut 2012;61:918-932.

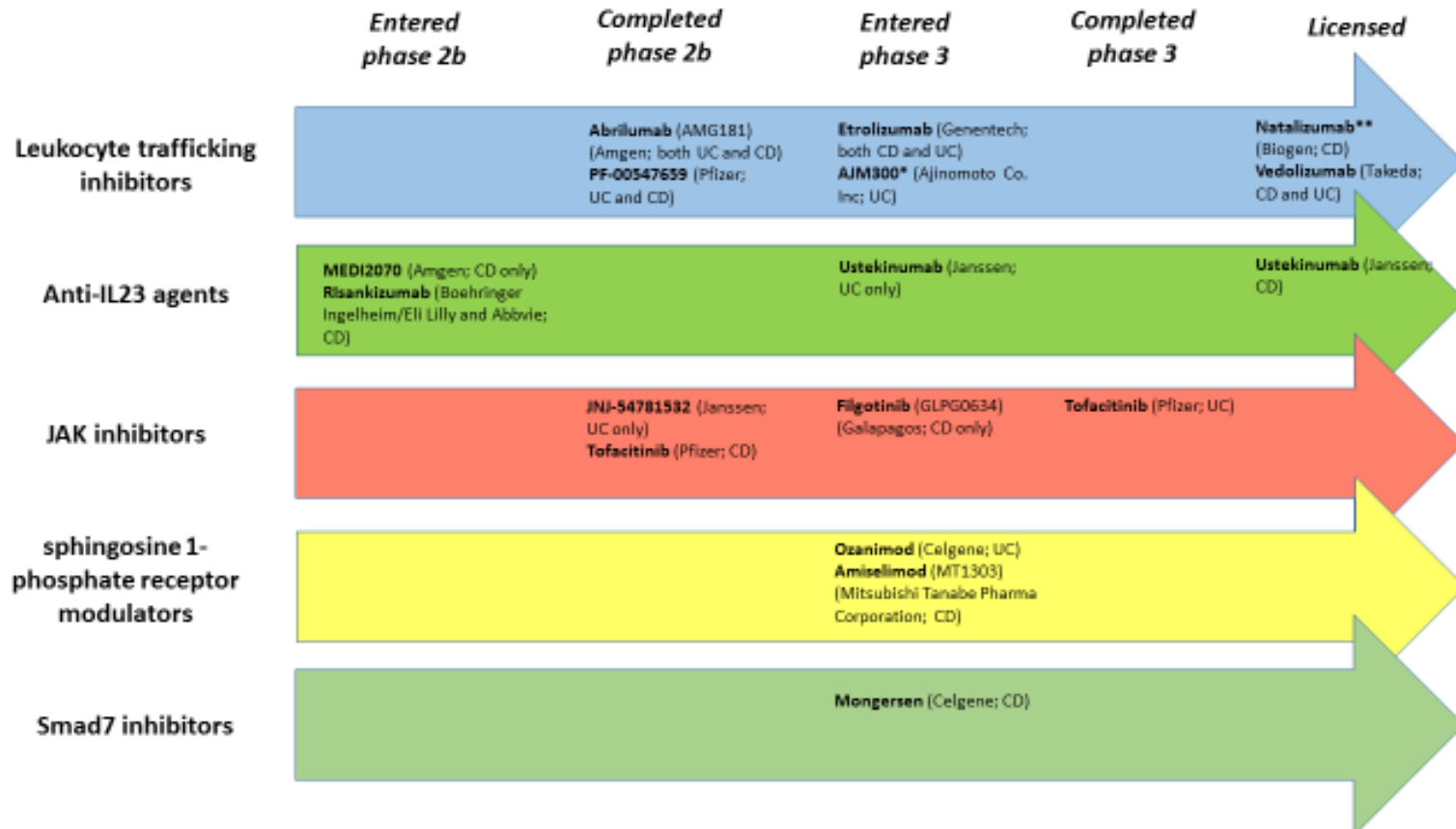
✓ FARMACI BIOLOGICI

- anti IL-12/23
- molecole anti-adesione

coming soon!

✓ PICCOLE MOLECOLE

- anti Giano-kinasi
- anti Smad7
- modulatori del recettore S1P



✓ FARMACI BIOLOGICI

- anti IL-12/23
- molecole anti-adesione

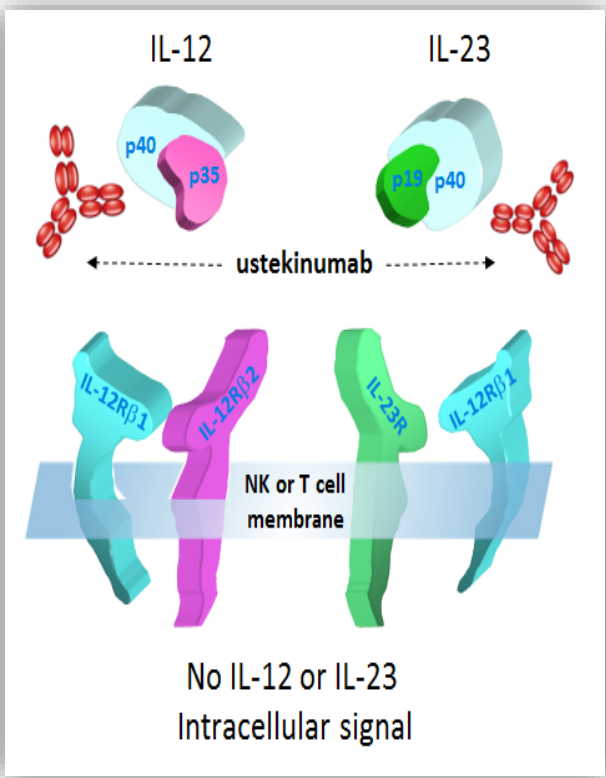
coming soon!

✓ PICCOLE MOLECOLE

- anti Giano-kinasi
- anti Smad7
- modulatori del recettore S1P

USTEKINUMAB

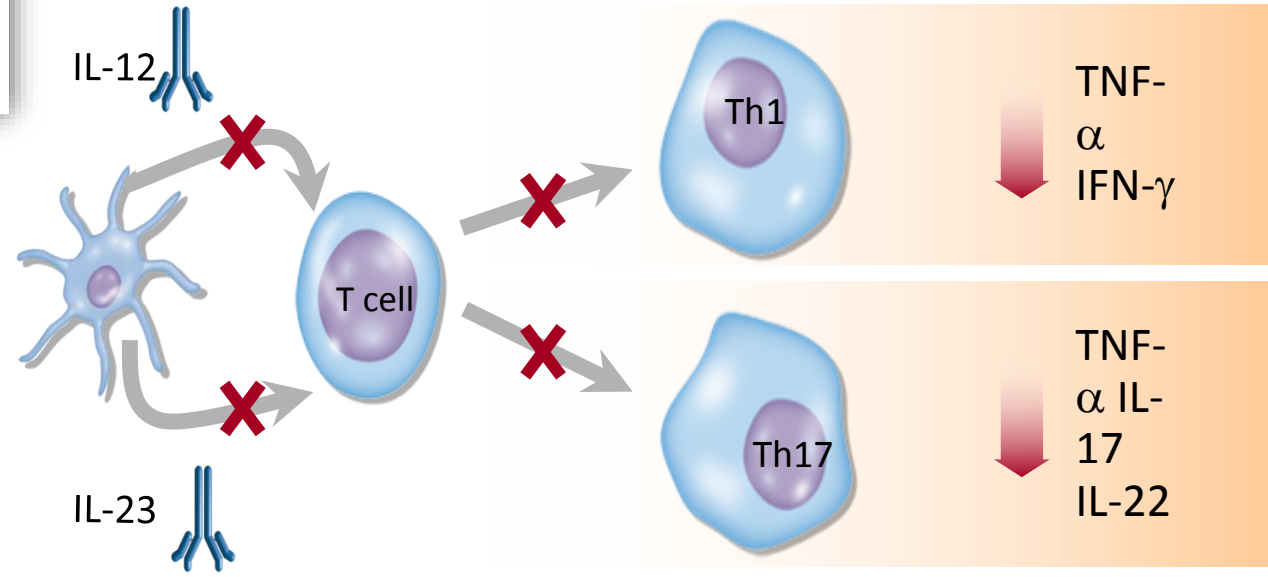
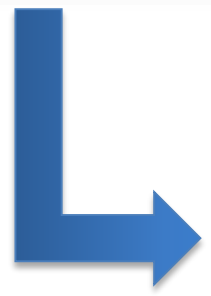
- ✓ Ab monoclonale interamente umanizzato
- ✓ lega e inattiva le IL 12/23
- ✓ diminuisce la produzione di citochine proinfiammatorie



