

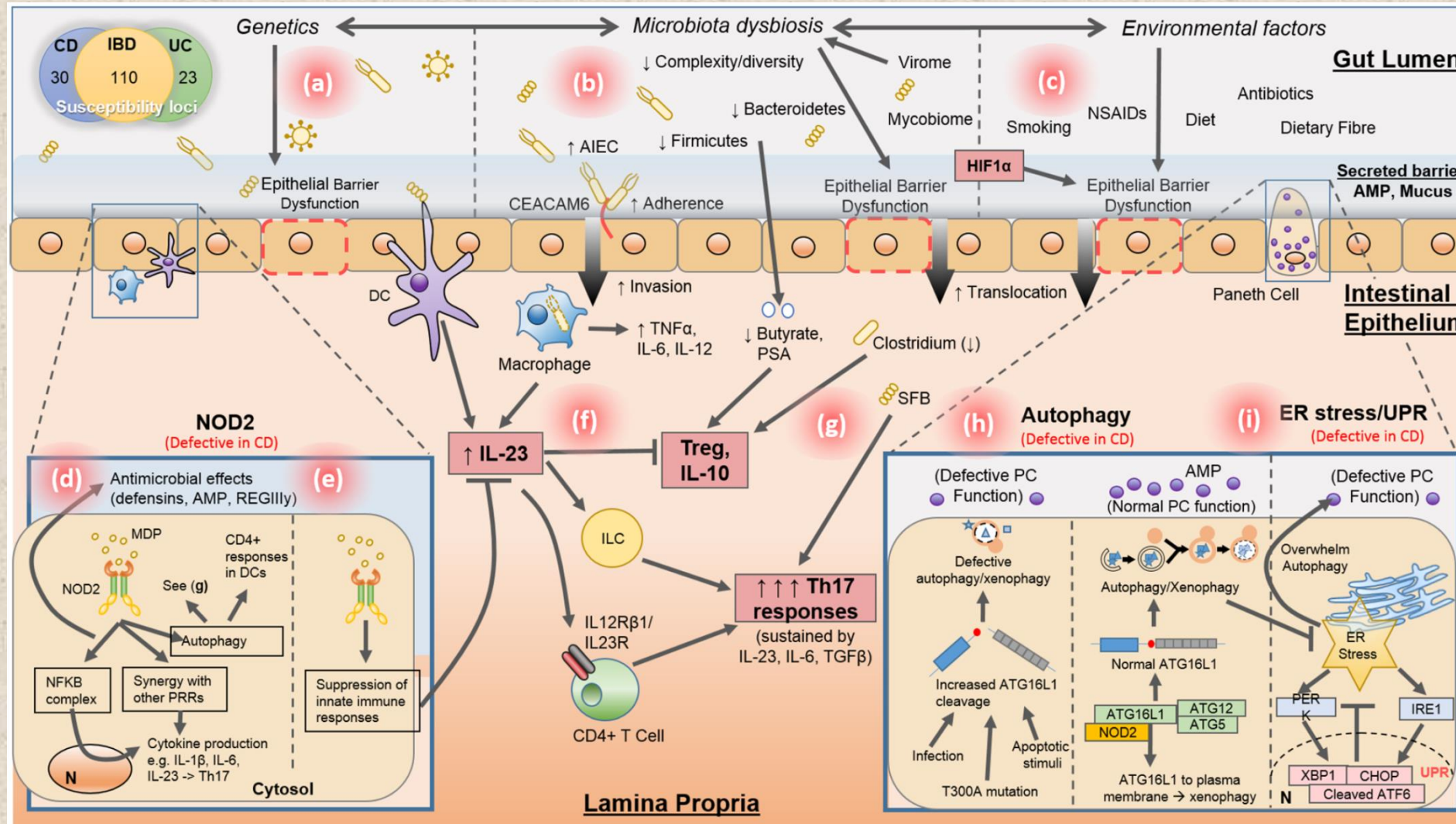
La varietà delle terapie biologiche nelle IBD: siamo nell'era della medicina personalizzata?

Francesco Santilli

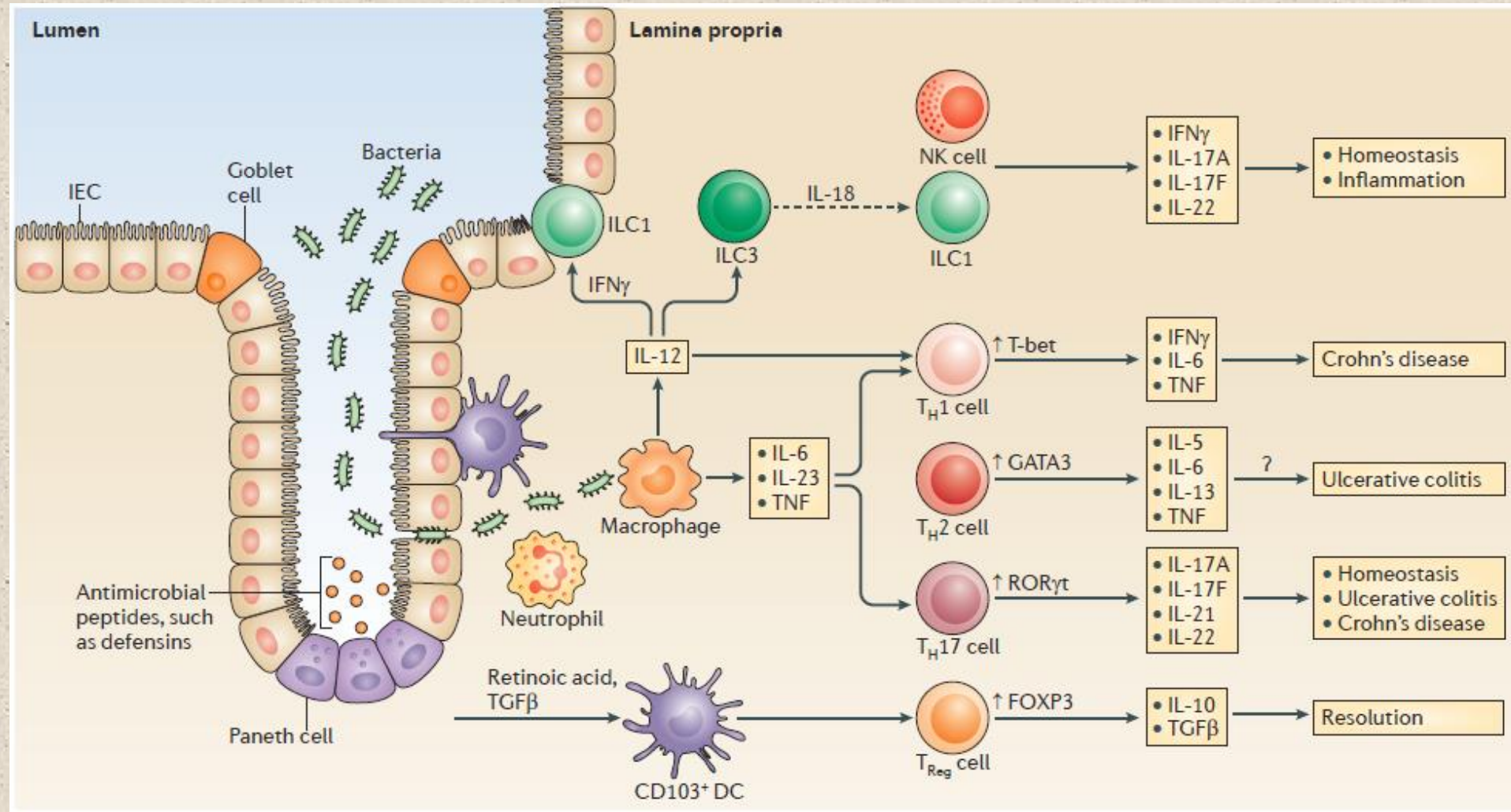
Resp AMB MICI
UOC Gastroenterologia
AUSL Romagna Rimini



Molecular mechanisms in the pathogenesis of CD



Cytokines in the pathogenesis of IBD



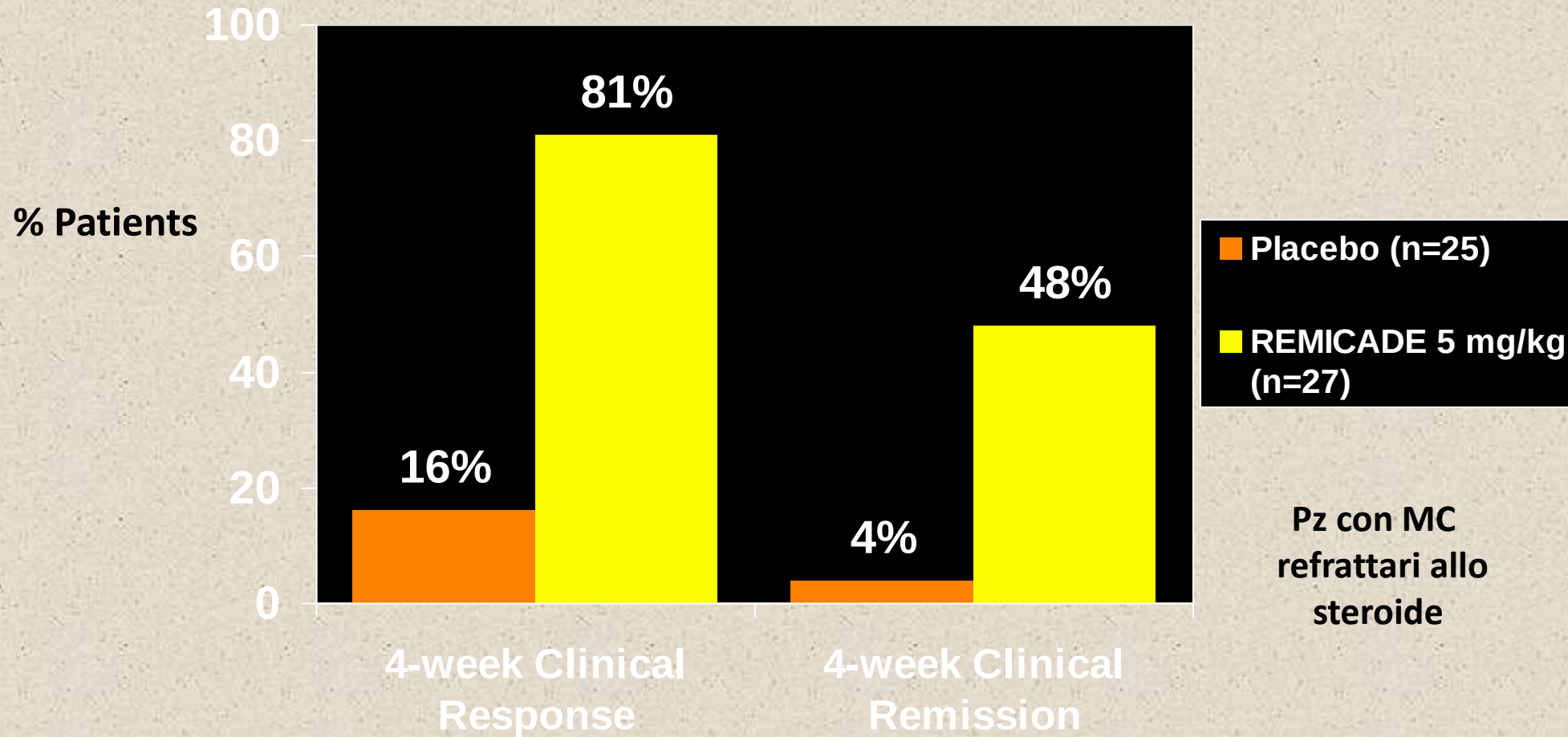
	Target	Therapeutic Agent
Extracellular		
(1) Leukocyte migration	A4β7 Integrin	Vedolizumab , Abilumab (AMG181)
	β7 Integrin	Etrolizumab
	MAdCAM-1	PF-00547659
	CCR9	Vercirnon
	S1P receptor	Ozanimod
(2) Cytokine inhibitors	TNF-α	Infliximab , Adalimumab , Certolizumab pegol
	IL-12/IL-23 (p40subunit)	Ustekinumab , Briakinumab
	IL-23 (p19 subunit)	Tildrakizumab (MK-3222) Guselkumab, Brazikumab (MEDI2070), Risankizumab (BI655066)
	IL-17A	Secukinumab, Ixekizumab
	IL-17R	Bradlumab (AMG 827)
(3) Antiinflammatory Agent	IL-6R	Tocilizumab
	F8-IL-10 SMAD7	Dekavil Mongersen
Intracellular and Intranuclear		
(1) JAK inhibitors	JAK1, JAK2, JAK3	Tofacitinib
	JAK1	Filgotinib, Upadacitinib (ABT-494)
	JAK1,JAK2	Baricitinib

New therapies for Crohn disease and their respective immunologic targets

L'avvento dei farmaci biologici ha senza dubbio rappresentato un progresso significativo nella gestione delle MICI, ma **NON** è completamente chiara la loro utilità nel modificare la storia naturale della malattia



Clinical Response and Remission with Infliximab



Overview of Results of Long-Term Anti-TNF Trials



Hanauer SB et al. *Lancet*. 2002;359:1541–1549.
 Colombel J et al. *Gastroenterology*. 2006;131:950.
 Schreiber S et al. *Gut*. 2005;54(Suppl VII):A82.

