

Χρήση βιολογικών παραγόντων στη Γαστρεντερολογία

Γεώργιος Π. Καραμανώλης
Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας
Αρεταίειο Νοσοκομείο

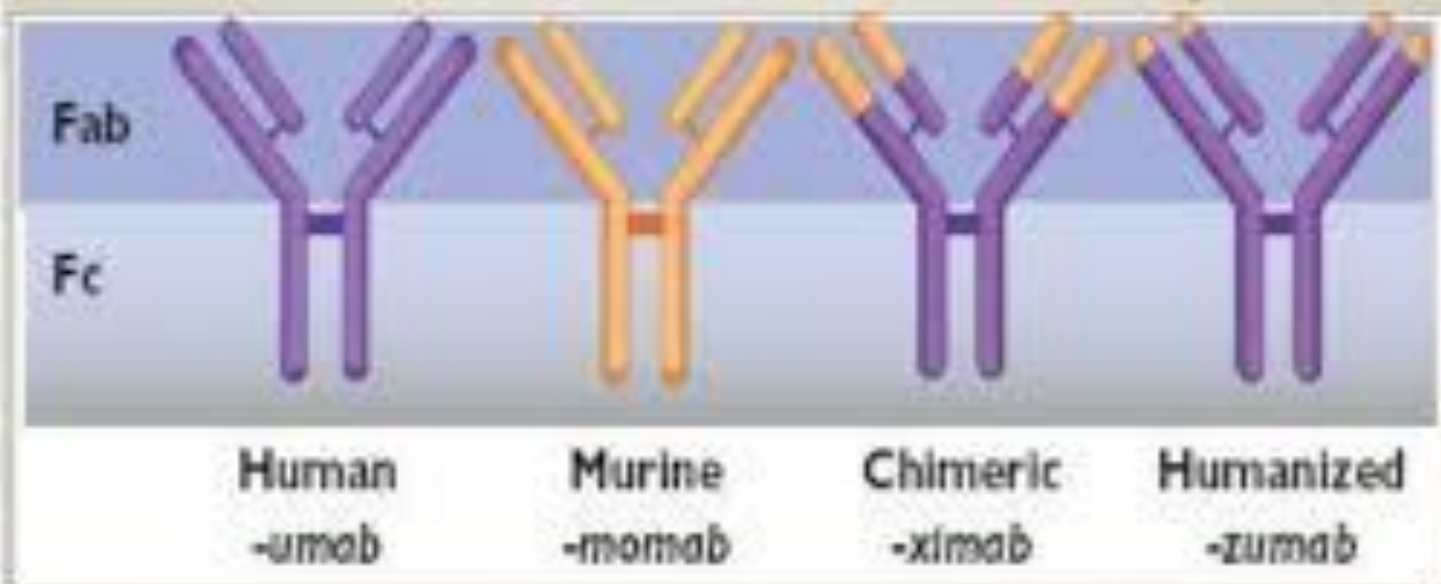
ορισμός

βιολογικό είναι κάθε φαρμακευτικό σκεύασμα που προέρχεται ή ημι-συντίθεται από βιολογικές πηγές

ο όρος «βιολογικά» χρησιμοποιείται αποκλειστικά για θεραπευτικά προϊόντα που δημιουργούνται με την βιολογική διαδικασία της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA

μονοκλωνιά αντισώματα: αντισώματα παρόμοια με αυτά που χρησιμοποιεί ο οργανισμός σαν φυσική άμυνα, αλλά είναι "custom-designed" και παρασκευάζονται για να μπλοκάρουν συγκεκριμένες ουσίες ή να στοχεύουν συγκεκριμένο τύπο κυττάρων