Anticorpo monoclonale umano che si lega alla subunità p40 di IL-12 e IL-23, prevenendone il legame ai recettori cellulari

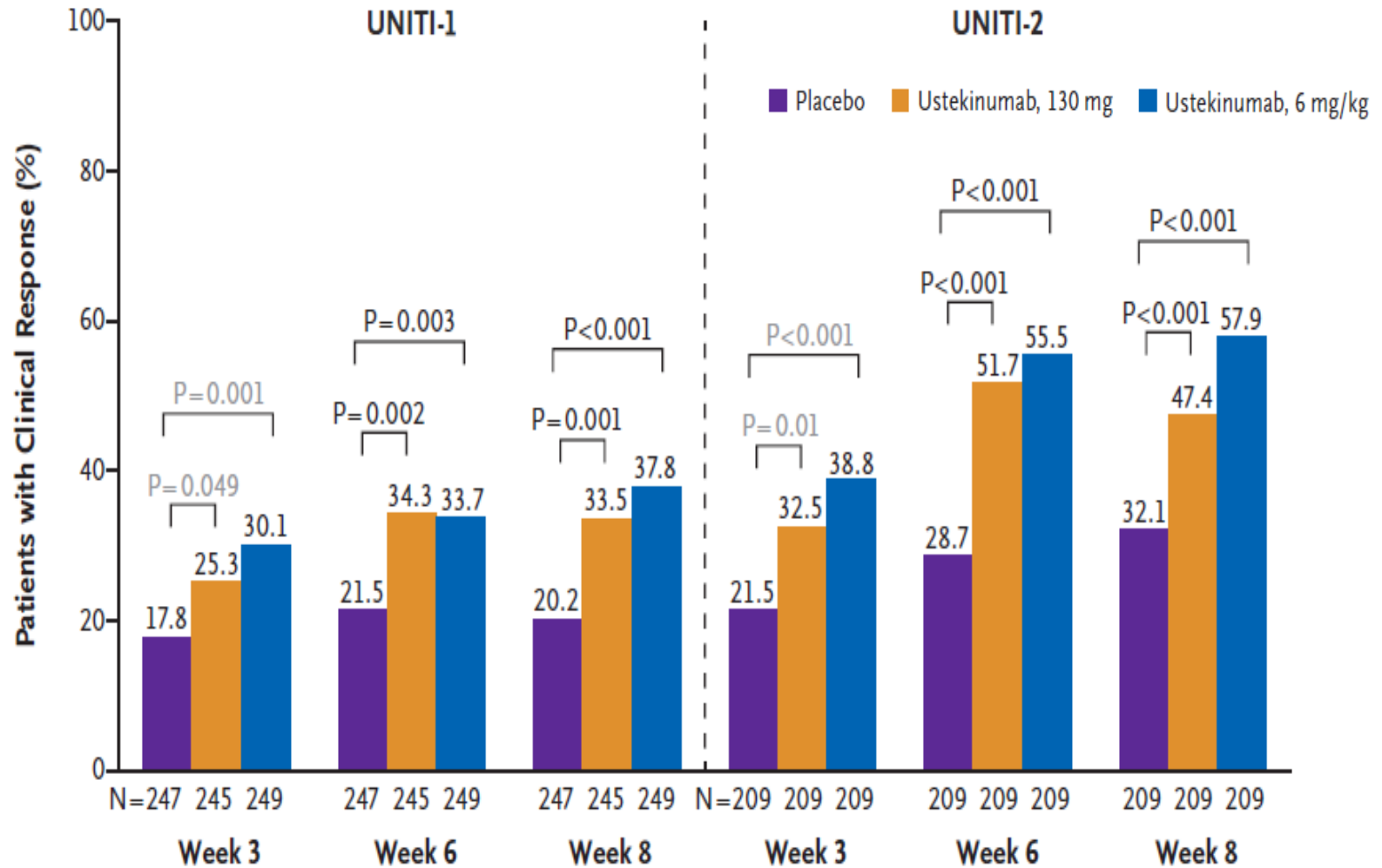
Inibizione della differenziazione e della espansione dei leucociti Th1 e Th17

