



**Corso Regionale
Gastrocare 2016
Ferrara 23 settembre 2016
Imbarcadero Castello Estense**

Drssa Renata D'Incà
Gastroenterologia
Azienda Ospedaliera di Padova

Il percorso della terapia nelle IBD

Dal miglioramento dei sintomi del paziente

Mesalazina, Steroidi

Al mantenimento della remissione clinica

Mesalazina Azatioprina

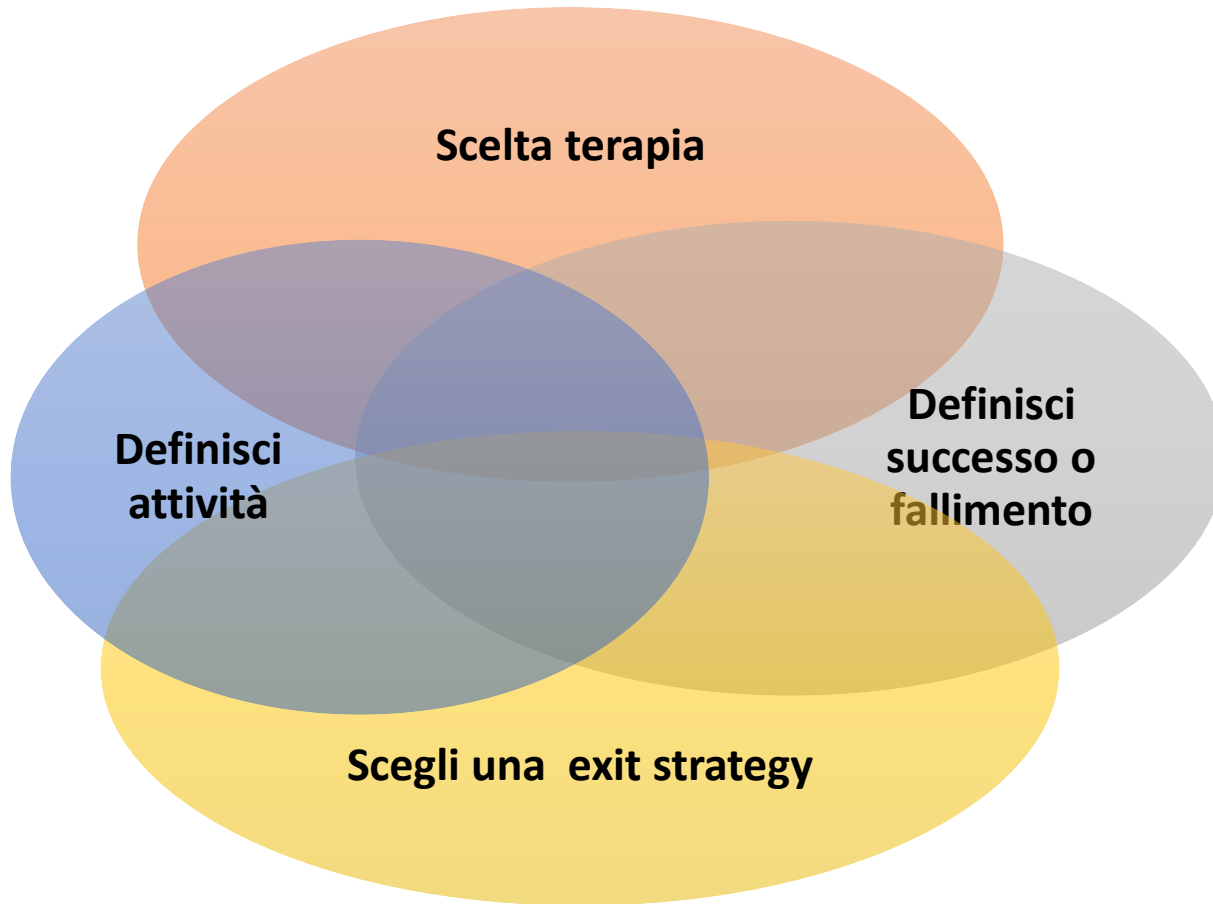
Obiettiva remissione della infiammazione intestinale Prevenzione delle complicanze a lungo termine

(chirurgia, infezioni, neoplasie)

Farmaci biologici



Mappa di orientamento



Allegato B al Decreto n. 329 del 22.12.2015
Linee di Indirizzo per l'impiego dei farmaci biologici impiegati in area
Gastroenterologica nella Regione del Veneto
(aggiornamento a ottobre 2015)

Area gastroenterologica:

► Vengono individuati i seguenti parametri di ingresso in trattamento con farmaco biologico:

1. Morbo di Crohn Una tra le seguenti situazioni: steroido dipendenza, steroido resistenza, intolleranza e/o controindicazione ad altri immunosoppressori e/o mancata risposta, presenza di fistole, manifestazioni extraintestinali.

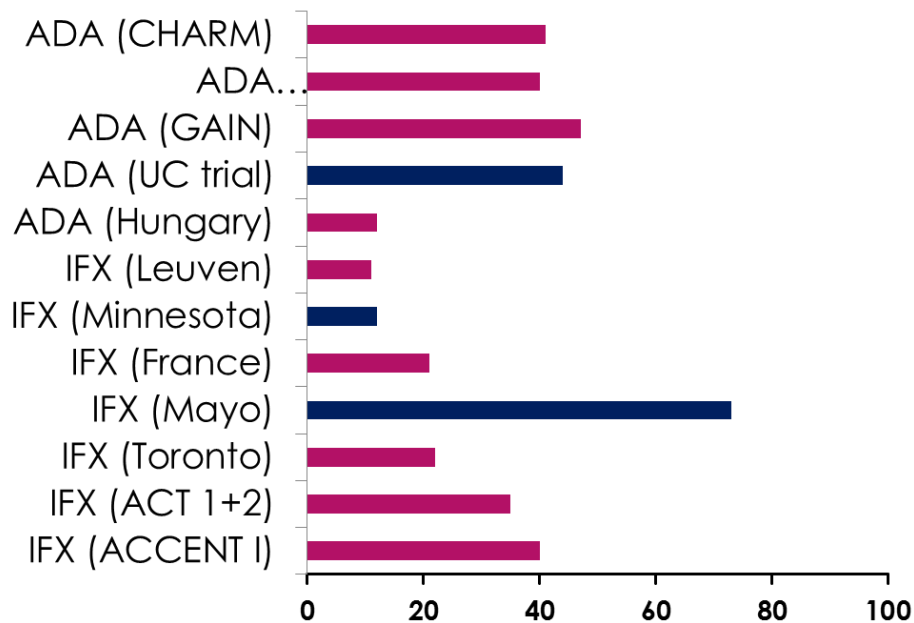
2. Colite ulcerosa Una tra le seguenti situazioni: steroido dipendenza, steroido resistenza, intolleranza e/o controindicazione ad altri immunosoppressori e/o mancata risposta, manifestazioni extraintestinali.