Monoclonal Antibody



Purple : Human component

Orange : Murine components

TNF- α

**πλειοτροπική προφλεγμονώδης κυταροκίνη που ρυθμίζει
πολλαπλές βιολογικές λειτουργίες:**

- κυτταρική επιβίωση , πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση, απόπτωση
- μεσολαβεί στην τοπική φλεγμονώδη ανοσιακή απόκριση
- επάγει την έκφραση άλλων κυταροκινών και χημειοκινών

βιολογικοί στόχοι εκτός του TNF-α

- Integrins (vedolizumab, etrolizumab)
- IL-12/23 (ustekinumab)
- Janus Kinase (tofacitinib, filgotinib)
- S1-phosphate receptor (ozanimod)
- TGFβ/SMAD (morgensen)
- MADCAM
- IL-6

anti-TNF-α παράγοντες

- πολύ παλιοί (infliximab)
- παλιοί (adalimumab, certolizumab)
- νέοι (golimumab)
- «νέοι» (CTP-13 infliximab-biosimilar)

anti-TNF

- σε ανθεκτική στα ενδοφλέβια στεροειδή ΕΚ και NC
- σε ενεργό, ανθεκτική στα στεροειδή ΕΚ και NC
- οξεία σοβαρή ΕΚ
- συριγγοποιό NC

στόχοι θεραπείας

- επίτευξη ύφεσης
- διατήρηση ύφεσης
- βλεννογονική επούλωση
- ιστολογική ύφεση (?)

στόχοι θεραπείας : ορισμοί

- ο **ύφεση:** πλήρης υποχώρηση των συμπτωμάτων και επούλωση του βλεννογόνου
- ο ανταπόκριση: κλινική και ενδοσκοπική βελτίωση

anti-TNF

- μικρή διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ infliximab και adalimumab στην NC
- καλύτερη αποτελεσματικότητα infliximab έναντι adalimumab και golimumab στην EK

anti-TNF: αντενδείξεις

- παρουσία αποστήματος
- παρουσία εντερικής απόφραξης/στένωσης
- φυματίωση
- βαριά συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- ιστορικό λεμφώματος
- οπτική νευρίτιδα
- multiple sclerosis