Ridotta produzione di citochine pro-infiammatorie

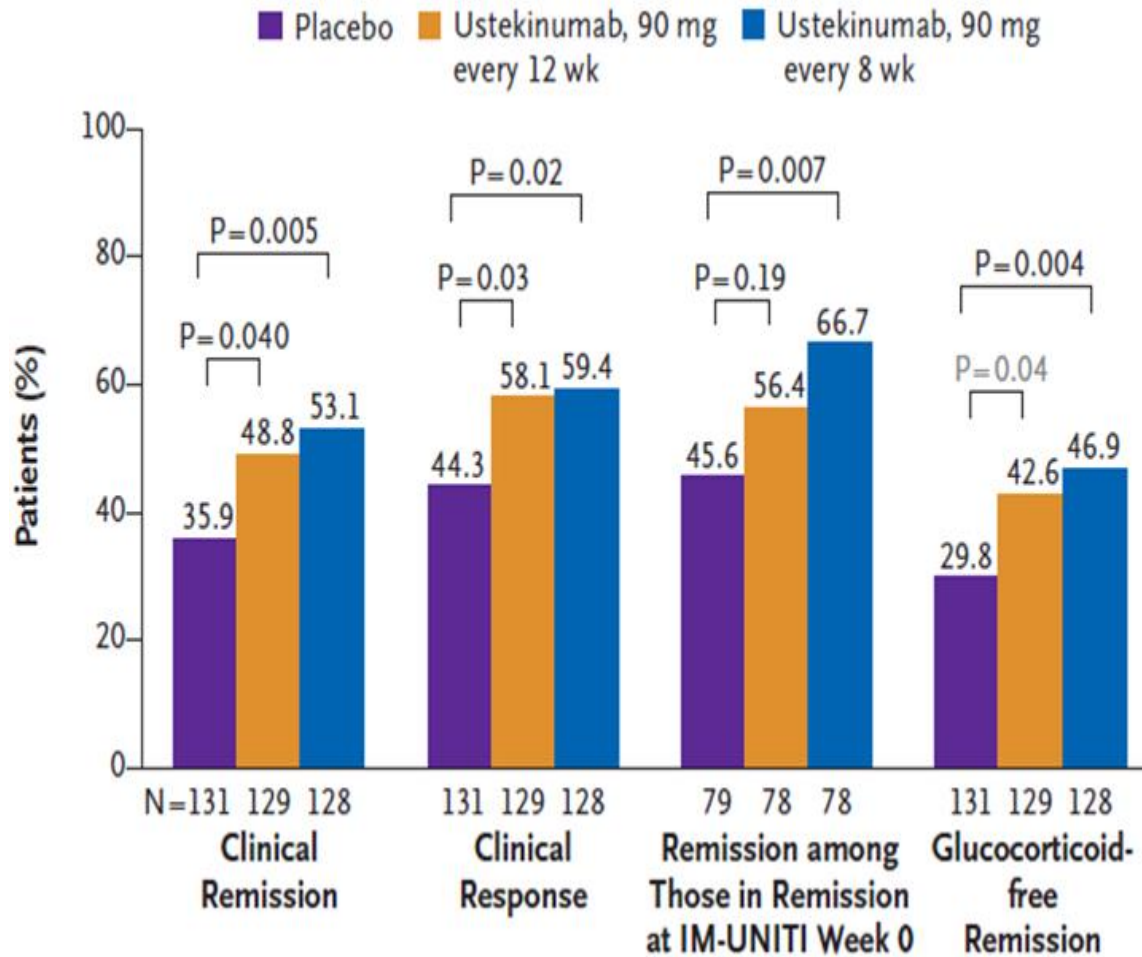


INDUZIONE: RISPOSTA CLINICA

Clinical Response



MANTENIMENTO



✓ FARMACI BIOLOGICI

- anti IL-12/23
- molecole anti-adesione

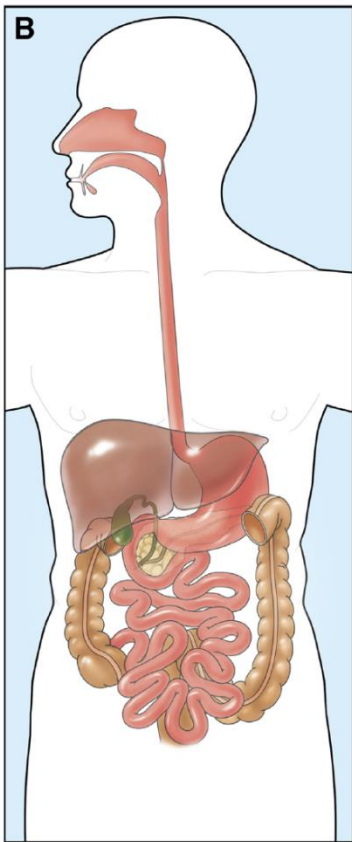
coming soon!

✓ PICCOLE MOLECOLE

- anti Giano-kinasi
- anti Smad7
- modulatori del recettore S1P

FUORIUSCITA DEI LEUCOCITI DAI VASI

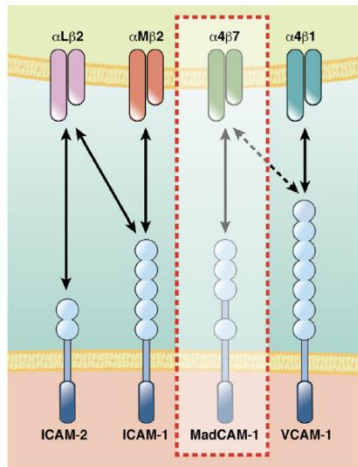
- ✓ **marginazione**: leucociti vengono spostati verso la parete del vaso
- ✓ **rotolamento**: leucociti rotolano lungo l'endotelio e vi **aderiscono** transitoriamente
- ✓ leucociti si inseriscono tra le cellule endoteliali, passano attraverso le giunzioni forzandole e guadagnano la membrana basale (**diapedesi**)
- ✓ dalla membrana basale **migrazione** nei tessuti interstiziali