Remission = CDAI score < 150
 † Decrease in CDAI score of ≥ 70 points and $\geq 25\%$
 ‡ Decrease in CDAI score of ≥ 100 points
 * $P = .0002$; ** $P = .003$; *** $P < .001$

Primi trials su efficacia

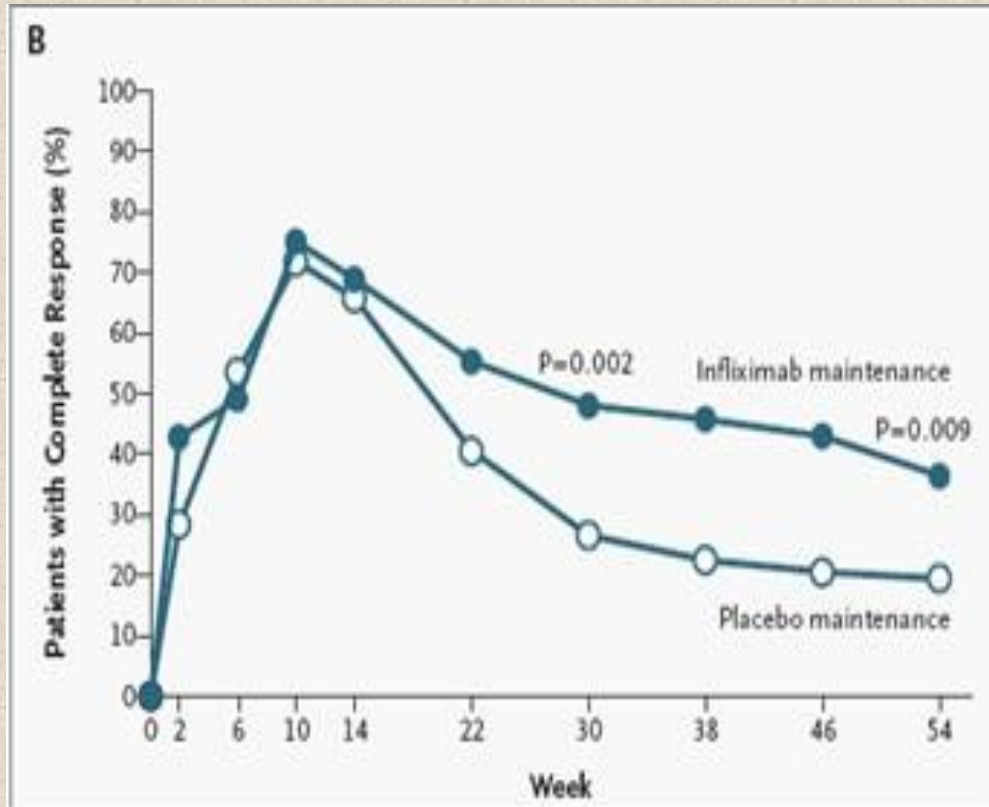


Risposta clinica

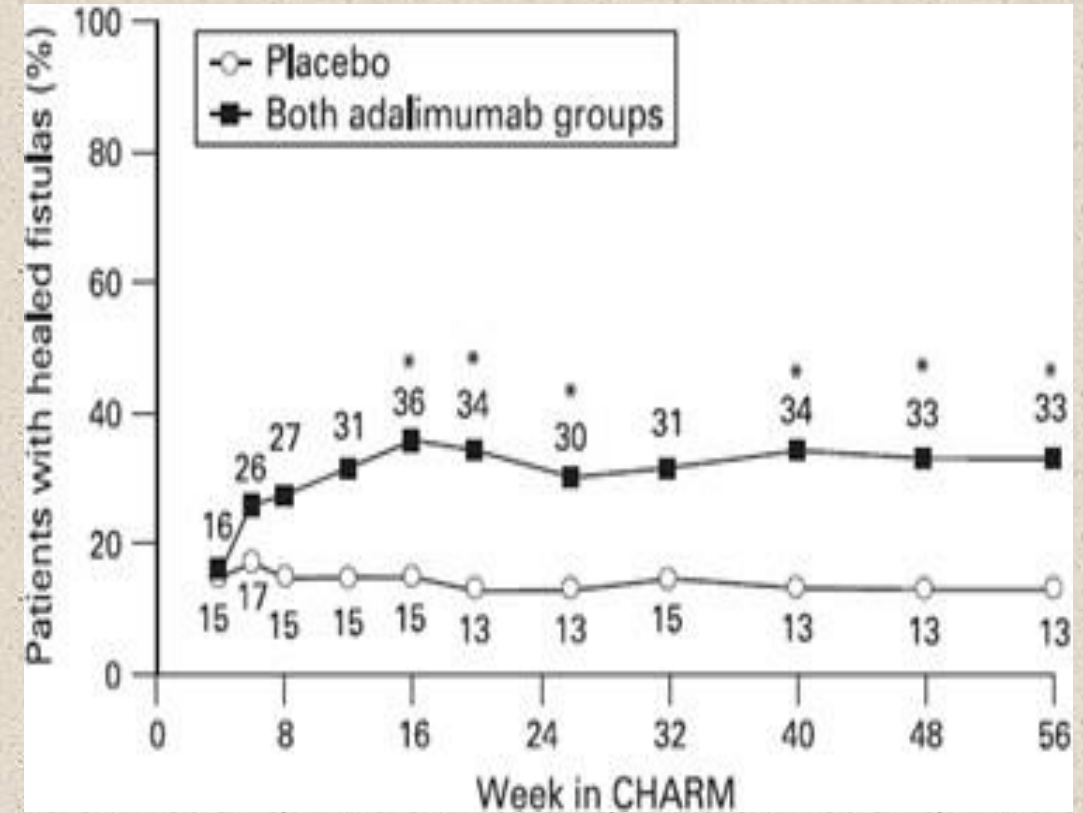


Mantenimento remissione

Efficacy of anti-TNFs in Crohn's disease: fistulizing disease

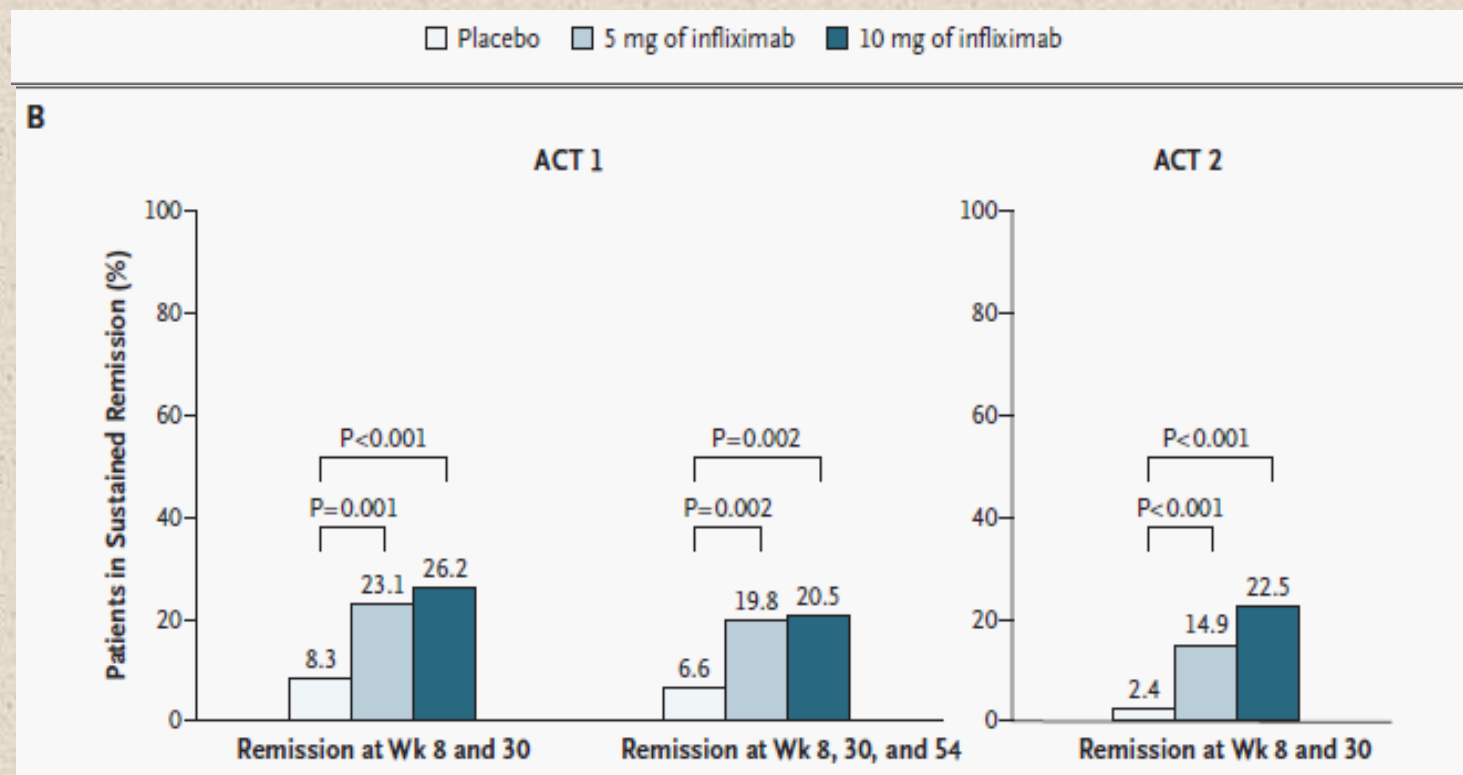


ACCENT II



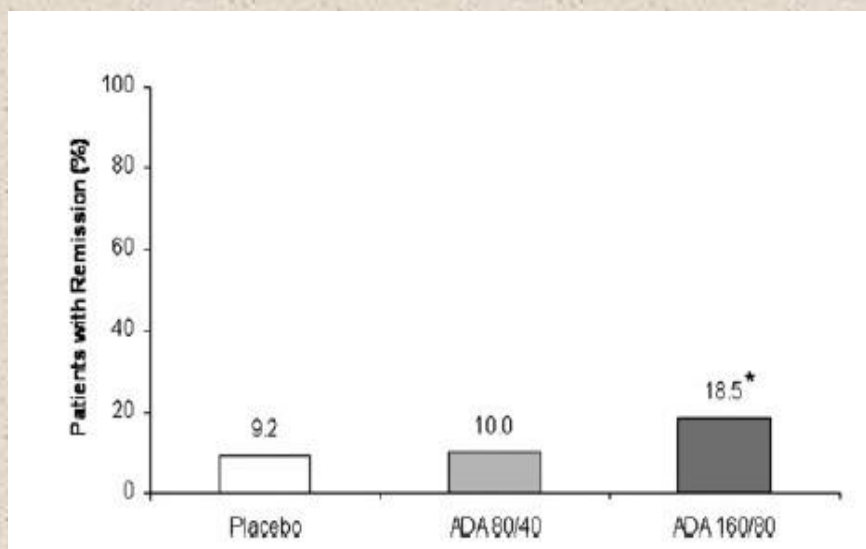
CHARM

Efficacy of anti-TNFs in UC in pivotal RCTs



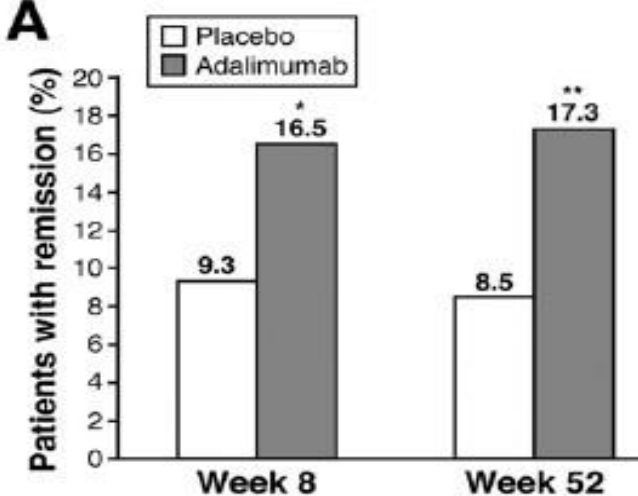
ACT 1 & 2
N Engl J Med 2005

ULTRA 1



GUT, 2011

A

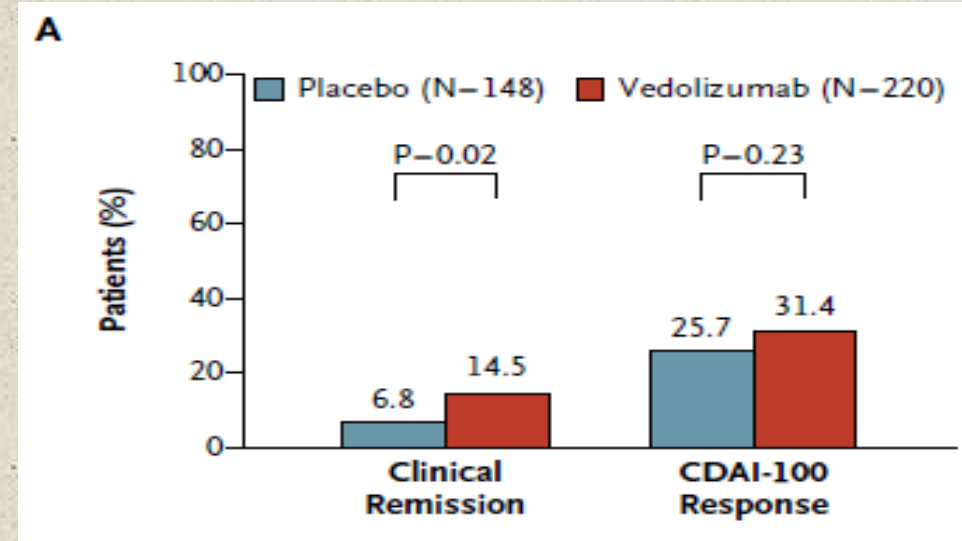
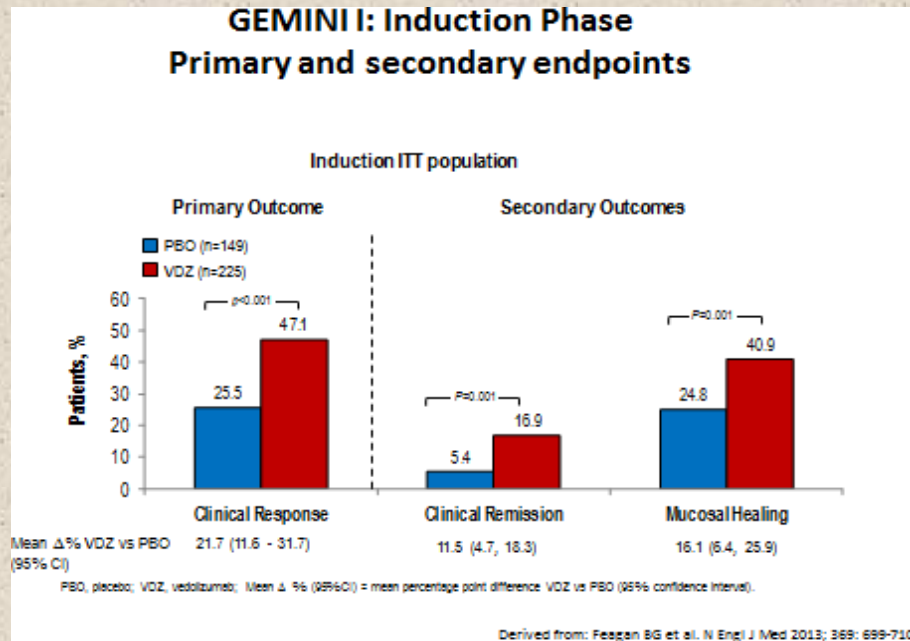


ULTRA 2

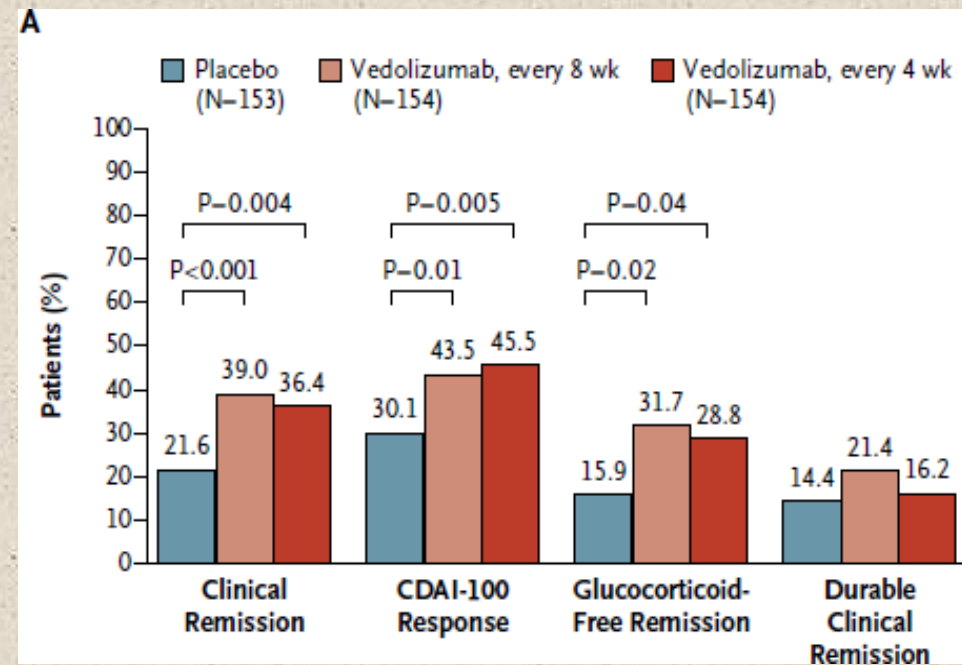
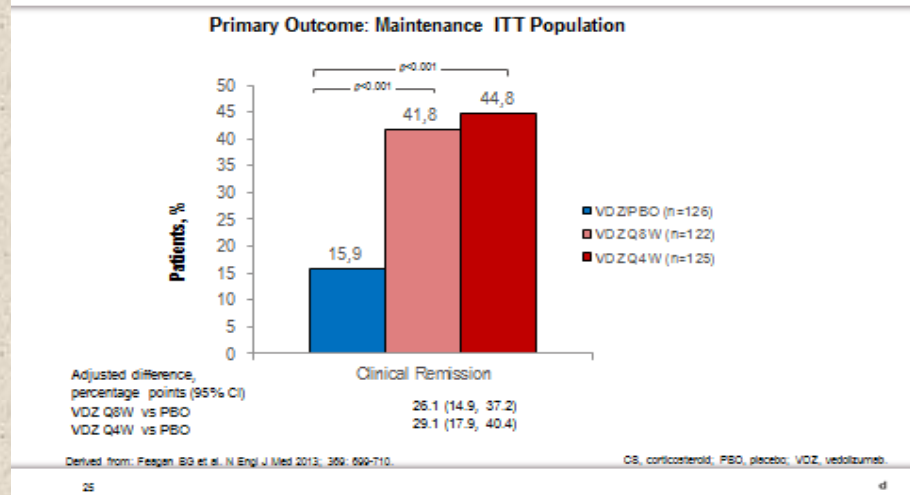
Gastroenterology 2012

The Vedolizumab GEMINI programme

RCU



GEMINI I: Vedolizumab in Ulcerative Colitis Maintenance Phase: Outcomes at Week 52



Crohn

Programma di studi clinici OCTAVE di fase III