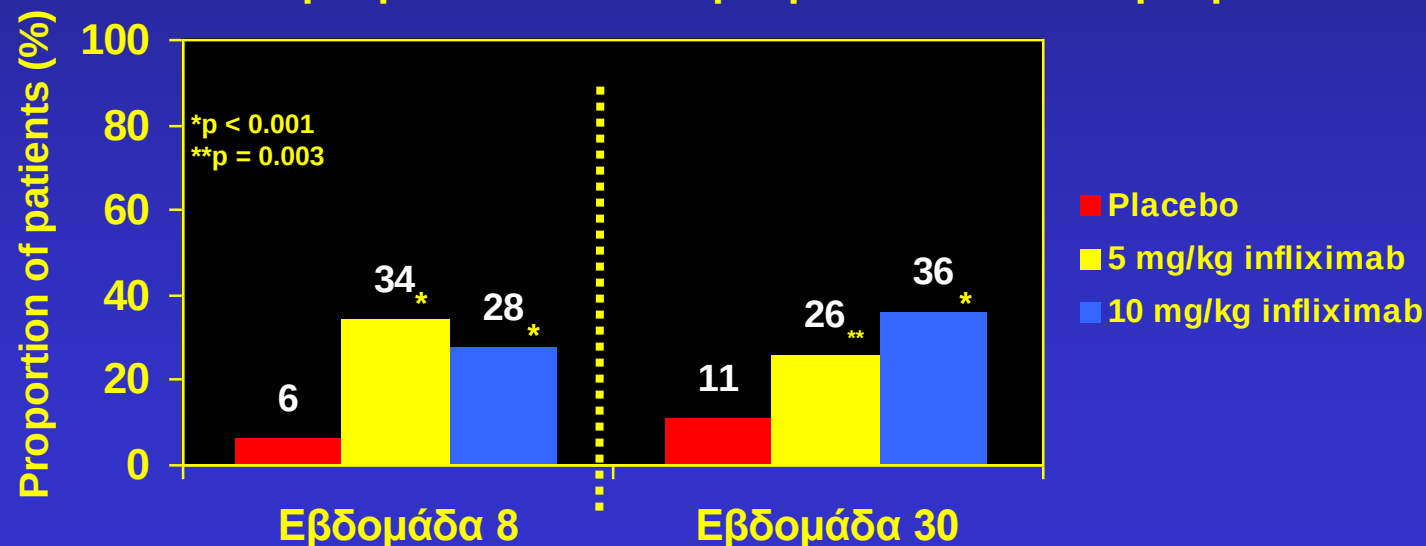
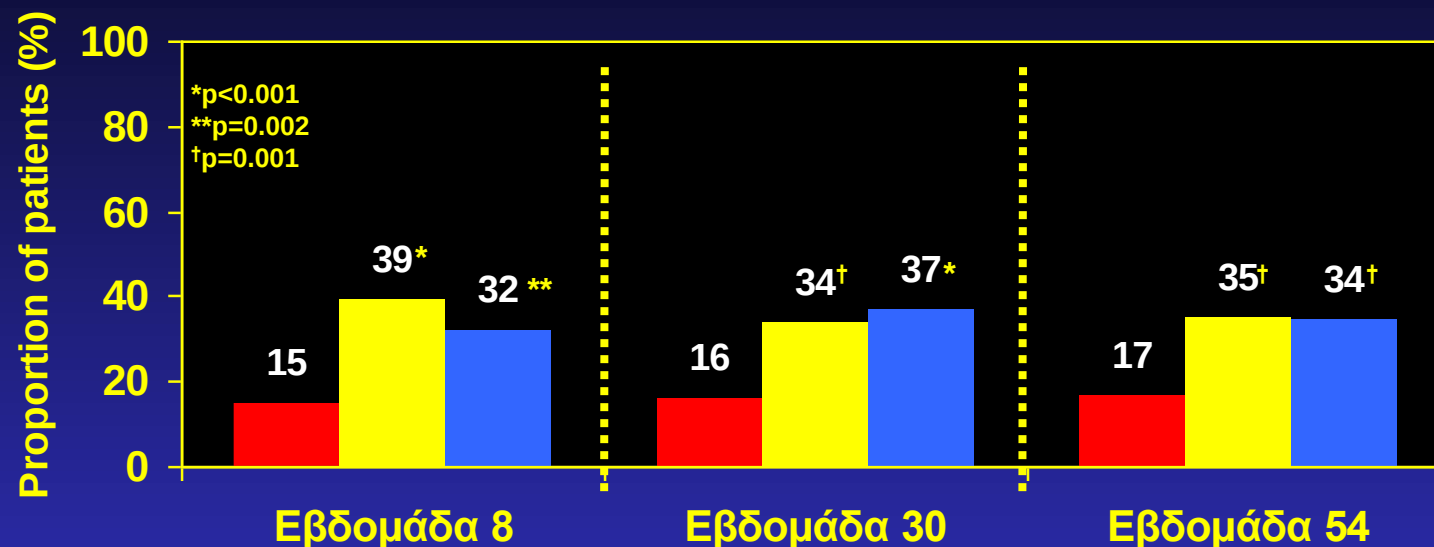
anti-TNF: πρόβληματα

- λέμφωμα
- όχι-μελάνωμα καρκίνος δέρματος
- σοβαρές λοιμώξεις
- απώλεια της ανταπόκρισης: 10% / έτος
μειωμένη ανταπόκριση σε άλλο anti-TNF