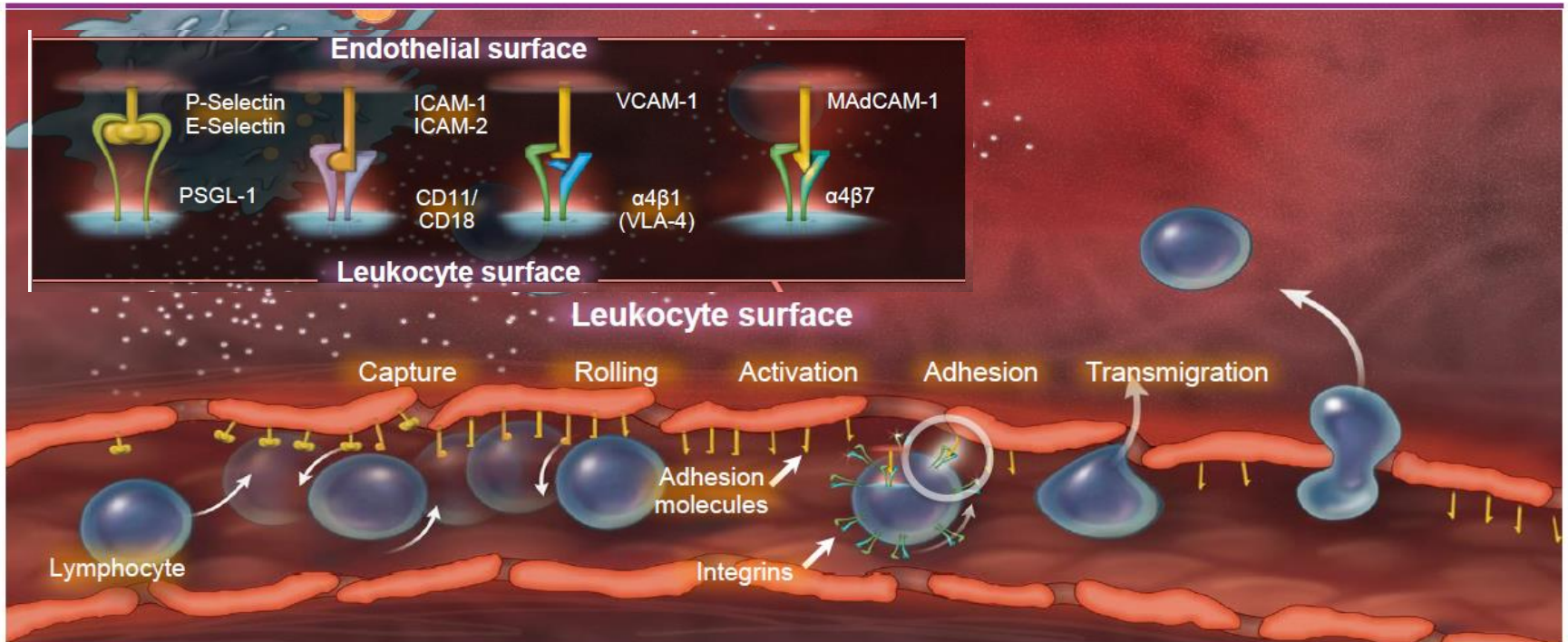
4

MOLECOLE ANTI-ADESIONE

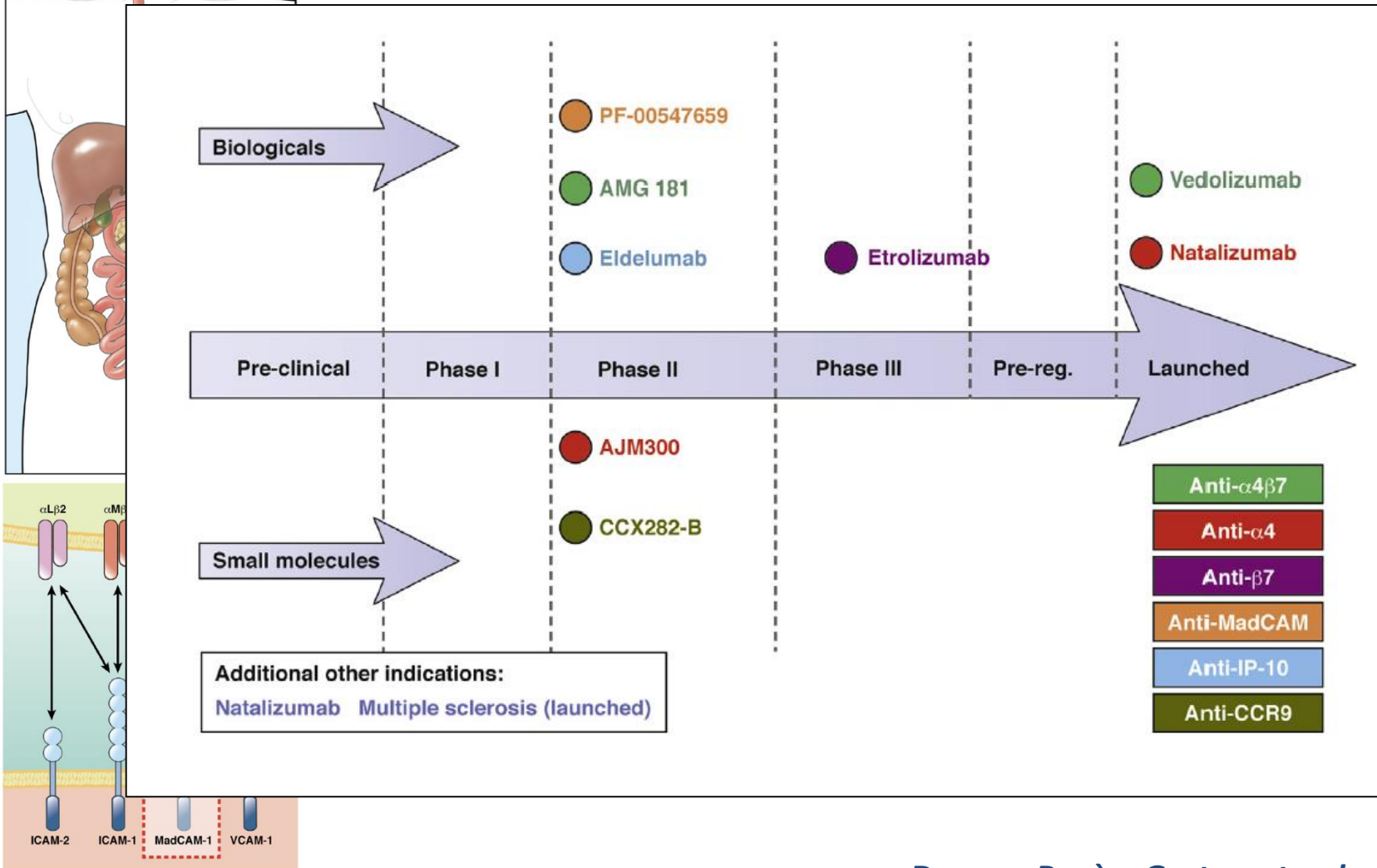
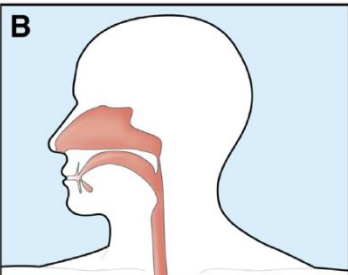
- ✓ nel processo infiammatorio vengono reclutati leucociti dal torrente circolatorio
- ✓ le molecole di adesione sono selectine, immunoglobuline, integrine e glicoproteine mucina-simili
- ✓ le molecole anti-adesione sono farmaci che impediscono questa interazione e di conseguenza la migrazione dei leucociti nella mucosa intestinale
- ✓ il sito di interazione sulla parete vascolare è la proteina MAdCAM-1



Vedolizumab, AMG 181,
etrolizumab, PF-00547659



1. Fiorino G, et al. Leukocyte traffic control: a novel therapeutic strategy for inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010;6(4):567-572.

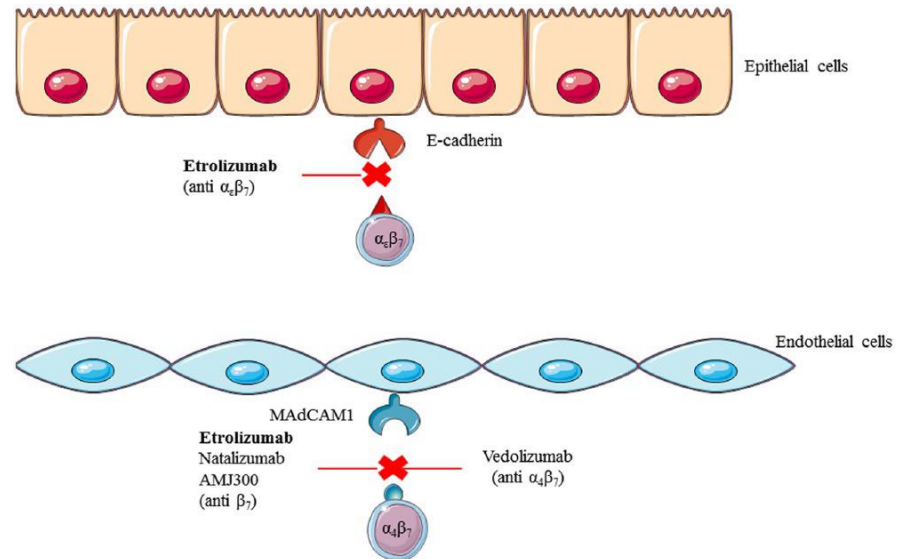


Vedolizumab, AMG 181,
etrolizumab, PF-00547659

ETROLIZUMAB

doppio meccanismo di azione

- ✓ a livello dell'EPITELIO intestinale inibisce interazione $\alpha4\beta7$ -E-caderina
- ✓ a livello dell'ENDOTELIO vascolare inibisce legame $\alpha4\beta7$ -MadCAM-1



✓ FARMACI BIOLOGICI

- anti IL-12/23
- molecole anti-adesione

coming soon!