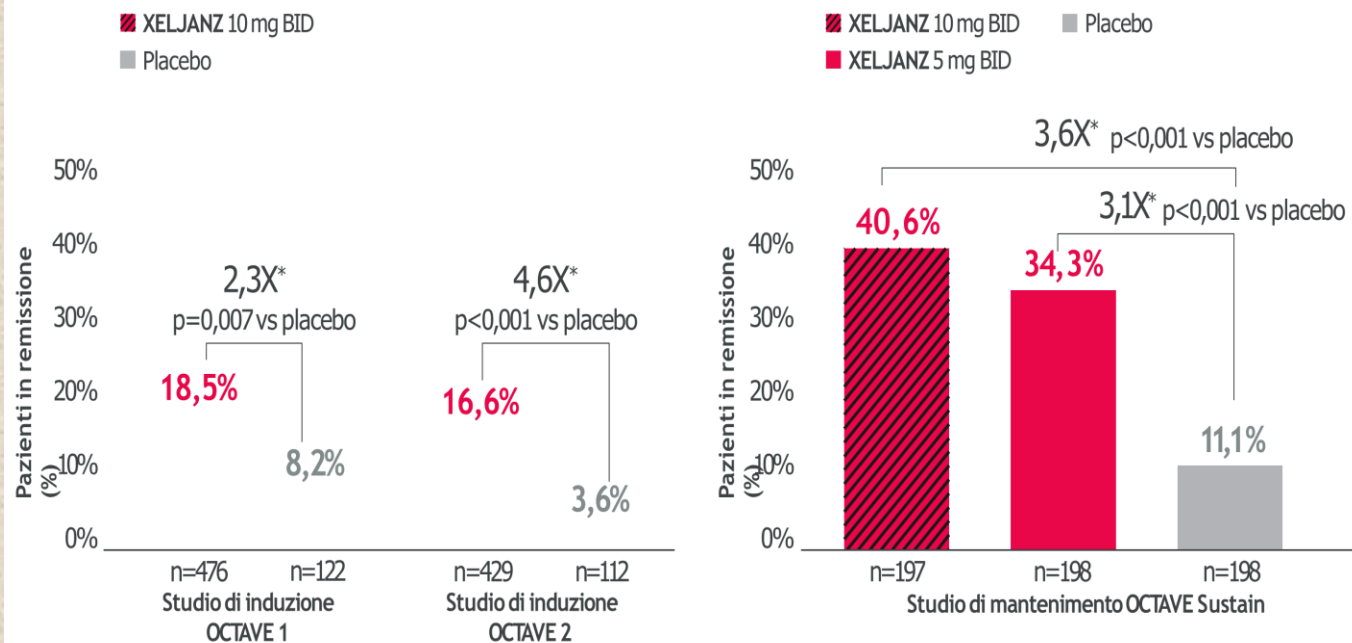
- L'**endpoint** primario di efficacia era la **remissione a 8 settimane** negli studi **OCTAVE Induction 1e 2** e la remissione a **52 settimane** nello studio **OCTAVE Sustain**
- I pazienti che **non ottenevano la risposta clinica** negli studi **OCTAVE Induction 1e 2** erano **eleggibili** all'estensione in aperto nello studio **OCTAVE Open**. I pazienti che **completavano OCTAVE Sustain** o che lo concludevano anticipatamente per **fallimento** del trattamento erano eleggibili per **OCTAVE Open**

Il **punteggio totale Mayo** per la valutazione dell'attività della CU varia da 0 a 12 e comprende **4 subscore**, a ciascuno dei quali è associato un punteggio da 0 a 3 (con un punteggio elevato indice di patologia più grave):⁵

- **frequenza di evacuazione**
- **sanguinamento rettale**
- **evidenze endoscopiche** (qualsiasi friabilità risulta in un punteggio del *subscore* ≥ 2)
- **valutazione globale da parte del clinico**