Infliximab

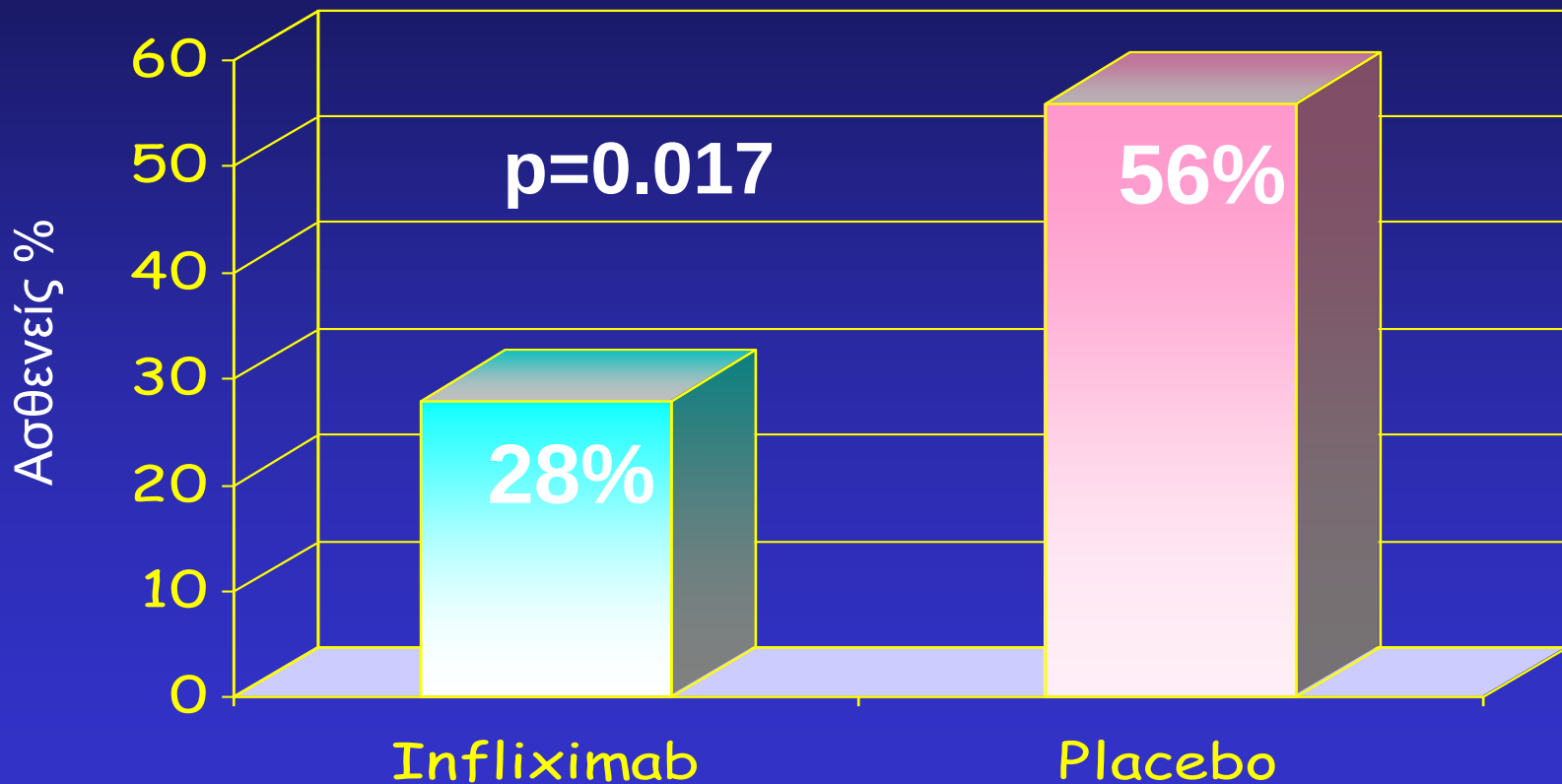
- ενδοφλέβια έγχυση
- μεγάλη εμπειρία χρήσης (18 έτη, 900,000 ασθενείς με ΙΦΝΕ)
- δόση: 5mg/kg στις 0-2-6 εβδομάδες και μετά κάθε 8 εβδομάδες
- προσαρμογή στο δοσολογικό σχήμα: 5-10 mg/kg, 4-8 εβδομάδες)
- θεραπεία βασισμένη σε επίπεδα φαρμάκου και αντισώματα
- συγχορήγηση ανοσοκατασταλτικών για αύξηση αποτελεσματικότητας