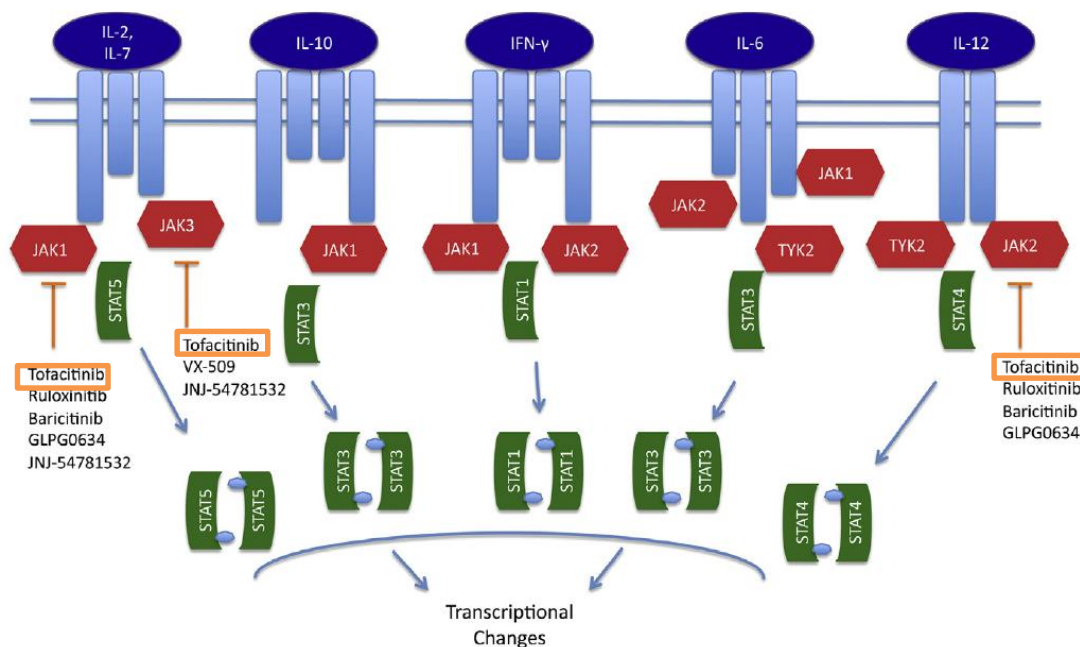
✓ PICCOLE MOLECOLE

- anti Giano-kinasi
- anti Smad7
- modulatori del recettore S1P

6

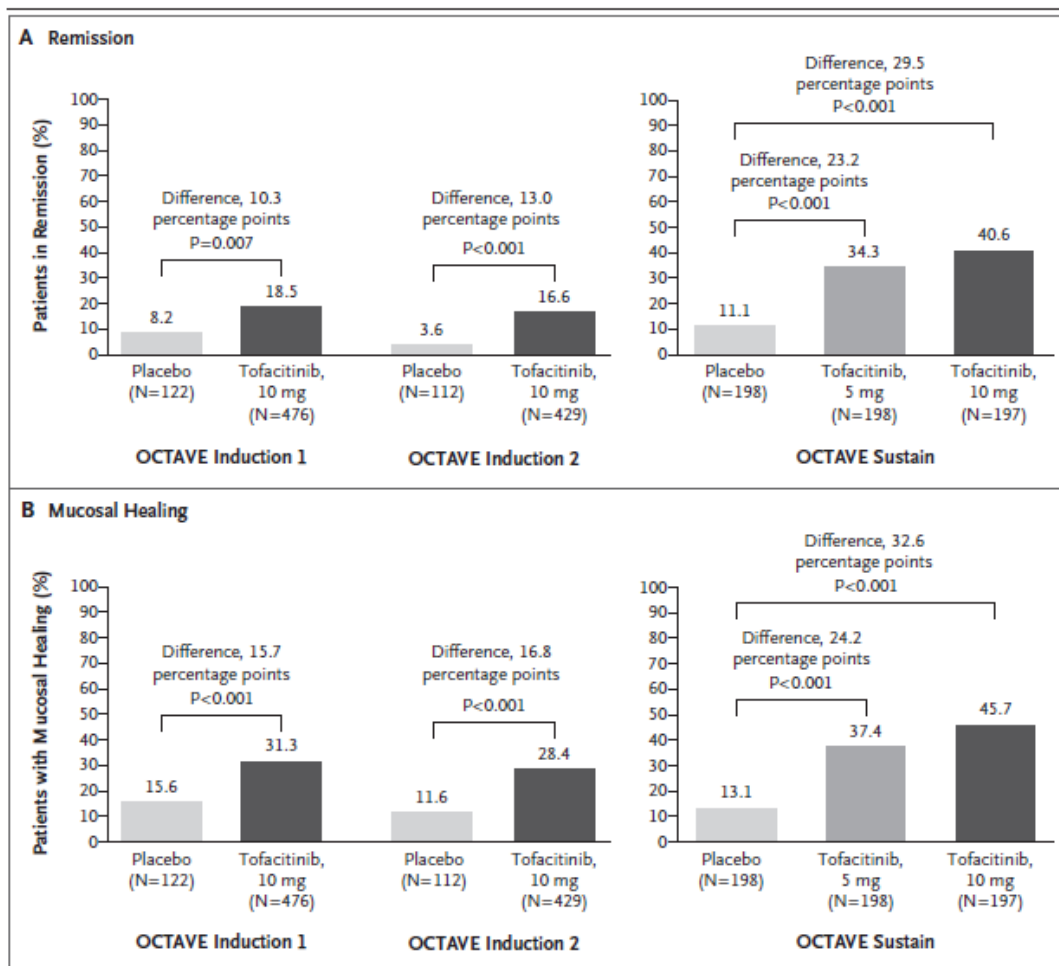
Anti-JAK (Giano-kinasi)

- ✓ JAK1, JAK2, JAK3, TYK2 sono proteine associate alla porzione intracellulare dei recettori per le citochine e gli ormoni



- ✓ favoriscono trasduzione del segnale per numerose citochine incluse quelle pro-infiammatorie coinvolte nella patogenesi delle malattie infiammatorie croniche, incluse le IBD.

TOFACITINIB



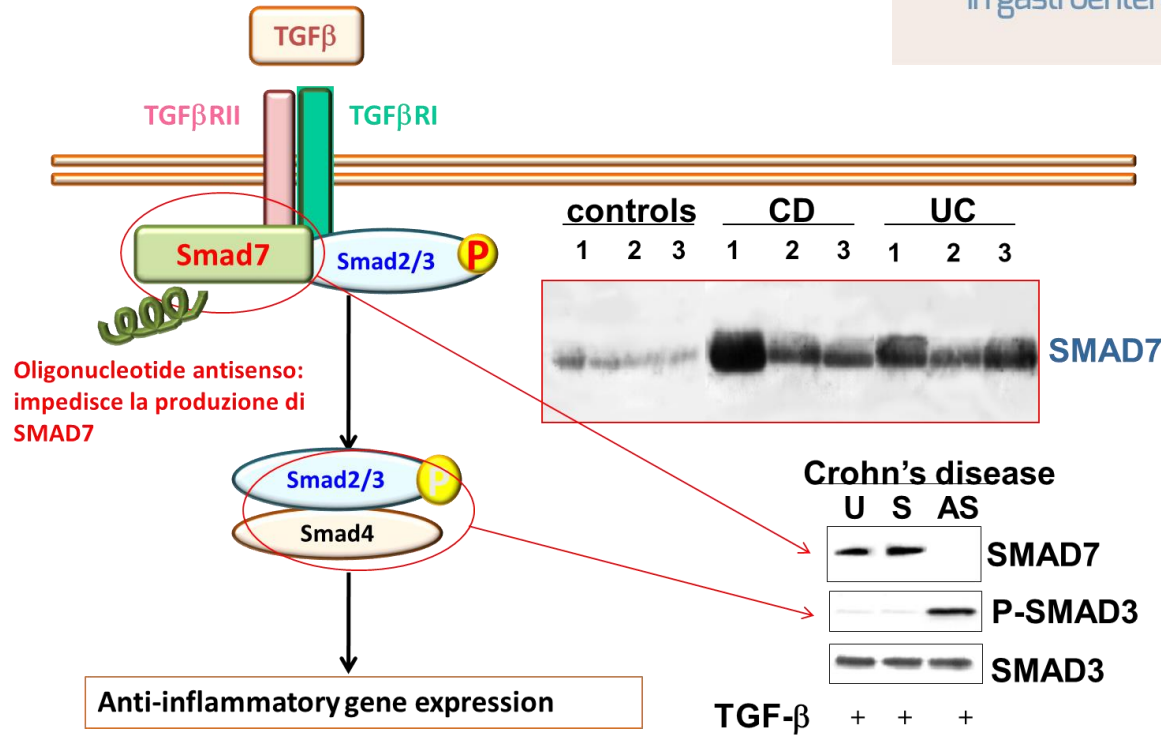
✓ FARMACI BIOLOGICI

- anti IL-12/23
- molecole anti-adesione

coming soon!

✓ PICCOLE MOLECOLE

- anti Giano-kinasi
- anti Smad7
- modulatori del recettore S1P



Monteleone et al J Clin Invest 2004; 114: 601

From Monteleone G.

- ✓ aumentata produzione SMAD-7 blocca la citochina antinfiammatoria TGFβ
- ✓ 10.2017 fallito studio fase-III

✓ FARMACI BIOLOGICI

- anti IL-12/23
- molecole anti-adesione

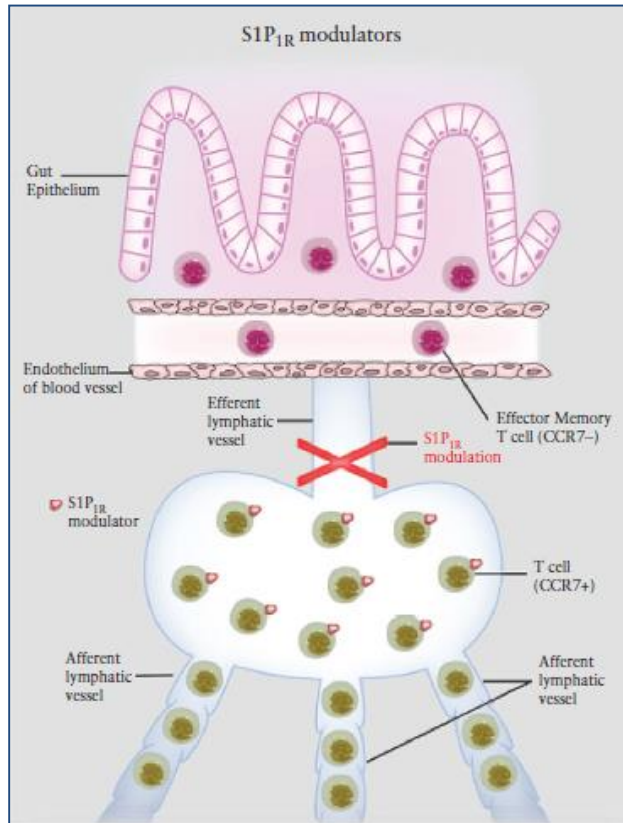
coming soon!