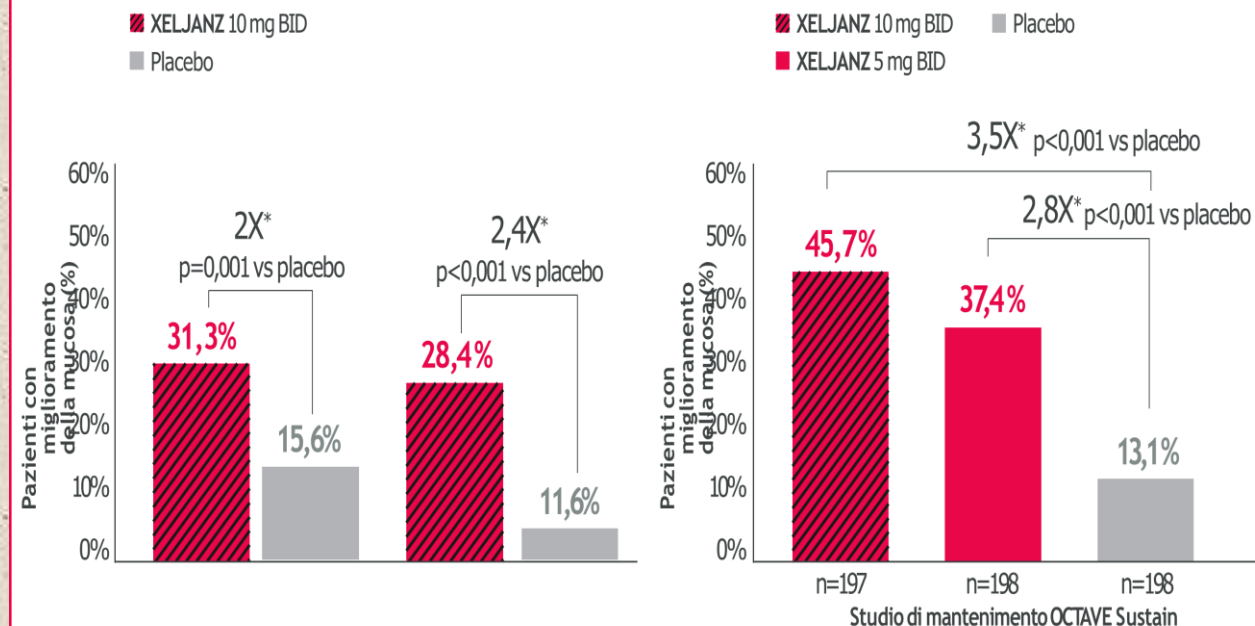
- Negli studi OCTAVE, la **remissione era definita in modo più stringente** rispetto ai precedenti studi nella CU, con l'inserimento del criterio ***subscore* sanguinamento rettale pari a zero**

Tassi di remissione (*endpoint* primario) alle settimane 8 e 52 degli studi OCTAVE



- La dose raccomandata è di 10mg somministrati per via orale **due volte al giorno** per l'induzione per 8 settimane
- La dose raccomandata per il trattamento di mantenimento è di 5 mg somministrato per via orale **due volte al giorno**

Tassi di miglioramento della mucosa (*endpoint* secondario chiave) alle settimane 8 e 52 degli studi OCTAVE³



Da tempo si sta tentando di individuare i fattori che spieghino il motivo per cui **la evoluzione di tali malattie può essere molto diversa da paziente a paziente**



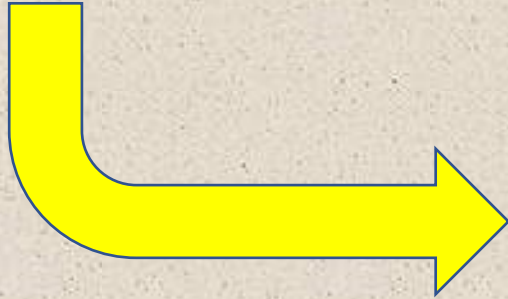
Cos'è la **medicina personalizzata** nelle
malattie infiammatorie croniche intestinali?



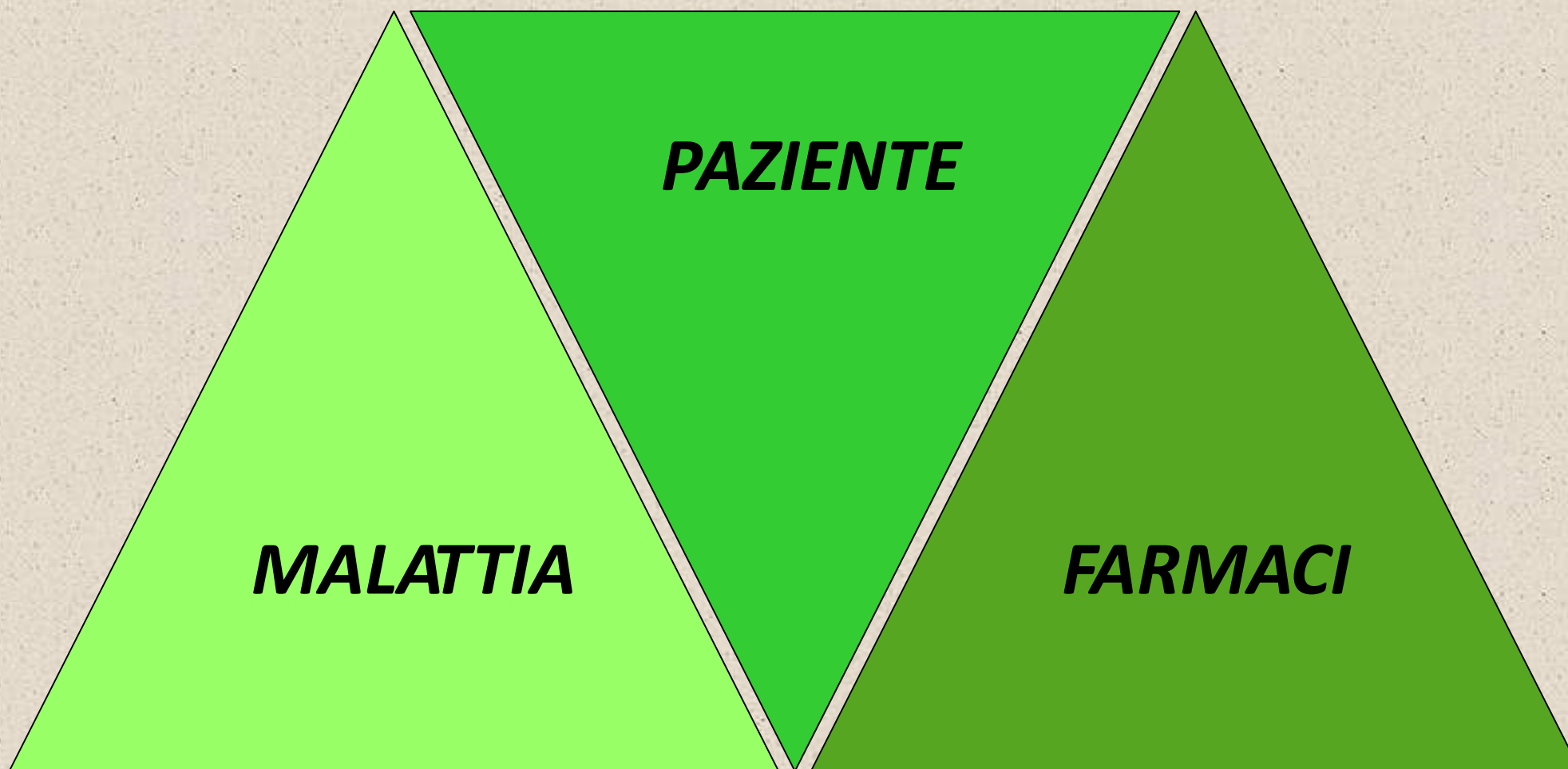
Consente di individuare **percorsi terapeutici
specificamente adattati a ciascun paziente**



Ogni malattia presenta caratteristiche
specifiche in ogni soggetto colpito



spiega perché in alcuni pazienti alcune
terapie hanno un ottimo effetto mentre
in altri risultano deludenti



SCELTA DELLA TERAPIA

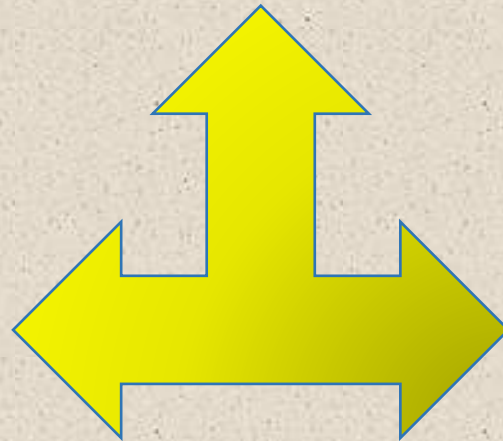
<i>MALATTIA</i>	<i>PAZIENTE</i>	<i>FARMACI</i>
DECORSO CLINICO	ETÀ	MECCANISMO
ATTIVITÀ DI MALATTIA	SESSO	SOMMINISTRAZIONE
ESTENSIONE	STILE DI VITA	EFFETTI COLLATERALI
COMPLICANZE	FATTORI DI RISCHIO	TP CONCOMITANTI
	COMORBIDITÀ	
	COMPLIANCE	

OBIETTIVO: TERAPIA OTTIMALE



**Fattori predittivi
di risposta clinica
ai farmaci**

Analisi
microbiologica
singolo paziente



Analisi
immunologica
singolo paziente



...Ci stiamo dimostrando imprudenti nel ritardare l'introduzione dei prodotti biologici?



I dati dei registri nazionali hanno rivelato che la maggior parte dei pazienti riceve farmaci biologici in una fase avanzata della malattia o non li riceve affatto

Il trattamento precoce con questi farmaci potrebbe essere associato a esiti più favorevoli



controllo più approfondito sull'infiammazione intestinale



Non esistono strumenti clinici affidabili in grado di prevedere la **risposta del paziente a un farmaco specifico**



Ci stiamo riposando sugli allori della remissione clinica, accontentandoci di risultati insufficienti?



Controllo dei sintomi



insufficiente



STRIDE (2015, 2020)

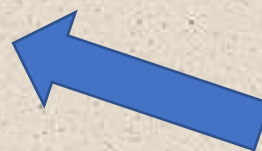
Proposto algoritmo di gestione per CD e la CU

- Monitoraggio rigoroso
- Ottimizzazione della terapia

- ☐ Ottimizzare la gestione della malattia
- ☐ Prevenire la disabilità a lungo termine.



Treat-to target



Yoon H, Jangi S, Dulai PS, et al. *Inflamm Bowel Dis*. November 2020

Chateau T, et al.. *Am J Gastroenterol* 2020

Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. *Am J Gastroenterol* 2015



Ci stiamo riposando sugli allori della remissione clinica, accontentandoci di risultati insufficienti?



Obiettivo finale



Guarigione endoscopica



Riduzione della ricaduta clinica



Limiti: manca di metodi di refertazione standardizzata



Ci stiamo riposando sugli allori della remissione clinica, accontentandoci di risultati insufficienti?



STRIDE II (2020)

Obiettivo clinico da perseguire

- ☐ Normalizzazione **PCR/VES**
- ☐ Normalizzazione **calprotectina fecale**



Stiamo giocando bene le nostre carte per mantenere la remissione a lungo termine?



Uno dei principali problemi associati alle terapie biologiche è il notevole tasso di **perdita di risposta secondaria**

studi di confronto

valutano l'efficacia del farmaco in pz con malattia attiva, ma trascurano di confrontare la loro capacità di prevenire le ricadute

Non è stato dimostrato se un farmaco più efficace nell'indurre la remissione sarà anche più efficace nel **mantenerla a lungo termine**.



Stiamo giocando bene le nostre carte per mantenere la remissione a lungo termine?



Quali meccanismi di miglioramento?



- ☐ Nuovi farmaci con diversi meccanismi d'azione
- ☐ Sviluppando nuove strategie terapeutiche per ottimizzare l'efficacia
- ☐ Puntare a un controllo tempestivo e più approfondito per evitare la progressione della malattia e l'accumulo di danni

Aiutano a prevenire la disabilità a lungo termine





Stiamo giocando bene le nostre carte per mantenere la remissione a lungo termine?



comprensione più profonda del **profilo immunologico** associato all'IBD



identificare il meccanismo d'azione necessario per ottenere i migliori risultati in ciascun paziente



Stiamo giocando bene le nostre carte per mantenere la remissione a lungo termine?