Infliximab σε ΕΚ



οξεία σοβαρή ΕΚ

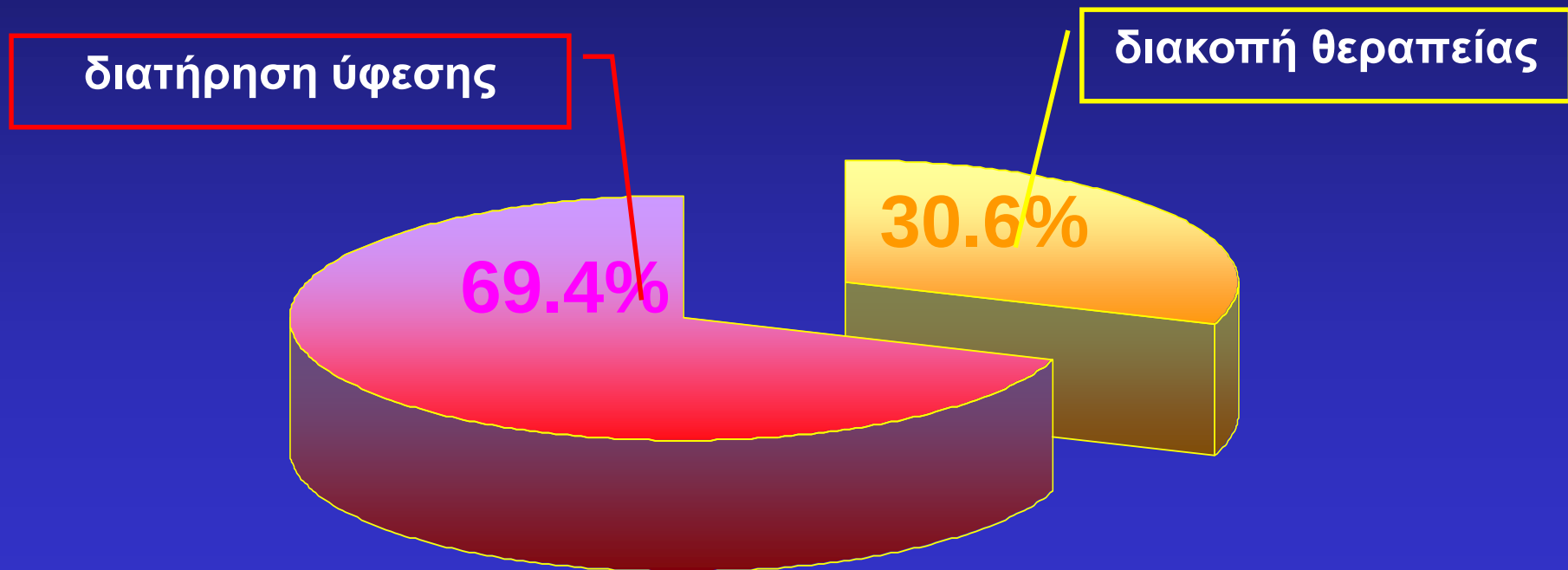
45 ασθενείς με αποτυχία στα στεροειδή την 7^η ημέρα
κολεκτομή στους 3 μήνες