Appropriatezza

- Appropriatezza prescrittiva: la capacità del medico di prescrivere una terapia in maniera appropriata
- Appropriatezza organizzativa: la capacità dell'organizzazione sanitaria di erogare l'assistenza nel "posto giusto" ed al momento giusto e impegnando i "professionisti giusti" in relazione ai reali bisogni di salute del paziente e tenendo conto dei costi necessari.

Ottimizzare l'uso dei biologici nei pazienti con IBD

Primary non response



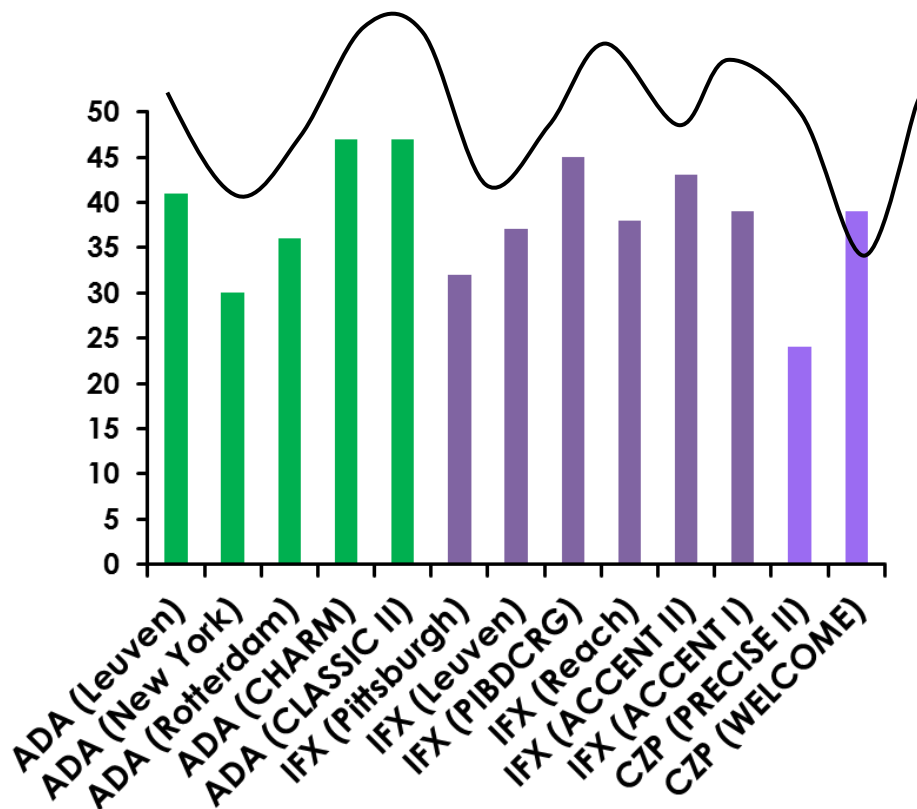
20-40% dei pazienti nei trial, clinici
10-20% dei pazienti nella pratica clinica

Predittori

- Lunga durata di malattia o piccolo intestino
- Fumo
- Complicanze
- pANCA + nella colite ulcerosa
- PCR normale