- ❑ **Molteplici vie infiammatorie** sono contemporaneamente attivate nella mucosa intestinale
- ❑ Bloccarne solo uno – come facciamo attualmente con monoterapie mirate come i biologici – potrebbe non essere sufficiente
- ❑ Una **combinazione di terapie mirate** [cioè la terapia a doppia mira, (DTT)] potrebbe essere in grado di superare parzialmente la refrattarietà intrinseca che sembra essere associata ad alcune malattie.
- ❑ E' stato dimostrato che i meccanismi patogeni che sostengono l'infiammazione nelle IBD non sono statici, ma si evolvono nel tempo.
- ❑ Modificare il meccanismo d'azione per **conformarsi alle diverse "fasi"** della malattia potrebbe rivelarsi utile per mantenere uno stretto controllo sull'infiammazione a lungo termine

Combinare le terapie: lezioni apprese da anti-TNF α e tiopurina

- ❑ L'efficacia della combinazione di infliximab e tiopurina è stata dimostrata in due studi randomizzati controllati in doppio cieco (RCT)
- ❑ L'associazione tiopurina è efficace nel migliorare la farmacocinetica di infliximab **abbassandone l'immunogenicità**.

Studio
SONIC

Studio
SUCCESS

ORIGINAL ARTICLE

Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease

Jean Frédéric Colombel, M.D., William J. Sandborn, M.D., Walter Reinisch, M.D., Gerassimos J. Mantzaris, M.D., Ph.D., Asher Kornbluth, M.D., Daniel Rachmilewitz, M.D., Simon Lichtiger, M.D., Geert D'Haens, M.D., Ph.D., Robert H. Diamond, M.D., Delma L. Broussard, M.D., Kezhen L. Tang, Ph.D., C. Janneke van der Woude, M.D., Ph.D., and Paul Rutgeerts, M.D., Ph.D., for the SONIC Study Group*

ABSTRACT

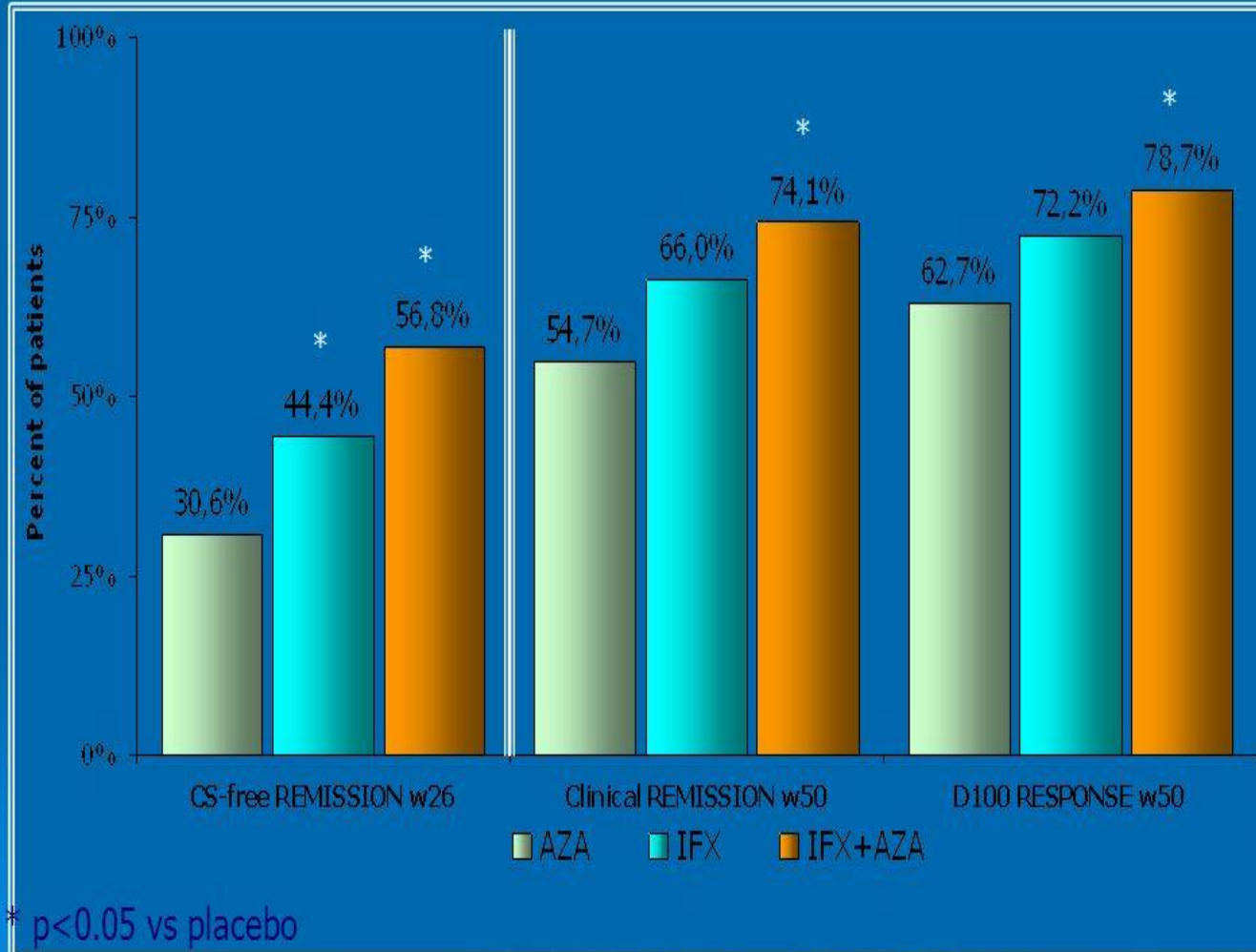
- ✓ endovenosa di 5 mg di infliximab per chilogrammo di peso corporeo alle settimane 0, 2 e 6 e poi ogni 8 settimane
- ✓ capsule di placebo orali giornaliere
- ✓ 2,5 mg di azatioprina orale per chilogrammo al giorno più un'infusione di placebo secondo la schedula standard
- ✓ terapia combinata con i due farmaci

- ✓ Efficacia di **infliximab in monoterapia, azatioprina in monoterapia e i due farmaci combinati**
- ✓ 508 adulti con malattia di **Crohn da moderata a grave**

I pazienti hanno ricevuto il farmaco in studio fino alla settimana 30 e hanno potuto continuare un'estensione dello studio in cieco fino alla settimana 50.

Massimizzazione efficacia clinica anti-TNF α

MC studio SONIC



I pazienti con malattia di Crohn da moderata a grave trattati con infliximab più azatioprina o infliximab in monoterapia avevano più probabilità di avere una remissione clinica senza corticosteroidi rispetto a quelli trattati con azatioprina in monoterapia

Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Is Superior to Monotherapy With Either Agent in Ulcerative Colitis

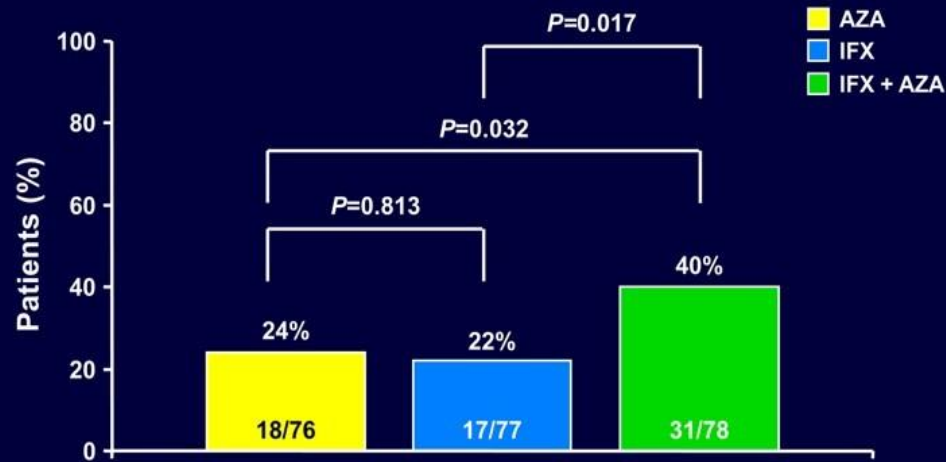
Remo Panaccione,¹ Subrata Ghosh,¹ Stephen Middleton,² Juan R. Márquez,³ Boyd B. Scott,⁴ Laurence Flint,⁴ Hubert J. F. van Hoogstraten,⁴ Annie C. Chen,⁴ Hanzhe Zheng,⁴ Silvio Danese,⁵ and Paul Rutgeerts⁶

¹University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; ²Addenbrooke's Hospital, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom; ³Clinica Las Américas, Medellín, Colombia; ⁴Merck & Co, Inc, Whitehouse Station, New Jersey; ⁵Istituto Clinico Humanitas, Milan, Italy; and ⁶University of Leuven, Leuven, Belgium

- ✓ Efficacia comparativa e la sicurezza della terapia con **infliximab e azatioprina da soli o in combinazione** per la RCU
- ✓ Studio randomizzato, in doppio cieco, 239 pz
- ✓ Ha valutato **l'efficacia e la sicurezza di 16 settimane** di trattamento con infliximab in monoterapia, azatioprina in monoterapia o i 2 farmaci combinati negli adulti naive agli anti-TNF in **CU da moderata a grave**.
- ✓ **La remissione clinica senza corticosteroidi** (end point primario, settimana 16) è stata valutata alle settimane 8 e 16.

Infliximab, Azathioprine, or Infliximab + Azathioprine for Treatment of Moderate to Severe UC: UC SUCCESS Trial

Primary End Point: Steroid-Free Remission at Week 16



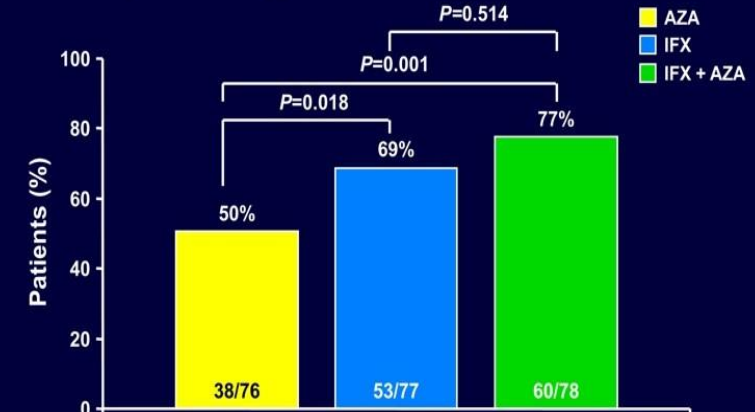
UC, ulcerative colitis

Panaccione R et al. Presented at: DDW 2011; Chicago, IL; May 9, 2011. Abstract 835.

Pazienti naive ad anti TNF alfa con CU da moderata a grave trattati con infliximab più azatioprina avevano maggiori probabilità di ottenere una **remissione senza steroidi a 16 settimane** rispetto a quelli trattati in monoterapia. La **terapia di combinazione** ha portato a una **guarigione della mucosa significativamente migliore** rispetto alla monoterapia con azatioprina.

Infliximab, Azathioprine, or Infliximab + Azathioprine for Treatment of Moderate to Severe UC: UC SUCCESS Trial

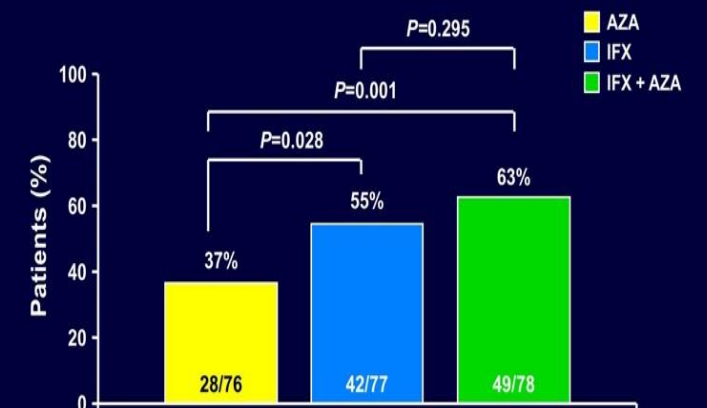
Major Secondary End Point: Response at Week 16



Panaccione R et al. Presented at: DDW 2011; Chicago, IL; May 9, 2011. Abstract 835.