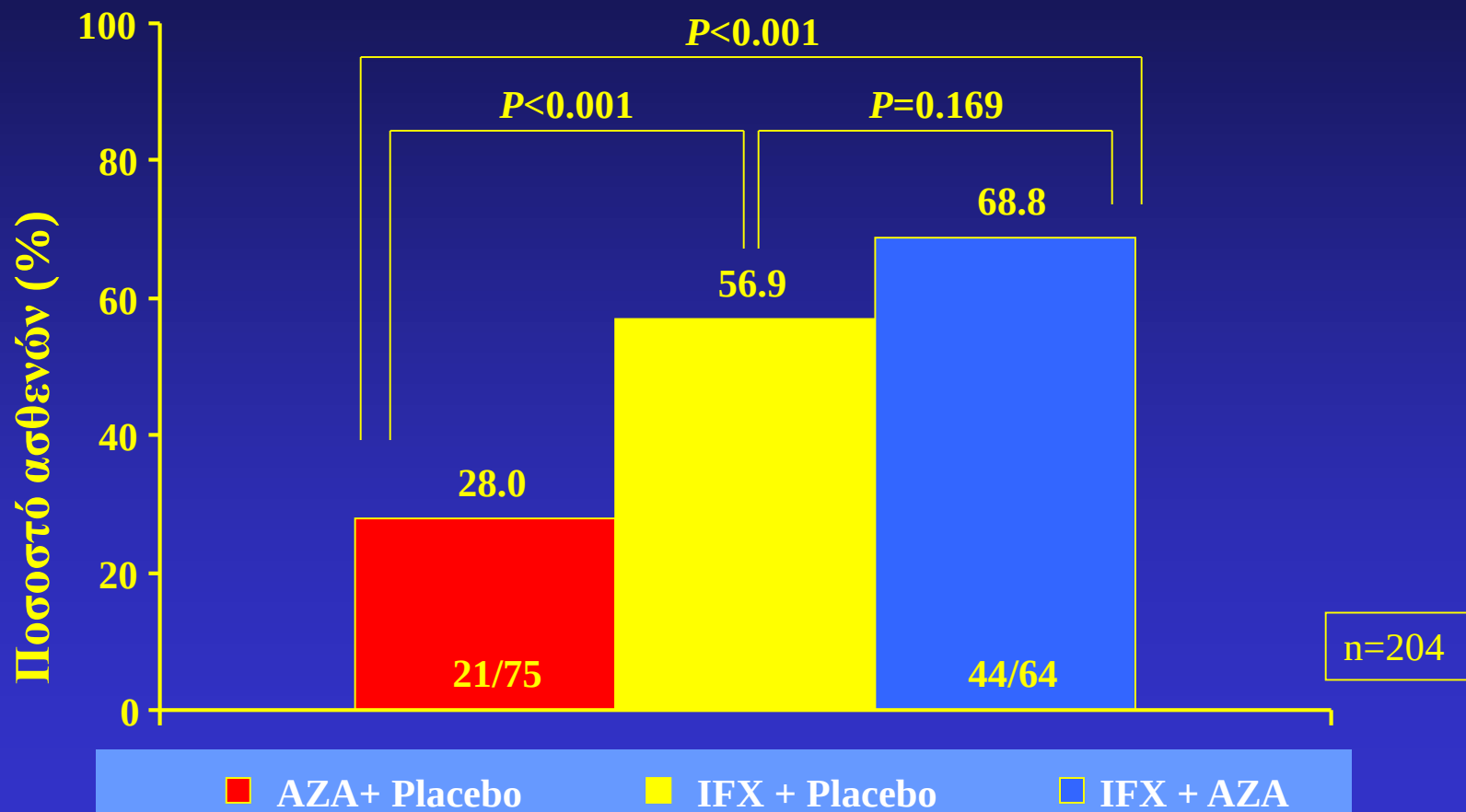
μακροχρόνια αποτελεσματικότητα

ACT 1 & ACT 2 EXTENSION STUDIES