Ottimizzare l'uso dei biologici nei pazienti con IBD

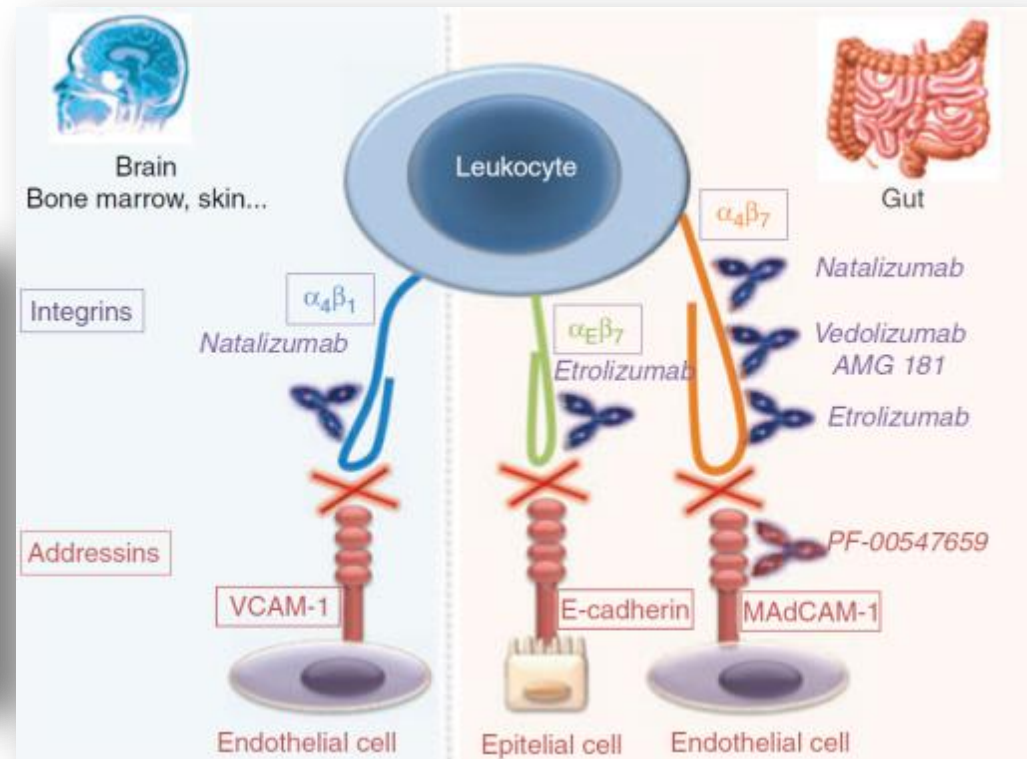
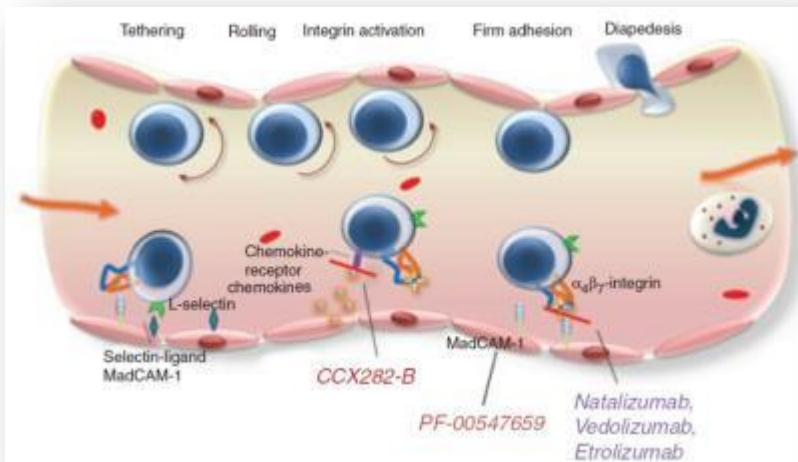
Perdita di risposta



Infliximab
13% per paziente per anno

Adalimumab
20% per paziente per anno

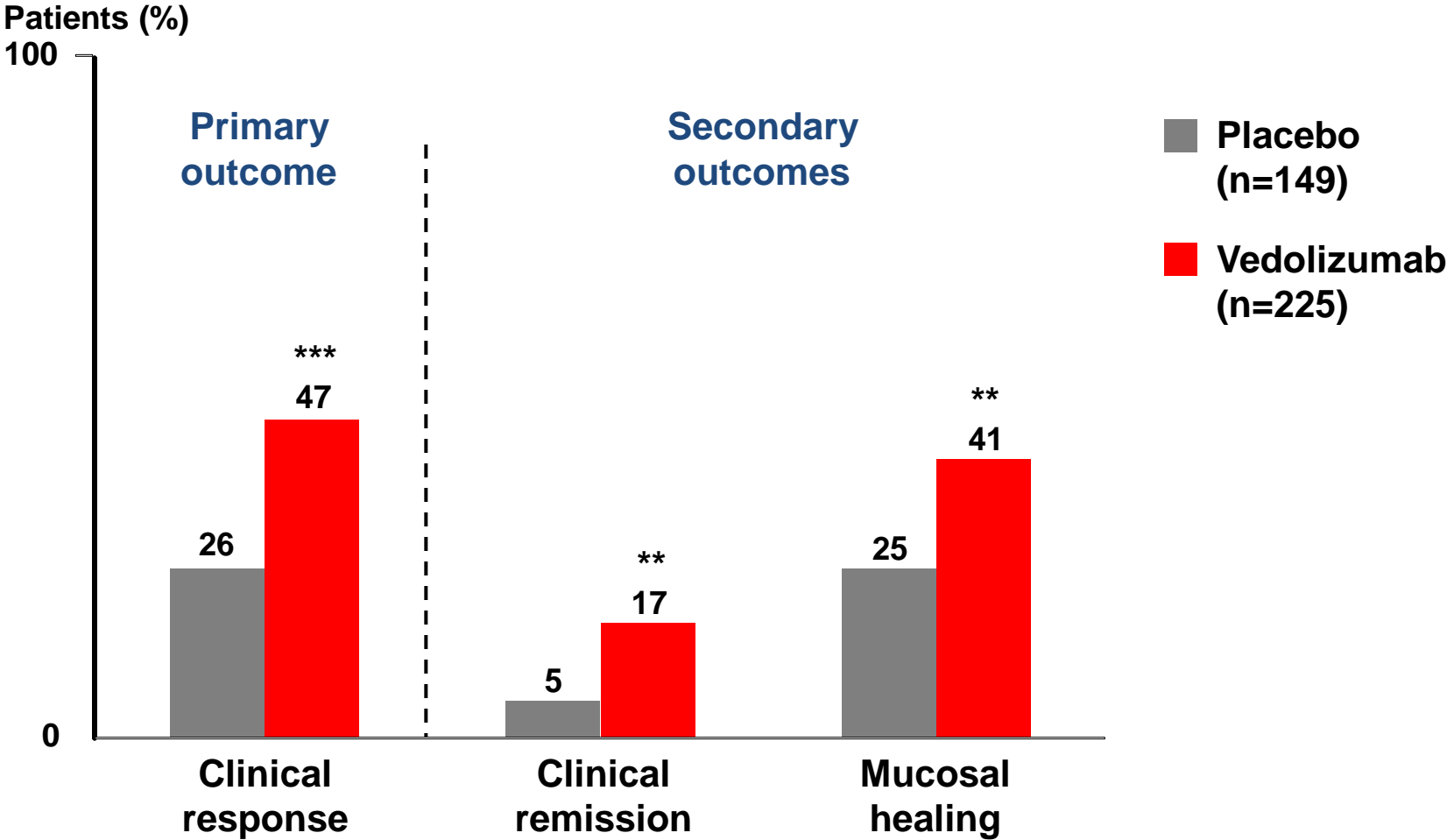
Anti-integrine



GEMINI I:

Vedolizumab in UC Efficacy at Week 6

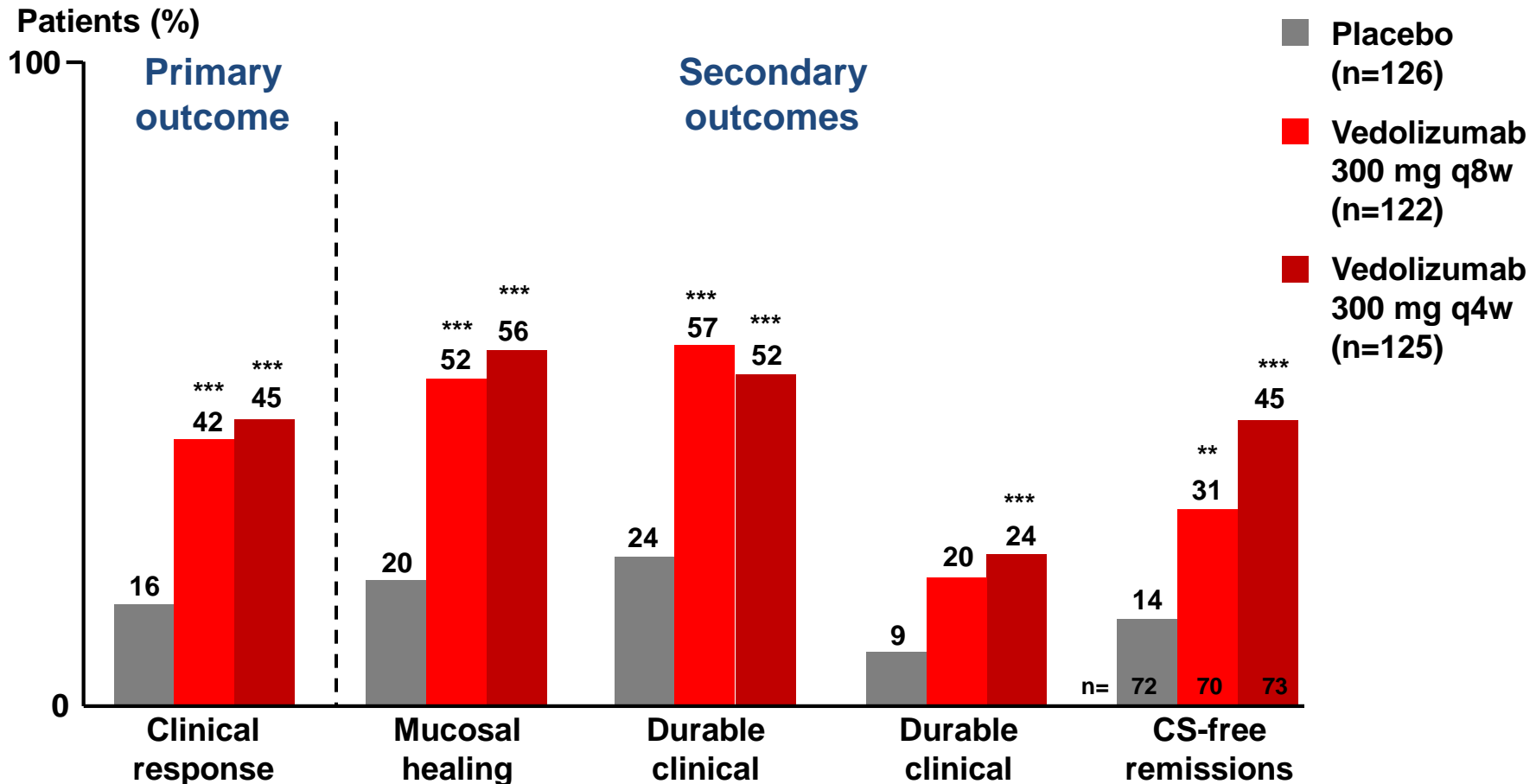
• Feagan et al, N Engl J Med 2013; 369: 699–710