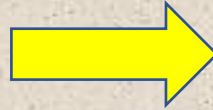
Infliximab, Azathioprine, or Infliximab + Azathioprine for Treatment of Moderate to Severe UC: UC SUCCESS Trial

Secondary End Point: Mucosal Healing at Week 16



TERAPIE DI SEQUENZIAMENTO MANTENIMENTO E DE-ESCALATION

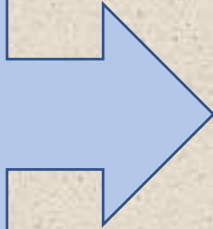
Medici sono cauti quando si tratta di interrompere trattamenti efficaci



Elevati tassi di recidiva a breve termine in real-life anche in pz con deep-remission

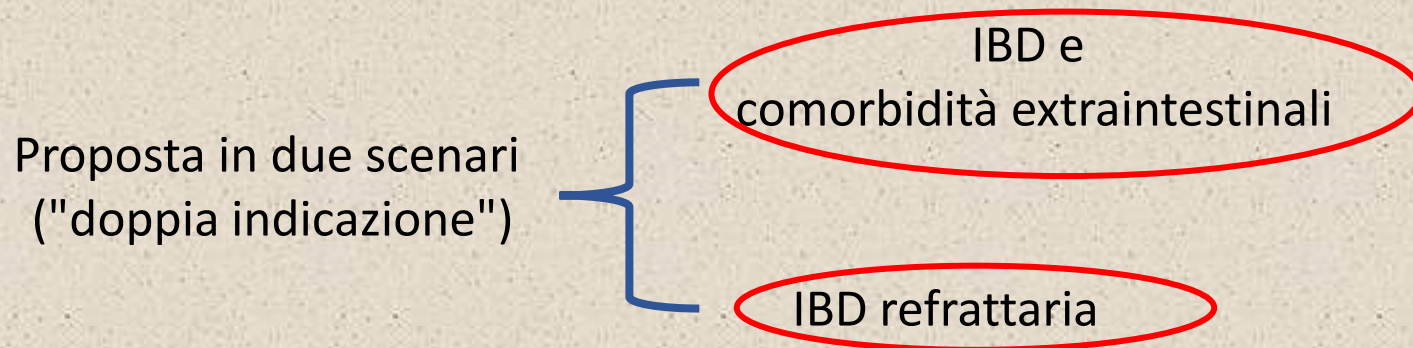
Anche se....

2 studi
prospettici
randomizzati



dimostrato chiaramente che la **continuazione** indefinita della combinazione di infliximab e tiopurina **non è necessaria** una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico: in entrambi gli studi, l'interruzione del trattamento con immunosoppressori in pazienti stabili (remissione clinica >6 mesi) non è stata associata ad **alcuna perdita di beneficio clinico**

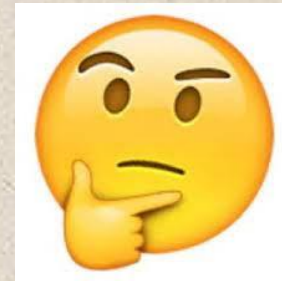
Doppia terapia mirata: gestione nella vita reale di pazienti complicati



La logica....

pazienti con "**doppia indicazione**" la somministrazione di farmaci con diversi meccanismi d'azione per il trattamento di malattie concomitanti che dipendono da **diverse vie immunoinfiammatorie**.

Al contrario...



resta dubbio se le inibizioni multiple forniscano qualche beneficio su una singola malattia immuno-mediata

Possibile mutuare esperienze da altre specialità, oncologia, ematologia...??

Combining Anti-TNF- α and Vedolizumab in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Case Series

[Lydia C T Buer](#)^{1,2}, [Marte L Høivik](#)¹, [David J Warren](#)³, [Asle W Medhus](#)¹, [Bjørn A Moum](#)^{1,2}

- 10 pazienti con IBD (4 CD e 6 CU)
- Aggiunta di vedolizumab dopo un tempo mediano di 13 mesi dall'inizio dell'anti-TNF α (9 infliximab e 1 adalimumab).

Follow-up mediano di 17 mesi

- ☐ Tutti i pazienti erano in remissione clinica
- ☐ Normalizzazione dei biomarcatori in 100% dei pz con CU e 50% dei pazienti con MC
- ☐ Tutti i pazienti con CU miglioramento endoscopico
- ☐ Tre hanno ottenuto la remissione endoscopica

Ancora poca esperienza...in letteratura presenti solo 5 lavori su DTT, totale 113 pz

Problemi aperti?



SAFETY



COSTI

I dati emersi:...

- Gli eventi avversi sono stati segnalati nel 13-30% dei pz
- Le infezioni erano le più comuni
- Non si sono verificati decessi
- Solo una neoplasia (cancro della pelle delle cellule basali)

Tuttavia...

Il numero esiguo di pazienti

Il breve follow up



**non consentono di trarre
conclusioni definitive**

In sintesi...

- Le prove attuali sul DTT sembrano suggerire che **ha il potenziale** per diventare una strategia nella gestione delle IBD
- Dati incoraggianti sulla sua **sicurezza**
- In caso di **»doppia indicazione«**
- Pazienti precedentemente considerati refrattari alla terapia medica possono trarre vantaggio da questo approccio
- In quei pazienti che mancano di valide alternative
- Quando **l'intervento chirurgico non è consigliabile**

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*

The first trial head-to-head in IBD

- Unico studio testa a testa che confronta le terapie biologiche
- Vedolizumab vs adalimumab
- Studio randomizzato doppio cieco
- 769 pz, 245 centri, 34 paesi (383 vedolizumab, 386 adalimumab)

Endpoint primario
remissione clinica alla sett 52

Endpoints secondario
Mucosal healing e remissione
senza steroidi alla sett 52

ORIGINAL ARTICLE

Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis

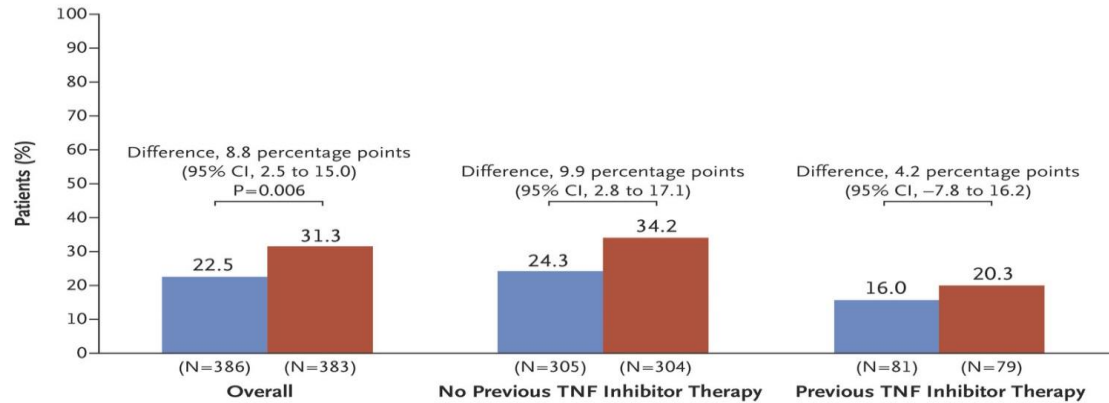
Bruce E. Sands, M.D., Laurent Peyrin-Biroulet, M.D., Ph.D., Edward V. Loftus, Jr., M.D., Silvio Danese, M.D., Jean-Frédéric Colombel, M.D., Murat Törüner, M.D., Laimas Jonaitis, M.D., Ph.D., Brihad Abhyankar, F.R.C.S., Jingjing Chen, Ph.D., Raquel Rogers, M.D., Richard A. Lirio, M.D., Jeffrey D. Bornstein,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

ABSTRACT

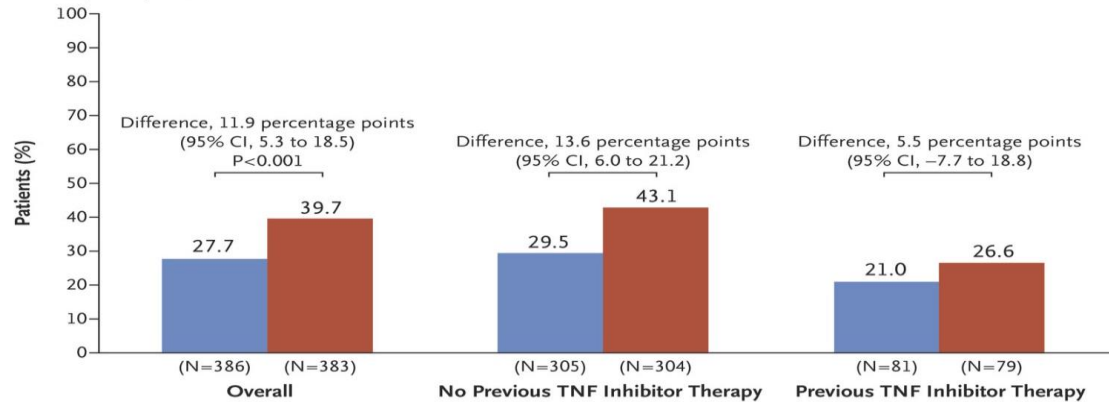
- Vedolizumab induce la remissione clinica nei pazienti con CU (31,3% vs 22,5%)
- Miglioramento endoscopico (39,7% contro 27,7%)
- Remissione clinica senza corticosteroidi 12,6%vs 21,8% del gruppo adalimumab