✓ PICCOLE MOLECOLE

- anti Giano-kinasi
- anti Smad7
- modulatori del recettore S1P

7

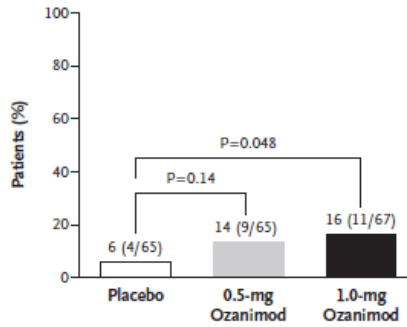
MODULATORI DI SFINGOSINA-1-FOSFATO



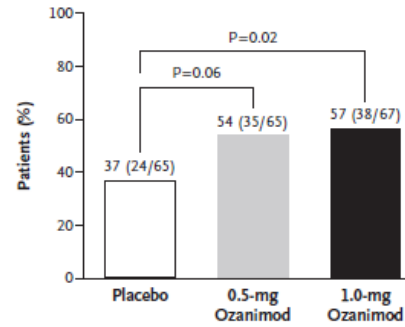
- ✓ S1P1-S1P5 sono recettori responsabili della modulazione di numerosi effetti immunologici
- ✓ hanno un ruolo cruciale nello spostamento dei linfociti
- ✓ i farmaci agonisti di S1P1 inducono la internalizzazione e la degradazione del recettore, rendendo i linfociti B e T incapaci di muoversi dagli organi linfoidi con conseguente riduzione a livello ematico

OZANIMOD

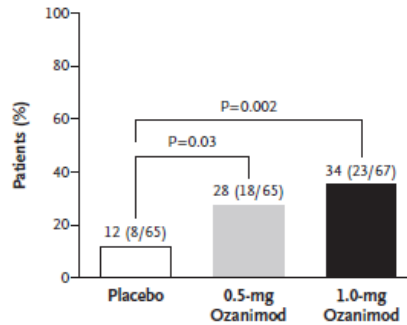
A Clinical Remission at Wk 8



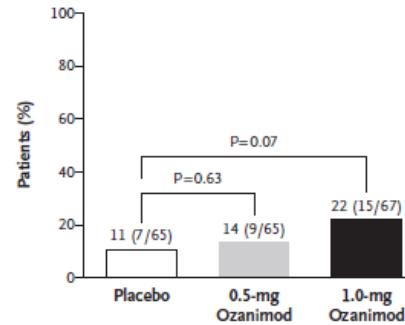
B Clinical Response at Wk 8



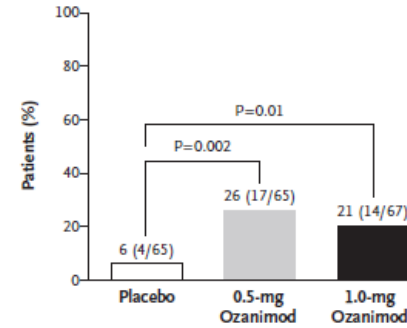
C Mucosal Healing at Wk 8



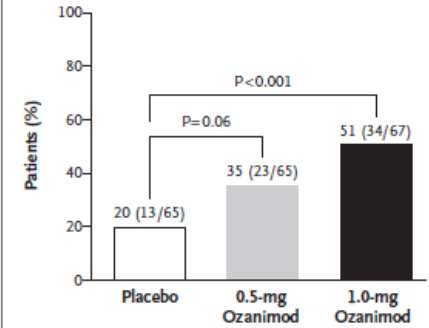
D Histologic Remission at Wk 8



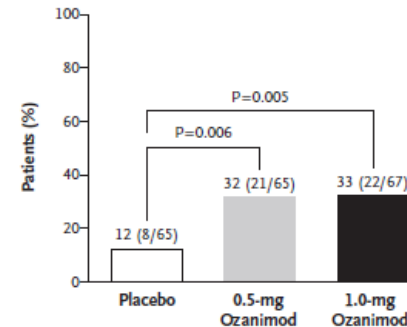
A Clinical Remission at Wk 32



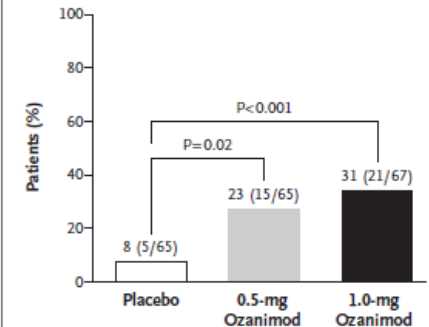
B Clinical Response at Wk 32



C Mucosal Healing at Wk 32



D Histologic Remission at Wk 32



8

RIASSUMENDO

A BREVE

- ✓ anti IL12/23 (ustekinumab) in CD
- ✓ anti-JAK (tofacitinib) in UC


FASE III

- ✓ anti IL23 (MEDI2070) in CD
- ✓ anti IL23 (risankizumab) in CD
- ✓ anti- β 7 (etrolizumab) in UC
- ✓ anti MAdCAM-1 in UC
- ✓ S1P modulator (ozanimod) in UC
- ✓ anti-JAK (filgotinib) in CD e UC

MICROBIOTA e dintorni

- ✓ pazienti con IBD hanno un microbiota differente rispetto ad individui sani
- ✓ rimane incerto se la **DISBIOSI** è la causa o la conseguenza dell'inflammazione

Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease

Alexa R. Weingarden and Byron P. Vaughn 

GUT MICROBES
2017, VOL. 8, NO. 3, 238–252

- ✓ **manipolare/modificare il microbiota intestinale potrebbe rappresentare un target terapeutico**
- ✓ **il trapianto fecale di microbiota (FMT) è una terapia già in uso nelle infezioni da *C. difficile***

- ✓ **antibiotici (migliorano? peggiorano?)**
- ✓ **probiotici**

- ✓ **FMT (quantità di microbiota e durata nel tempo)**
- ✓ **> dati in CU (Crohn? pouchiti?)**
- ✓ **safety / efficacy**

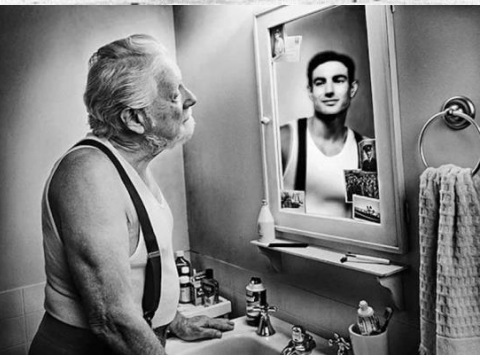
Fecal Transplant in Inflammatory Bowel Disease

Alexander S. Browne, MD, Colleen R. Kelly, MD*
 Gastroenterol Clin N Am 46 (2017) 825–837

Table 1
 Summary of 3 randomized controlled trials of fecal microbiota transplant in ulcerative colitis

Study	Mechanism of FMT	Frequency of FMT	Stool Source	FMT Preparation	Placebo Type	Bowel Lavage Before FMT	Medications Allowed During Study	Primary End Point Achieved
Moayyedi et al, ⁴⁰ 2015	Retention enema	Once per week for 6 wk	6 Healthy donors (volunteer)	50 g of donor stool with 300 mL of commercial bottled drinking water	Water	No	Glucocorticoids Mesalamine Immunomodulators Anti-TNFs ^a	Yes
Rossen et al, ⁴¹ 2015	Nasoduodenal infusion	Two infusions 3 wk apart	15 healthy donors (patient directed or volunteer)	120 g of donor stool with 500 mL of normal saline	Autologous stool	Yes	Glucocorticoids Mesalamine Immunomodulators ^b	No
Paramsothy et al, ⁴² 2017	Colonoscopy, then enema	5 d/wk for 8 wk	Mixture of stool from 3–7 healthy donors organized into stool donor batches	37.5 g of stool with isotonic saline and then filtered to make a 150-mL infusion	Isotonic saline with brown food color and stool odor	Yes	Glucocorticoids Mesalamine Immunomodulators ^c	Yes

10



*Il pensiero immobile è
l'anticipazione del
fallimento... accertati di
essere sempre ricettivo
alle nuove idee.*