**p=0.001
***p<0.001

GEMINI I: Vedolizumab in UC, maintenance phase: Outcomes at week 52

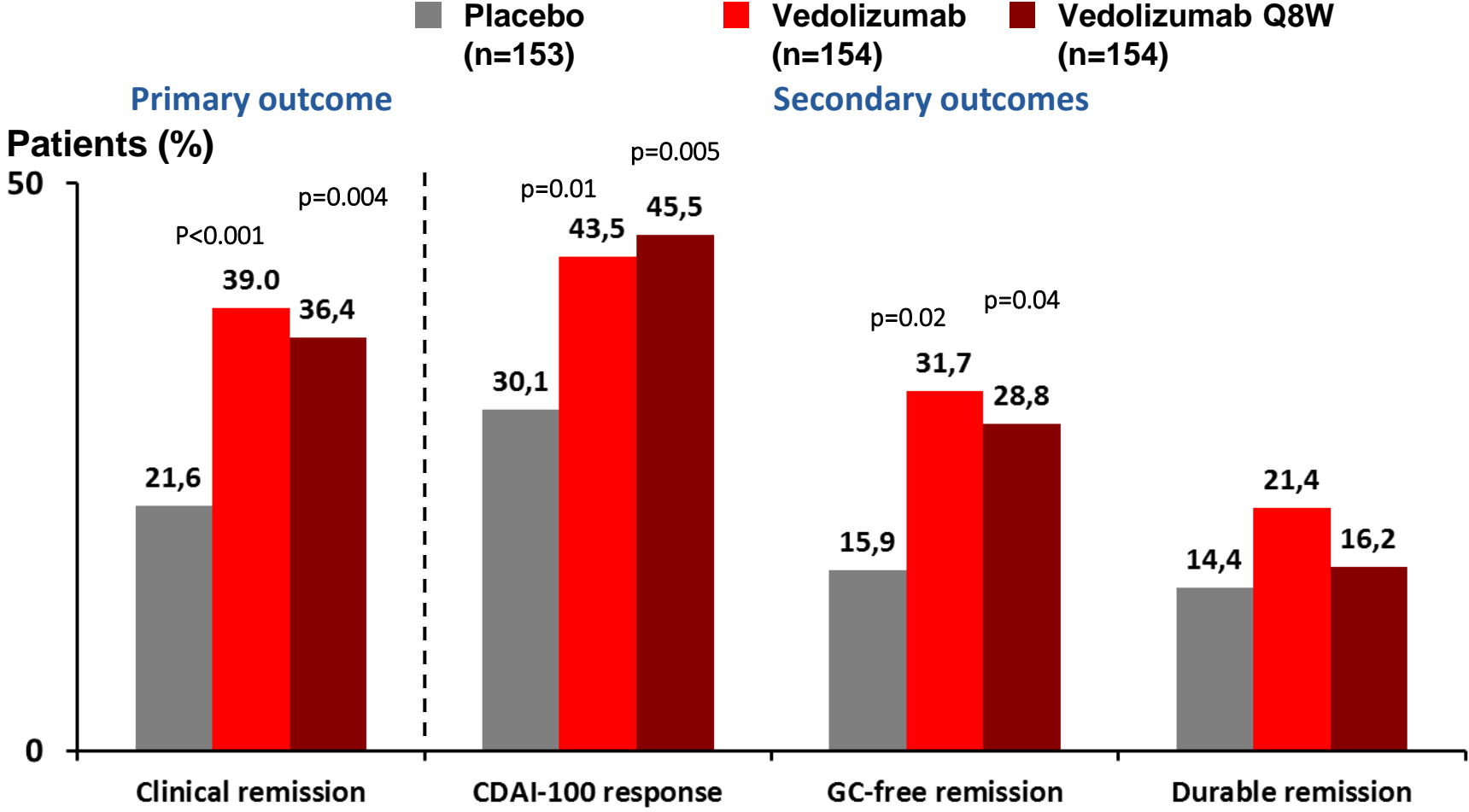
• Feagan et al, N Engl J Med 2013; 369: 699–710



**p<0.01
***p<0.001 week 6 and 52
†Week 6 and 52

GEMINI II: Vedolizumab in CD

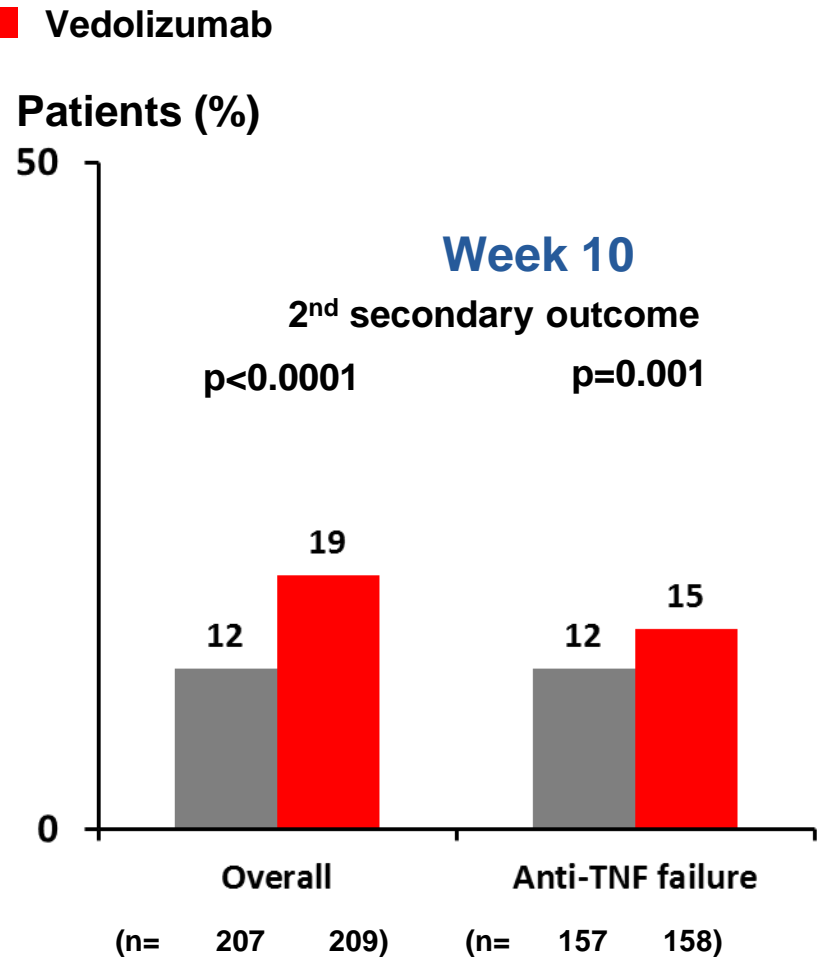
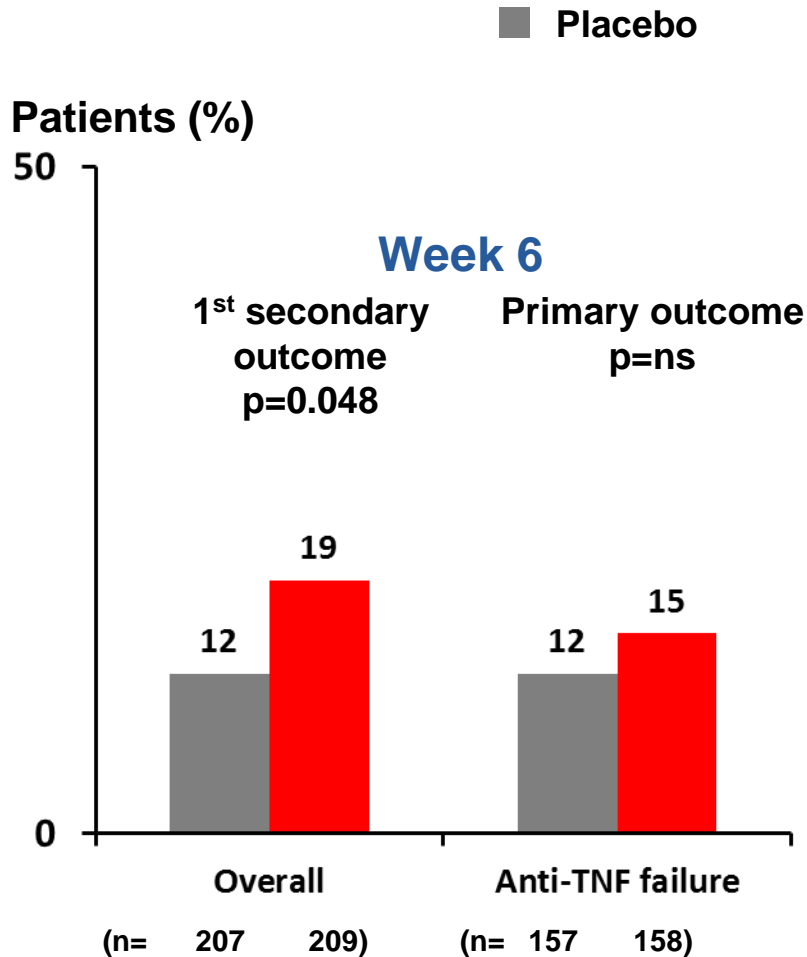
Maintenance phase, primary & secondary outcomes, week 52