■ Adalimumab ■ Vedolizumab

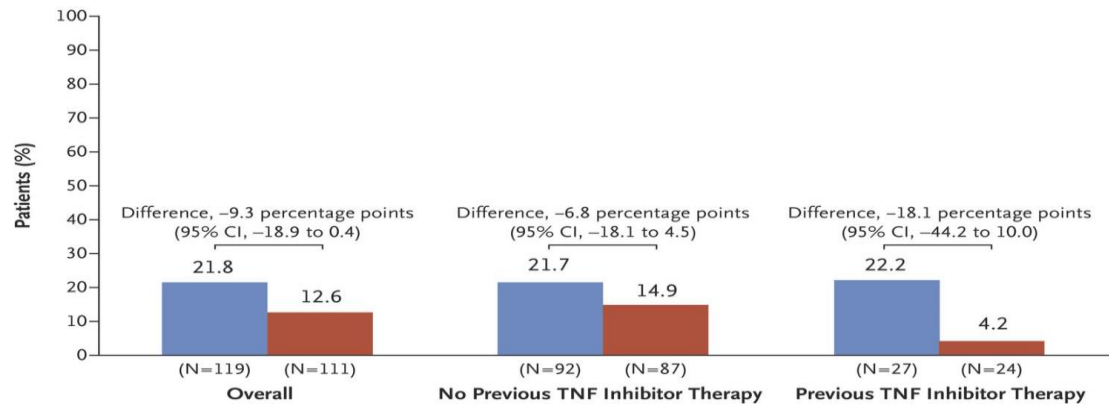
A Clinical Remission

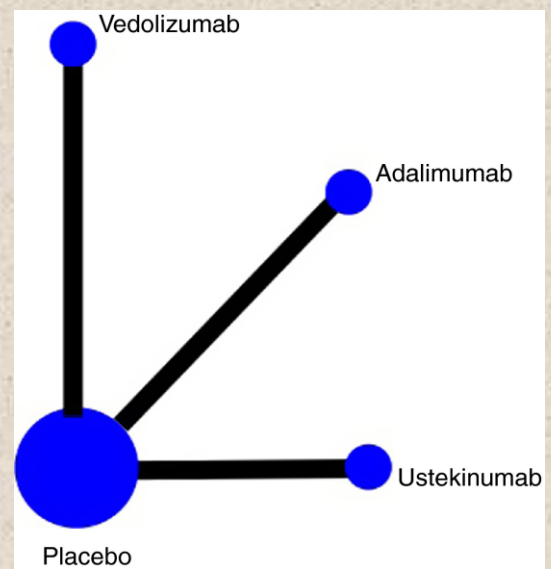
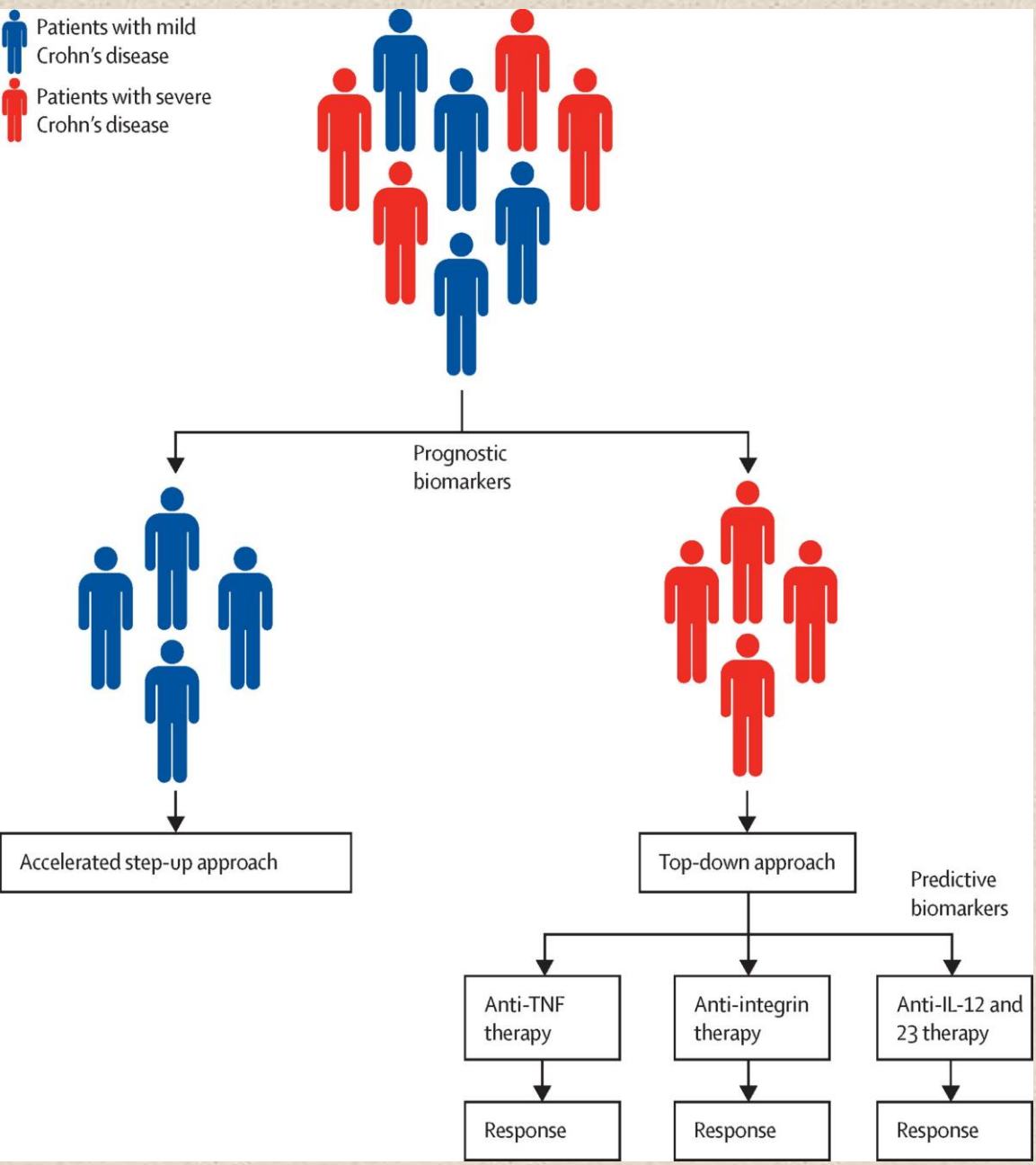


B Endoscopic Improvement

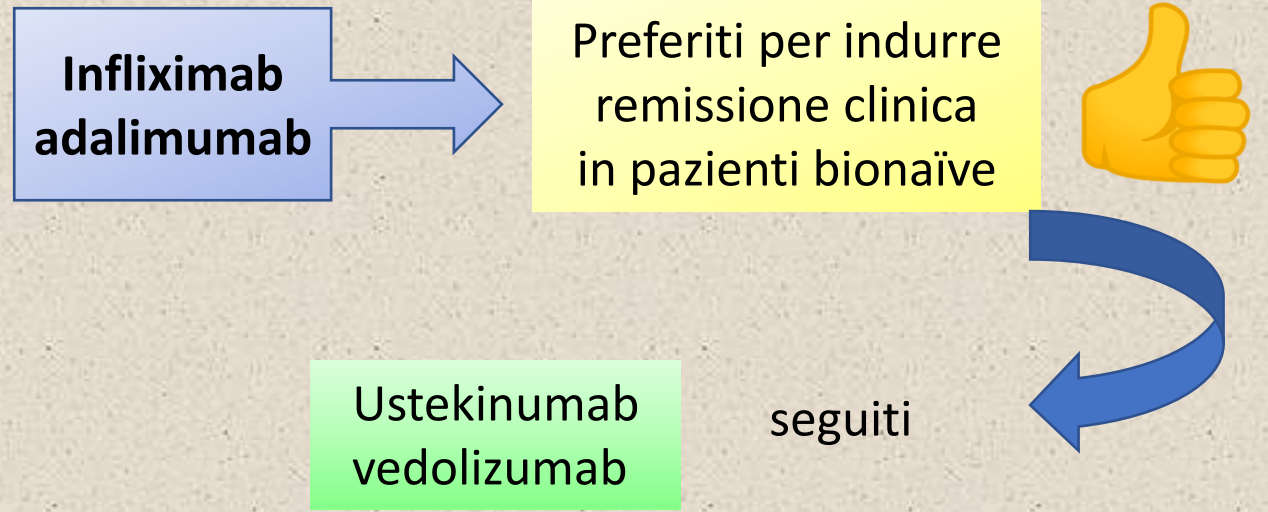


C Corticosteroid-free Clinical Remission





Recente meta-analisi su CD



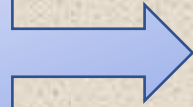
Singh S, et al. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. **Aliment Pharmacol Ther** 2018

...dopo il primo fallimento dell'anti-TNF α ...

Recente meta-analisi

RCU

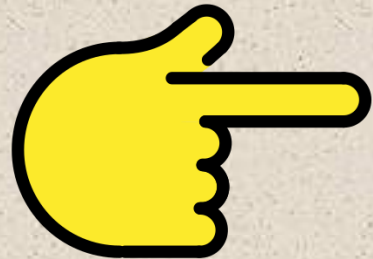
**Tofacitinib
Ustekinumab**



Al primo posto per
indurre remissione
clinica in CU

Singh S, et al. **Clin Gastroenterol Hepatol** 2020

Non dimostrata la superiorità di adalimumab e vedolizumab vs placebo!!!



**Ustekinumab superiore a vedolizumab a
1 anno se già fallimento di un agente
anti-TNF**

Malattia di Crohn

Alric H, et al. **Aliment Pharmacol Ther** 2020
Townsend T, et al. **Aliment Pharmacol Ther** 2020



remissione clinica senza
steroidi a 12 mesi

La risposta a specifiche terapie di seconda linea è correlata al motivo del fallimento del primo agente anti-TNF α



Pazienti con
TL adeguati



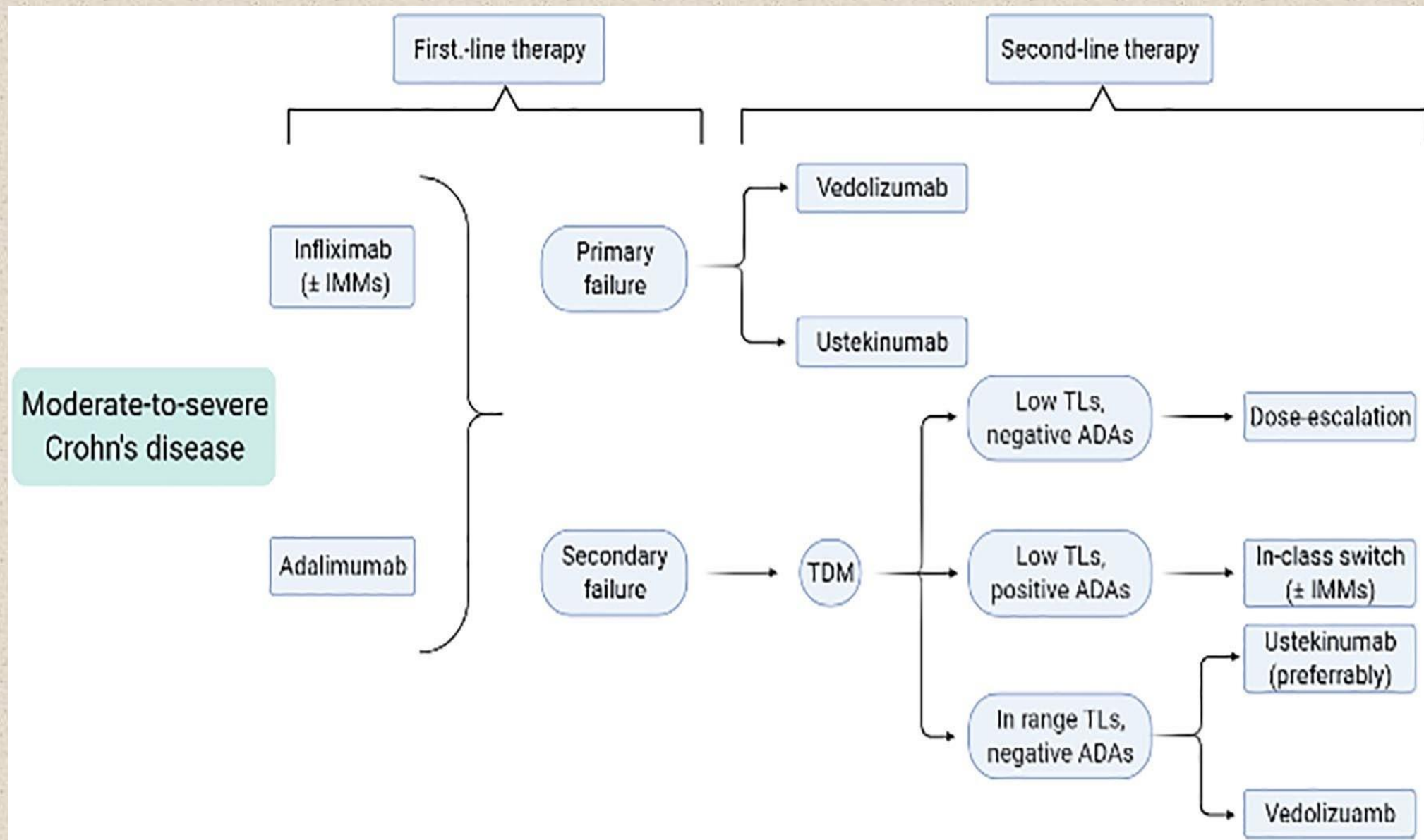
Maggiori probabilità di riguadagnare e mantenere la risposta dopo l'introduzione di un **agente di seconda linea non antagonista del TNF α**