George W. Crane

Grazie



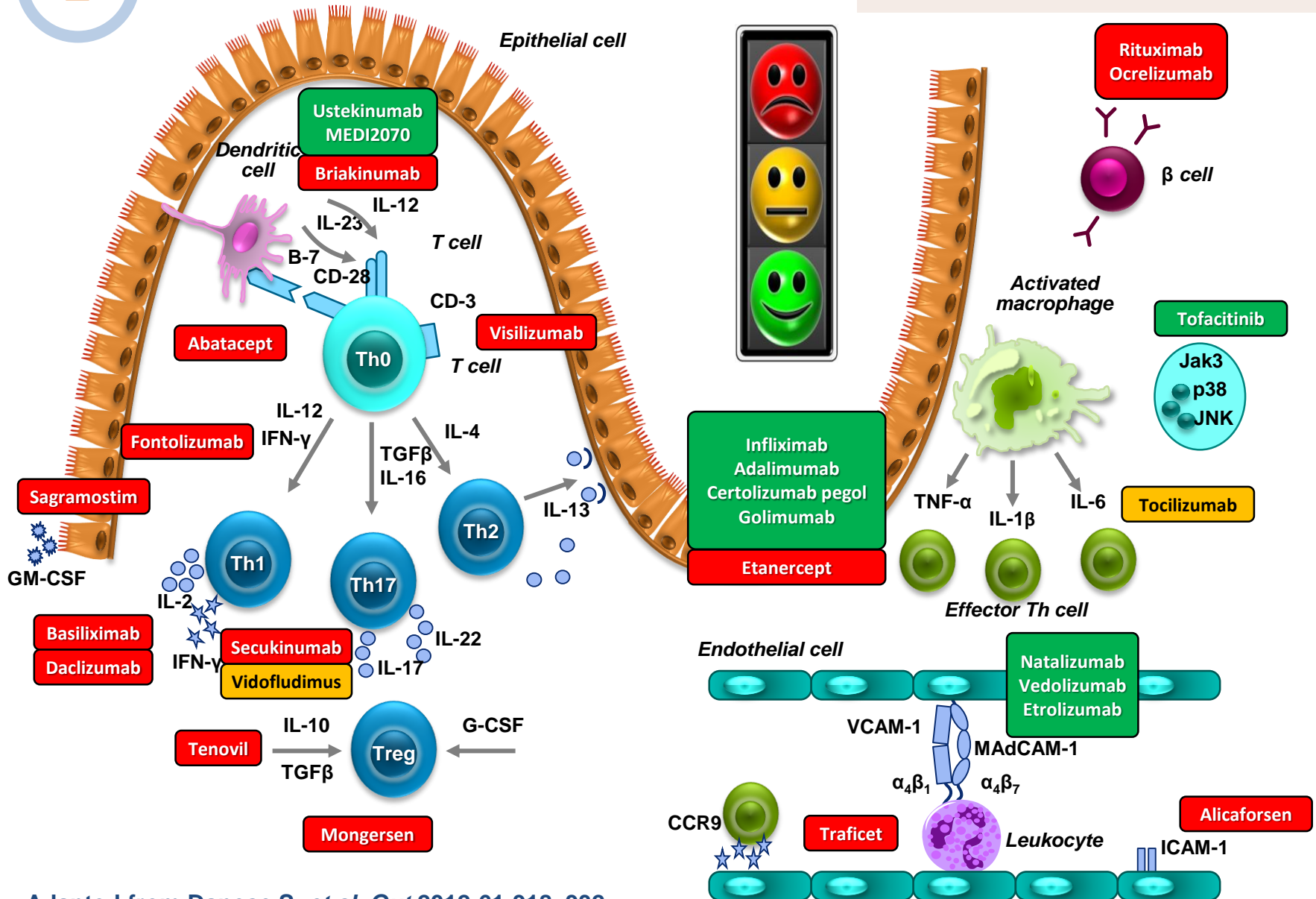
Lancet 2017; 389: 2304-16

Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial

Kristin K Jørgensen, Inge C Olsen*, Guro L Goll*, Merete Lorentzen*, Nils Bolstad, Espen A Haavardsholm, Knut E A Lundin, Cato Mørkt, Jørgen Jahnsent, Tore K Kvient, on behalf of the NOR-SWITCH study group*

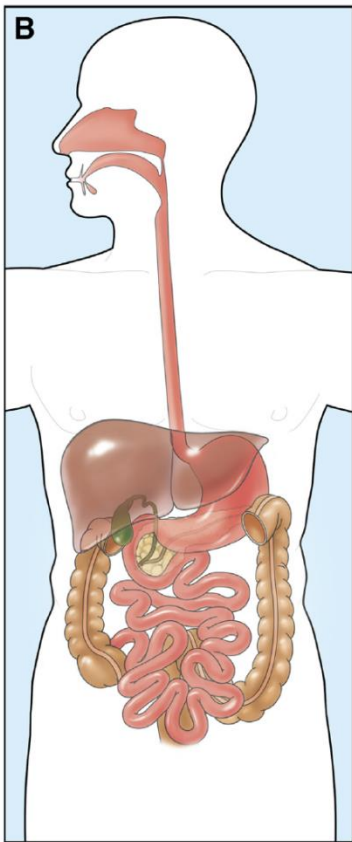
NOR-SWITCH	ORIGINATOR	BIOSIMILARE
PEGGIORAMENTO CLINICO	26%	30%
EVENTI AVVERSI SERI	10%	9%
EVENTI AVVERSI INTERRUZIONE TP	4%	3%
EVENTI AVVERSI TOTALI	70%	68%

farmaci biosimilari **NON** sono inferiori ai farmaci biologici originator



USTEKINUMAB

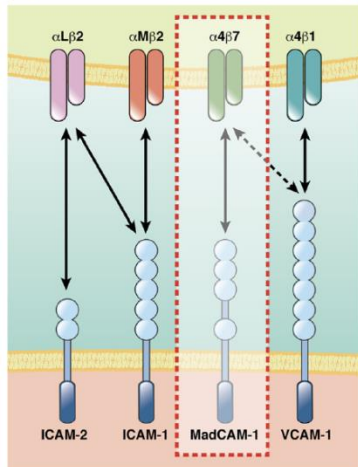
- ✓ Ab monoclonale interamente umanizzato
- ✓ lega e inattiva le IL 12/23
- ✓ diminuisce la produzione di citochine proinfiammatorie