• Adapted from: Sandborn et al, N Engl J Med 2013; 369: 711-21

GEMINI III: Vedolizumab in CD

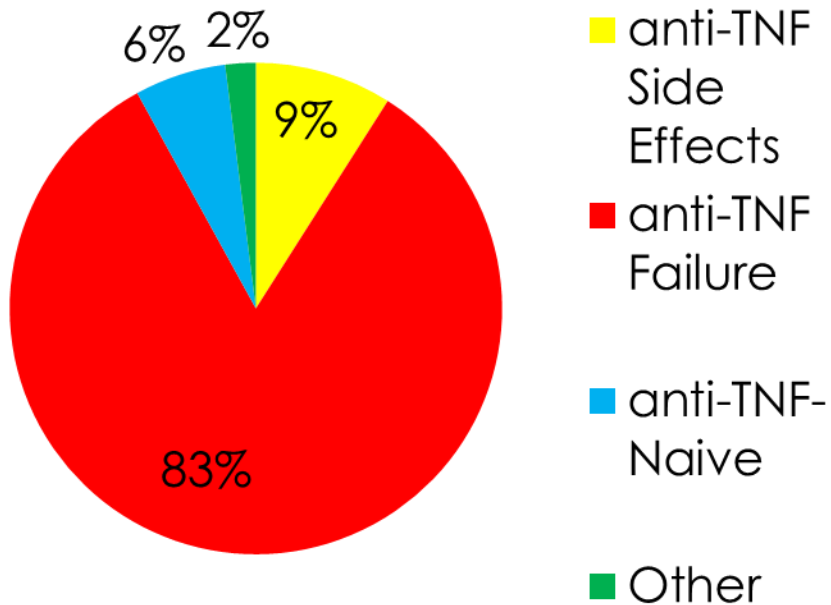
Clinical remission (CDAI ≤ 150)



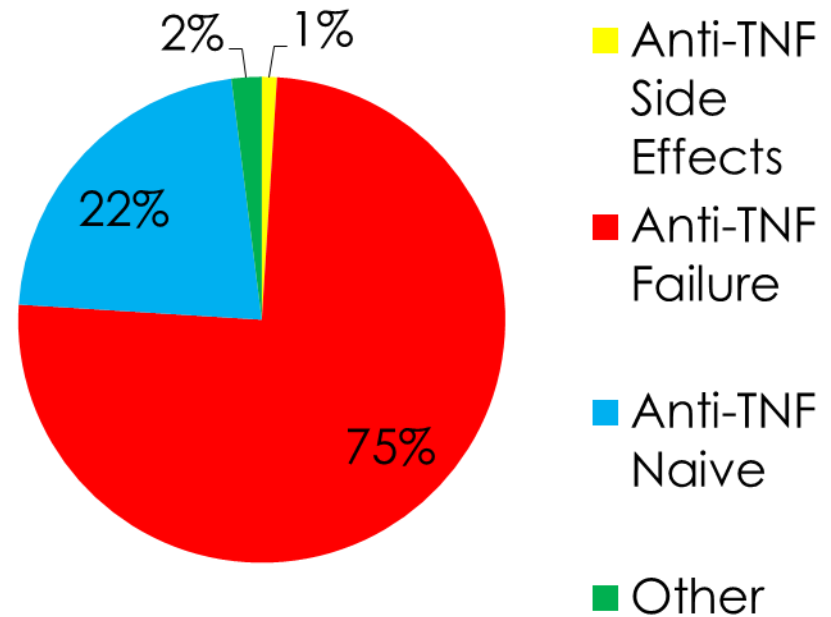
• Sands et al, Gastroenterology 2014; 147: 618–27