Pazienti con
TL non rilevabili
e presenza di **Ac anti-farmaco**

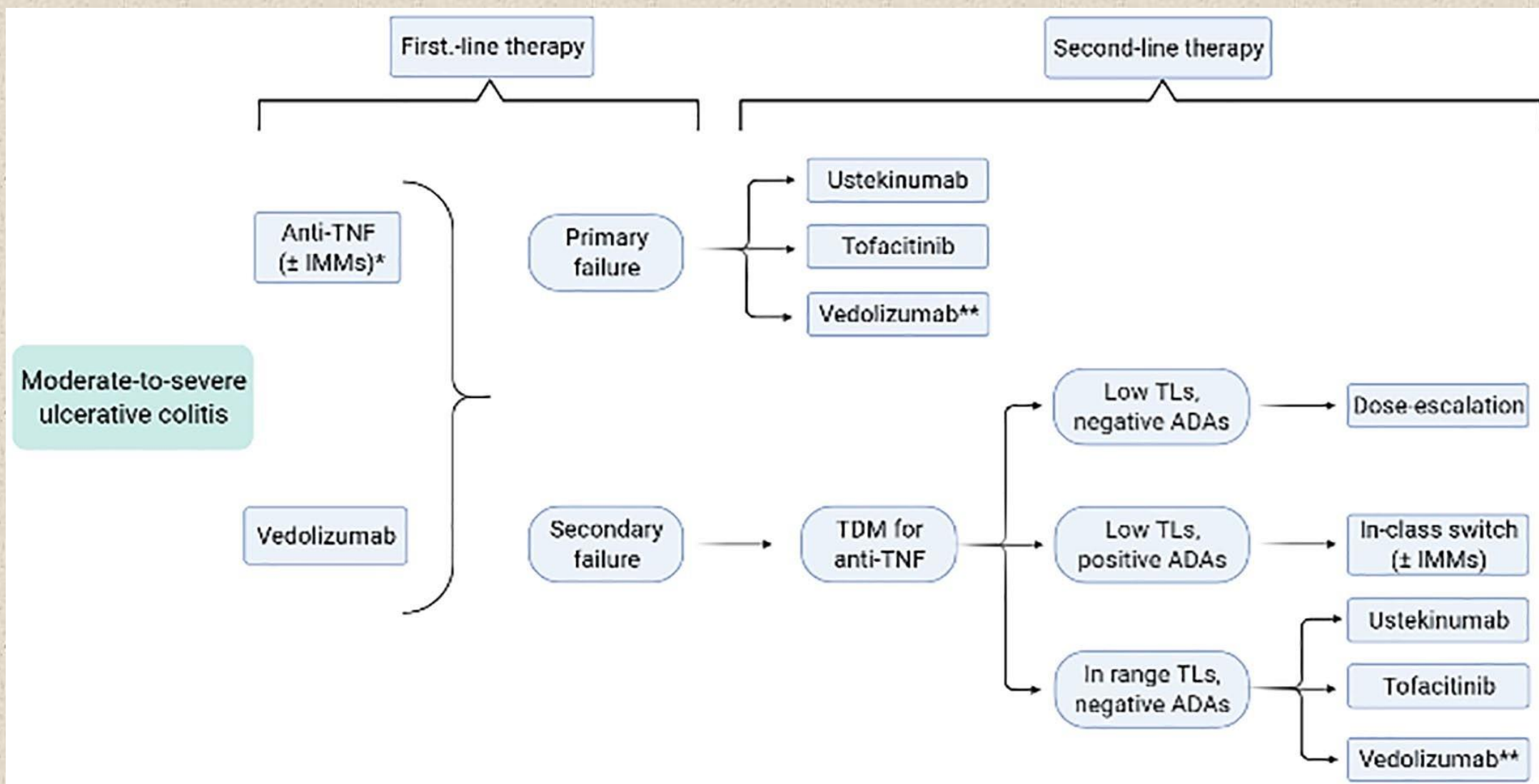


Anti-TNF α di seconda linea è stato efficace nell'indurre la remissione clinica

Proposed management algorithm for CD



Proposed management algorithm for UC



Poiché sia la MC che la CU sono ora riconosciute come condizioni progressive e invalidanti, **la prevenzione della disabilità a lungo termine** è diventata uno dei principali obiettivi del trattamento

...principali campi di ricerca....

lo sviluppo di **nuovi farmaci** con diversi meccanismi di azione

nuove strategie per la gestione delle malattie

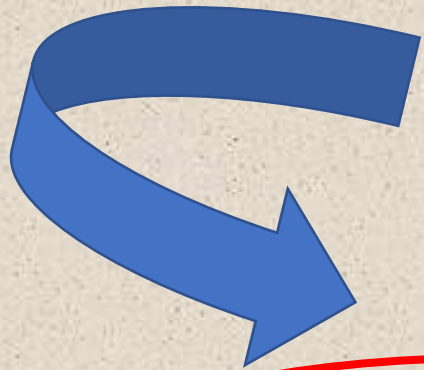
medicina personalizzata



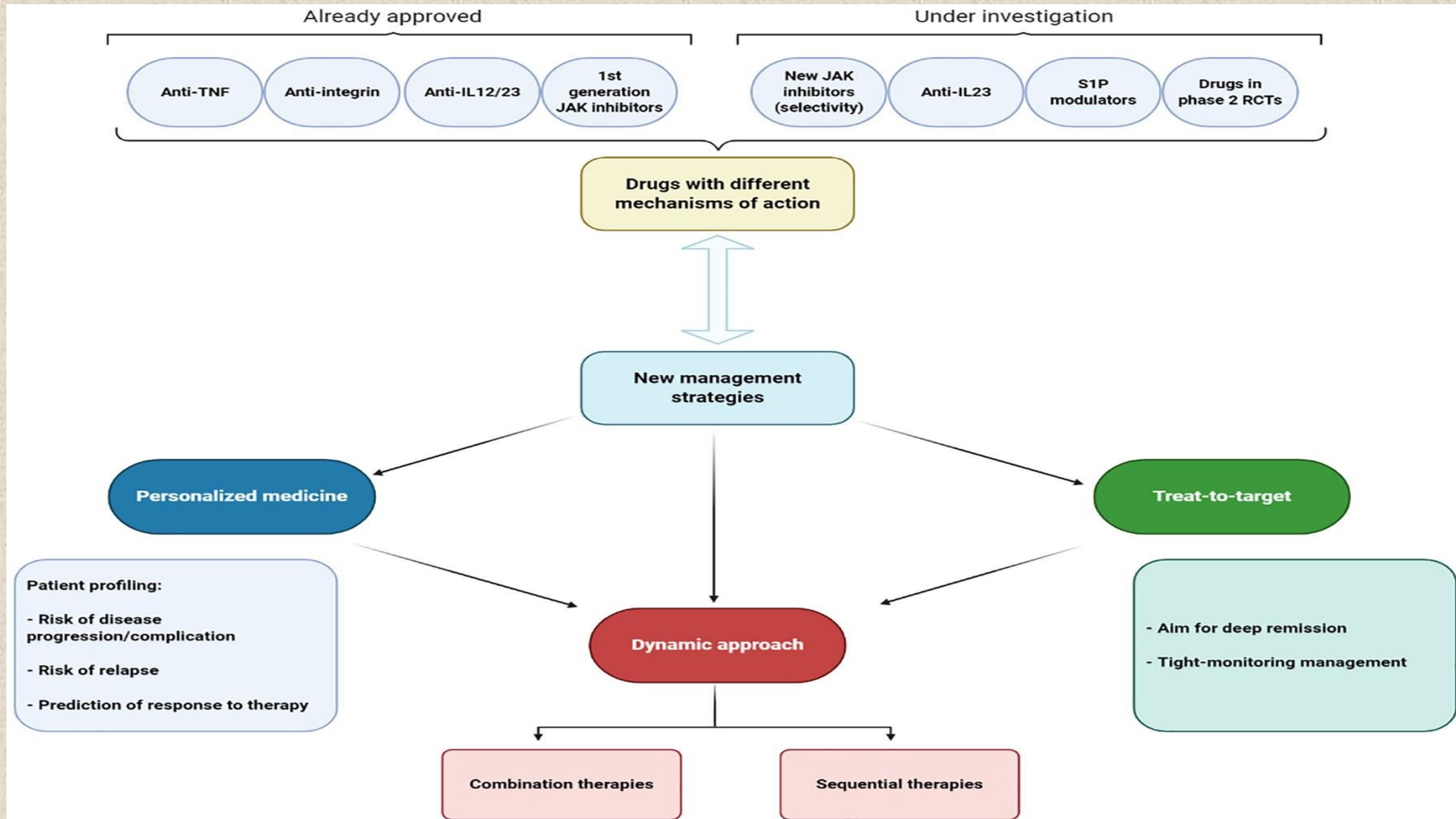
Un approccio "dinamico"

Terapie combinate

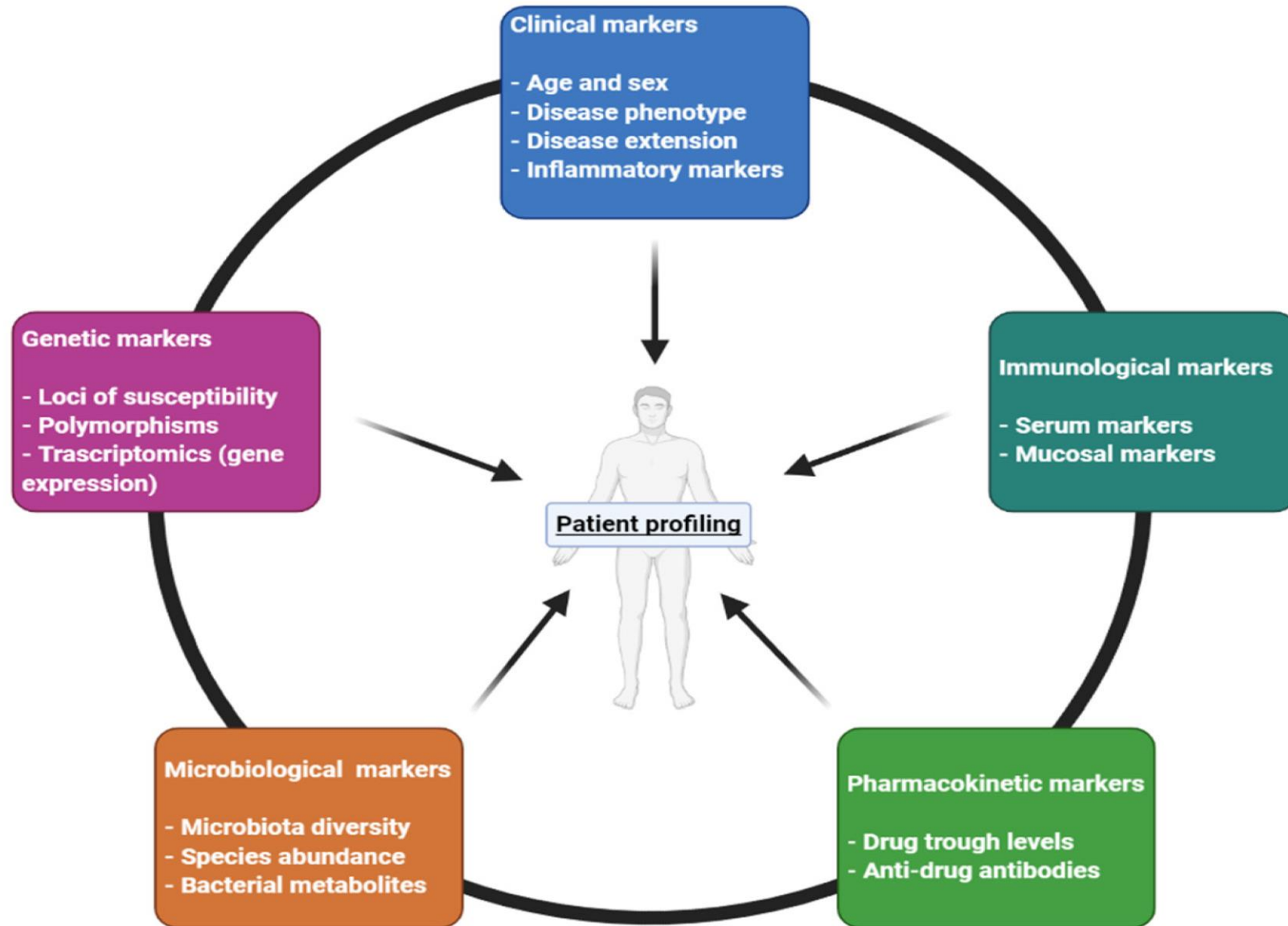
Terapie sequenziali



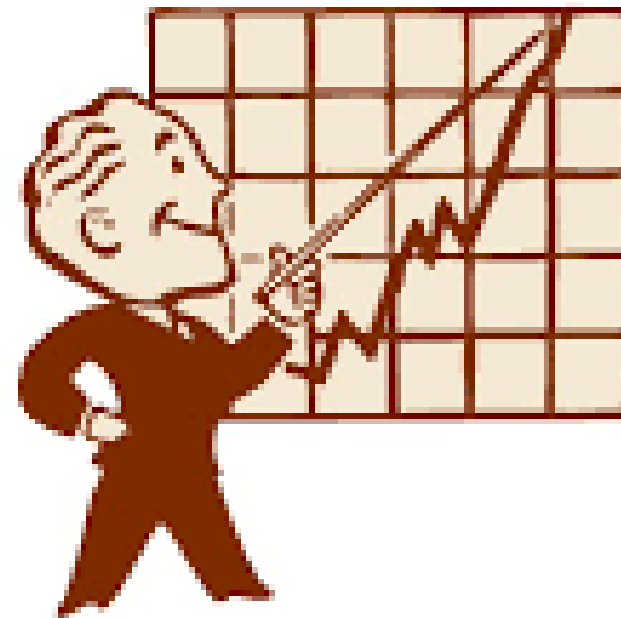
Implementazione necessaria nella gestione medica delle IBD



Multiparametric predictive models



FINE DELLA PRESENTAZIONE



GRAZIE PER L'ATTENZIONE!