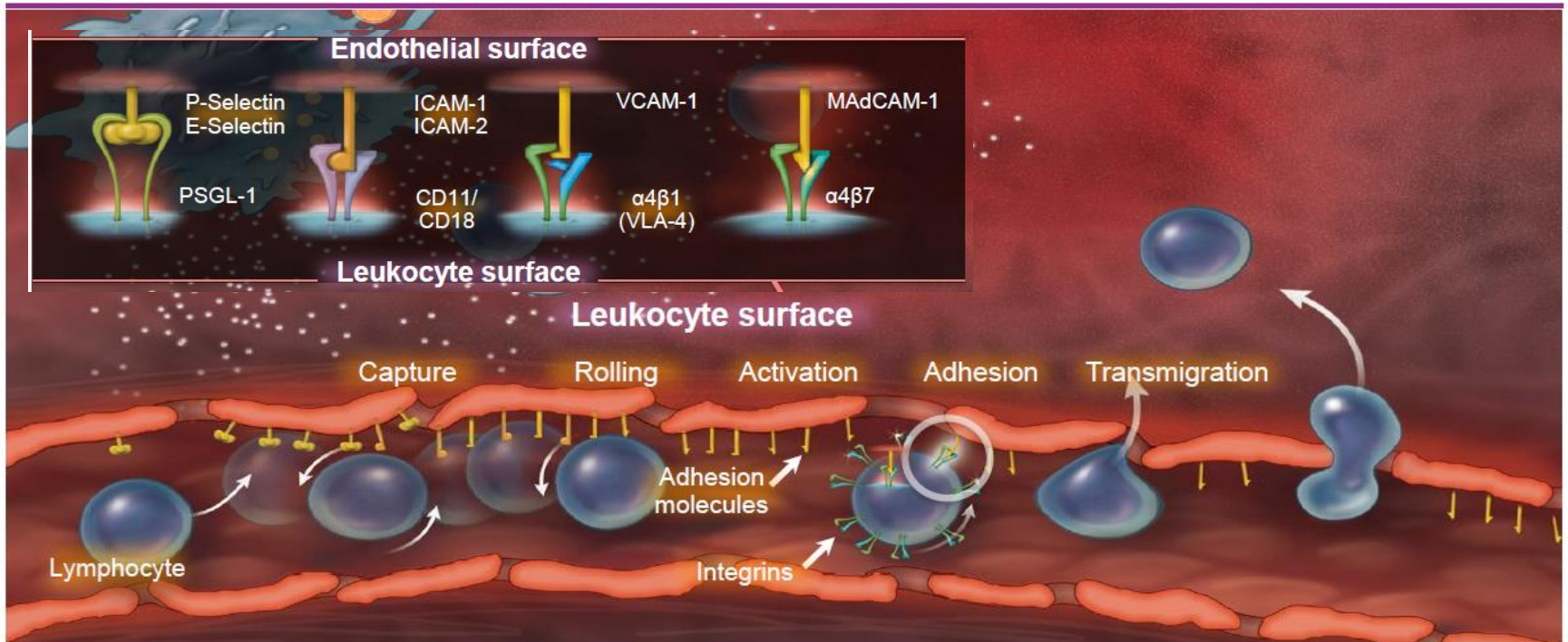
4

MOLECOLE ANTI-ADESIONE

- ✓ nel processo infiammatorio vengono reclutati leucociti dal torrente circolatorio
- ✓ le molecole di adesione sono selectine, immunoglobuline, integrine e glicoproteine mucina-simili
- ✓ le molecole anti-adesione sono farmaci che impediscono questa interazione e di conseguenza la migrazione dei leucociti nella mucosa intestinale
- ✓ il sito di interazione sulla parete vascolare è la proteina MAdCAM-1



Vedolizumab, AMG 181,
etrolizumab, PF-00547659

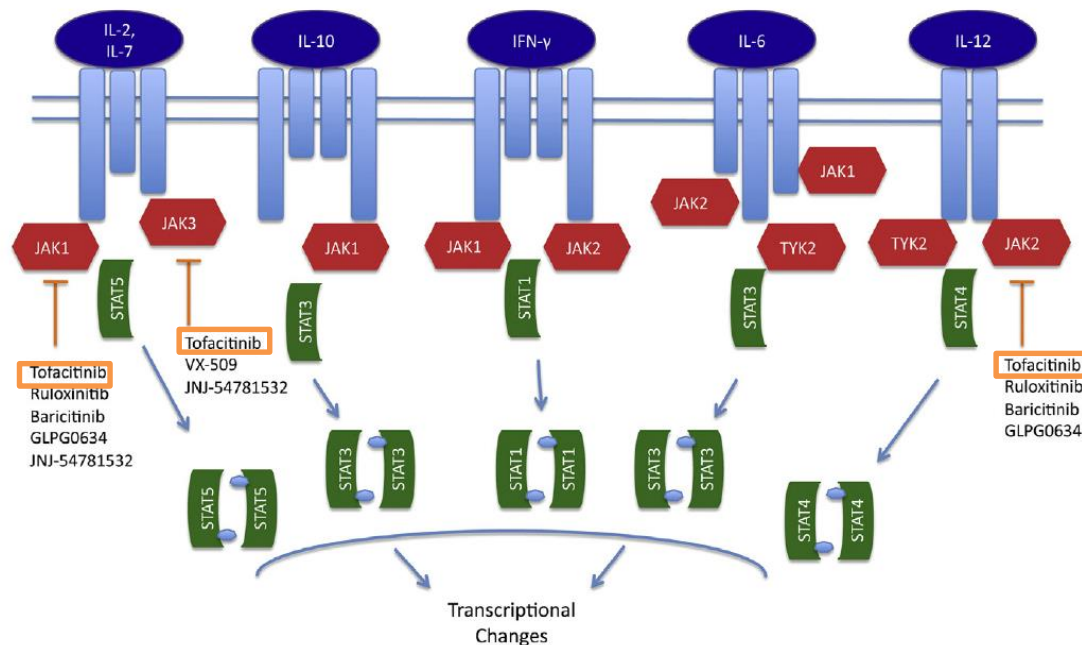


1. Fiorino G, et al. Leukocyte traffic control: a novel therapeutic strategy for inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010;6(4):567-572.

6

Anti-JAK (Giano-kinasi)

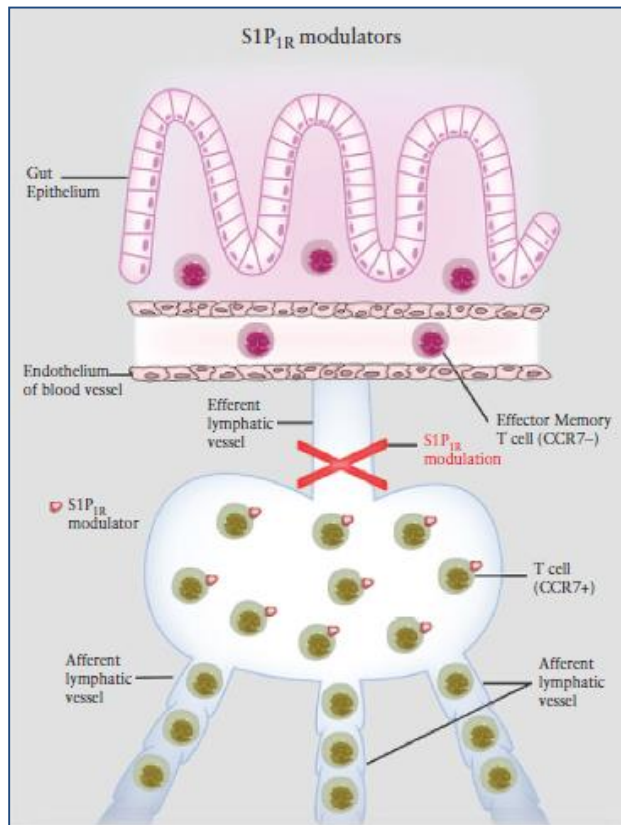
- ✓ JAK1, JAK2, JAK3, TYK2 sono proteine associate alla porzione intracellulare dei recettori per le citochine e gli ormoni



- ✓ favoriscono trasduzione del segnale per numerose citochine incluse quelle pro-infiammatorie coinvolte nella patogenesi delle malattie infiammatorie croniche, incluse le IBD.

7

MODULATORI DI SFINGOSINA-1-FOSFATO



- ✓ S1P1-S1P5 sono recettori responsabili della modulazione di numerosi effetti immunologici
- ✓ hanno un ruolo cruciale nello spostamento dei linfociti
- ✓ i farmaci agonisti di S1P1 inducono la internalizzazione e la degradazione del recettore, rendendo i linfociti B e T incapaci di muoversi dagli organi linfoidi con conseguente riduzione a livello ematico

8

RIASSUMENDO


A BREVE

- ✓ anti IL12/23 (ustekinumab) in CD
- ✓ anti-JAK (tofacitinib) in UC

FASE III

- ✓ anti IL23 (MEDI2070) in CD
- ✓ anti IL23 (risankizumab) in CD
- ✓ anti- β 7 (etrolizumab) in UC
- ✓ anti MAdCAM-1 in UC
- ✓ S1P modulator (ozanimod) in UC
- ✓ anti-JAK (filgotinib) in CD e UC

Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease

Alexa R. Weingarden and Byron P. Vaughn 

GUT MICROBES
2017, VOL. 8, NO. 3, 238–252

- ✓ **manipolare/modificare il microbiota intestinale potrebbe rappresentare un target terapeutico**
- ✓ **il trapianto fecale di microbiota (FMT) è una terapia già in uso nelle infezioni da *C. difficile***
- ✓ **antibiotici (migliorano? peggiorano?)**
- ✓ **probiotici**
- ✓ **FMT (quantità di microbiota e durata nel tempo)**
- ✓ **> dati in CU (Crohn? pouchiti?)**
- ✓ **safety / efficacy**



*Il pensiero immobile è
l'anticipazione del
fallimento... accertati di
essere sempre ricettivo
alle nuove idee.*

George W. Crane