Anti-TNF Exposure Prior to Vedolizumab

Crohn's Disease

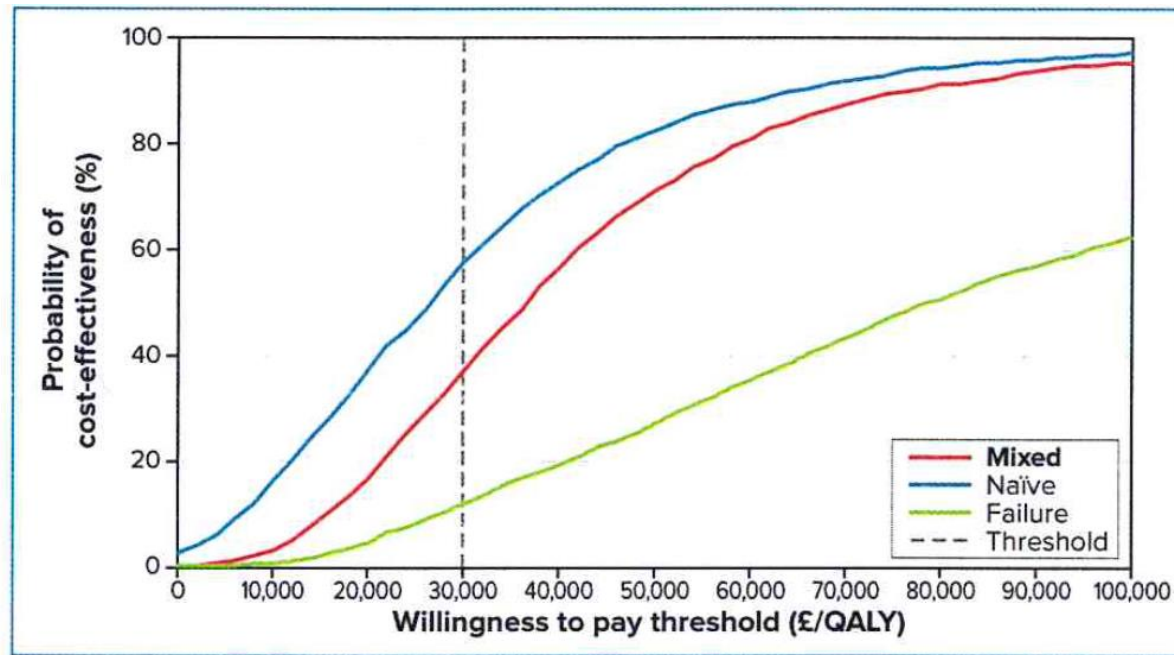


Ulcerative Colitis



Cost-effectiveness of Vedolizumab in UC

Wilson M, ECCO 2016



QALY = quality-adjusted life-year.

COME PRESCRIVERE AL MEGLIO I FARMACI BIOLOGICI

- **Consapevolezza dei fattori legati al paziente e alle caratteristiche della sua malattia (età, malattia complicata, flogosi luminale)**
- **Iniziare il biologico precocemente se ci sono fattori prognostici negativi**
- **Livelli di farmaco e di anticorpi anti-TNF nel sangue**
- **Monitoraggio attività di malattia (PCR, Calprotectina)**
- **Ottimizzare il dosaggio/intervalli di somministrazione**
- **Passare a secondo anti-TNF (seppur efficacia attesa minore)**
- **Passare a classe diversa di farmaci (anti integrine)**
- **Associare un immunosoppressore**
- **Considerare colectomia/chirurgia**

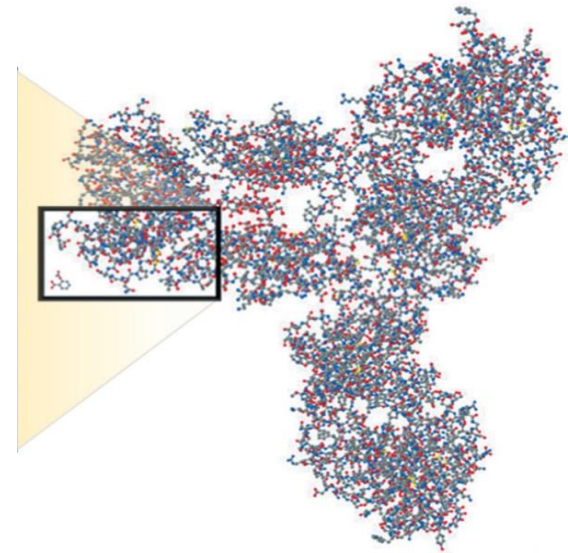
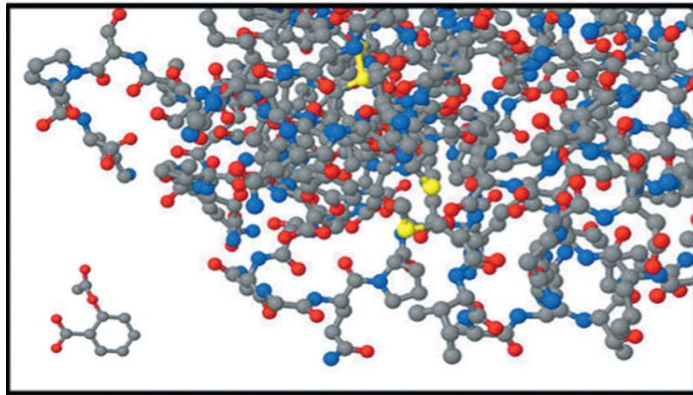
Conclusioni

Per un ottimale utilizzo dei farmaci biologici:

- 1) Scelta del candidato giusto nella giusta fase di malattia*
- 2) Attenta esclusione delle controindicazioni*
- 3) Ottenere il target della terapia → guarigione della mucosa/
remissione profonda*
- 4) Escludere complicanze prima di considerare il farmaco
inefficace e aggiustarne la posologia prima di stabilirne il
fallimento*
- 5) Dati sulla safety rassicuranti*

I biosimilari di anticorpi monoclonali

A differenza dei farmaci tradizionali ottenuti mediante sintesi chimica e caratterizzati chiaramente da una formula chimica ben definita, i farmaci biologici sono **ottenuti a partire da substrati cellulari viventi** mediante tecniche di **ingegneria genetica** e presentano quindi una **maggiore complessità di struttura ed un certo grado di variabilità**.

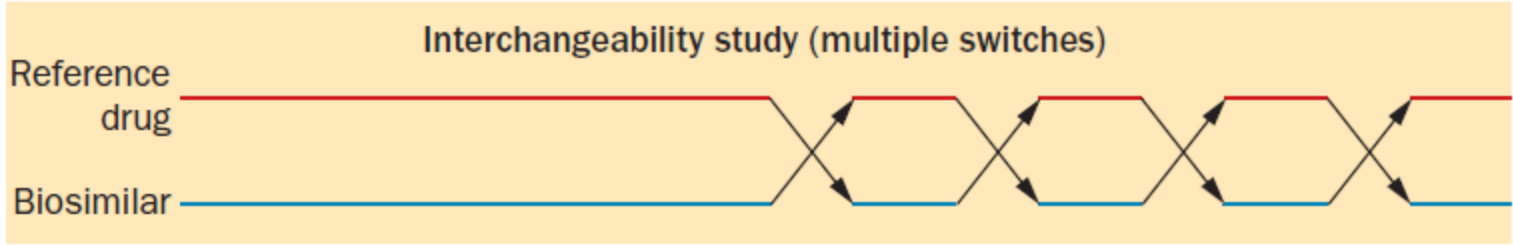
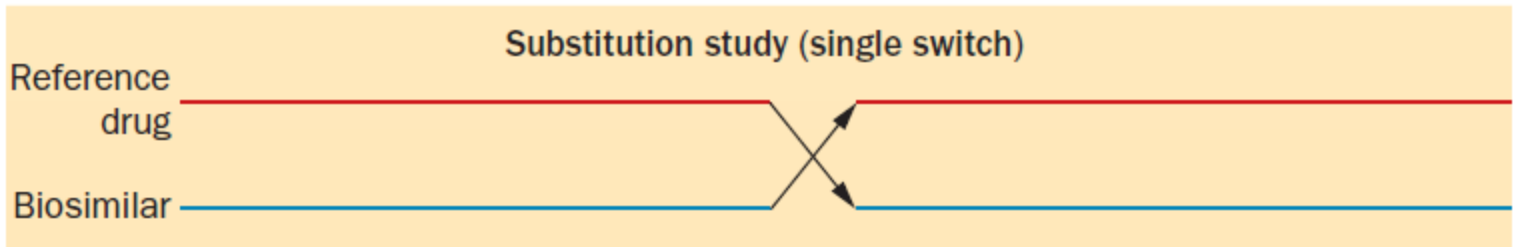


Cosa ci preoccupa?

- Equivalenza: approvazione su indicazioni multiple
- Immunogenicità: eventi avversi rari , efficacia a lungo termine e sicurezza valutati nella sorveglianza post marketing
- Switch/multiple switch Tracciabilità
- **SOSTITUTI DEL PRODOTTO DI RIFERIMENTO SOLO DOPO DIMOSTRAZIONE IN RCT BEN DISEGNATI**

Estrapolazione di indicazione

- *PLANETAS 250 pazienti, PLANETRA 608 pazienti: Risposta a 30 settimane Infliximab 3 mg /kg associato a MTX*
- *IBD: La dose abituale è 5 mg/kg*
- Dosi di 10 mg mai testate!! Le impurità e le differenze di processo potrebbero evidenziarsi con dosi superiori a quelle studiate negli studi registrativi
- La clearance di Infliximab nella MC è del 45% più elevata che nella AR: studi comparativi di PK andrebbero verificati nelle IBD
- **NB** Etanercept inefficace nelle IBD: minor avidità per il TNF transmembrana, meno stabilmente efficace nel legame al TNF solubile e transmembrana , ridotta CDC, **ADCC meno potente**



Dörner, T. & Kay, J. *Nat. Rev. Rheumatol.* **11**, 713–724 (2015);

Study	Follow-up	IBD	N	TNF-naïve (n)	Efficacy		Safety	
					Clinical response (% of patients: [n/N])	Remission rate (% of patients: [n/N])	Adverse event (% of patients: [n/N])	IRR (% of patients: [n/N])
Farkas et al [69]	8 wk	CD	18	16	37.5 ^a (6/16)	50.0 ^a (8/16)	NR	NR
		UC	21	19	20.0 ^a (3/15)	66.7 ^a (10/15)	NR	NR
Gecse et al [70]	14 wk	CD	126	93	81.4 (79/97)	53.6 (52/97)	17.1 ^b (36/210)	6.6 ^b (14/210)
		UC	84	68	77.6 (45/58)	58.6 (34/58)		
Jahnsen et al [71]	14 wk	CD	46	33	NR	79.0 (34/43)	NR	2.2 (1/46)
		UC	32	27	NR	56.0 (18/32)	NR	3.1 (1/32)
Jung et al [72]	54 wk	CD	59	32	87.5 ^c (12/12)	75.0 ^c (6/12)	0.0 (6/51)	0.0
		UC	51	42	100.0 ^c (12/12)	50.0 ^c (6/12)	11.8 (6/51)	NR
Kang et al [73]	8 wk	CD	8	3	66.7 ^c (2/3)	66.7 ^c (2/3)	0.0	NR
		UC	9	5	100.0 ^c (5/5)	100.0 ^c (5/5)	0	NR
Keil et al [74]	14 wk	CD	30	30	100.0 (30/30)	50.0 (15/30)		1.9
		UC	22	22	95.5 (21/22)	40.9 (9/22)	NR	(1/52)
Park et al [75]	30 wk	CD ^d	95	51	77.8 ^c (35/45)	57.8 ^c (26/45)	17.9 (17/95)	2.1 (2/95)
		UC	78	62	72.2 ^c (39/54)	37.0 ^c (20/54)	26.9 (21/78)	1.3 (1/78)
Sieczkowska et al [76]	8 months (mean)	pCD	32 ^e	26	NR	87.5 (28/32)	NR	3.1 (1/32)
	5 months (mean)	pUC	7 ^e	6	NR	57.1 (4/7)	NR	28.6 (2/7)