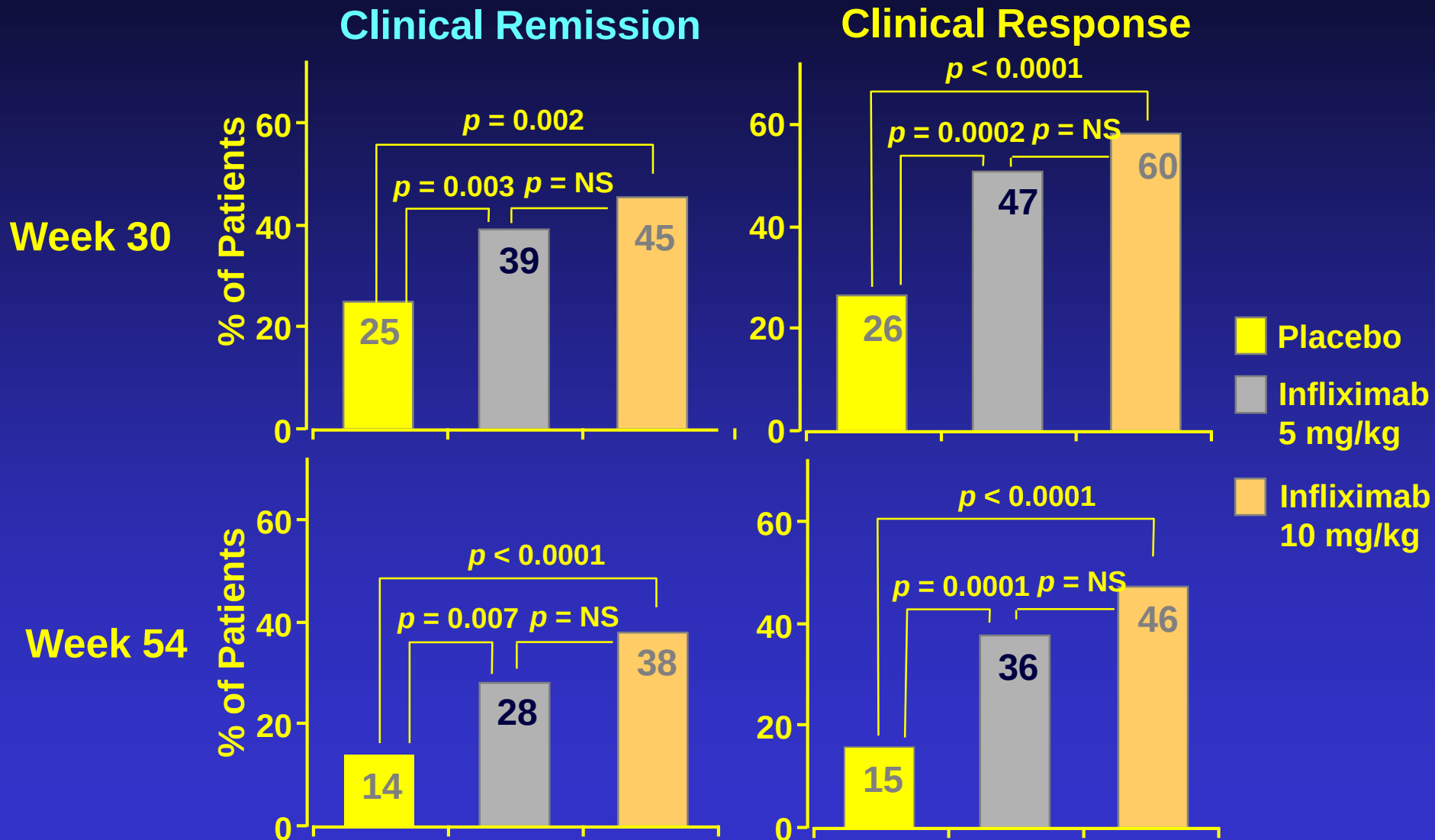
3 έτη συνεχούς θεραπείας, 229 ασθενείς



Infliximab σε NC



ACCENT I: maintenance Infliximab for CD

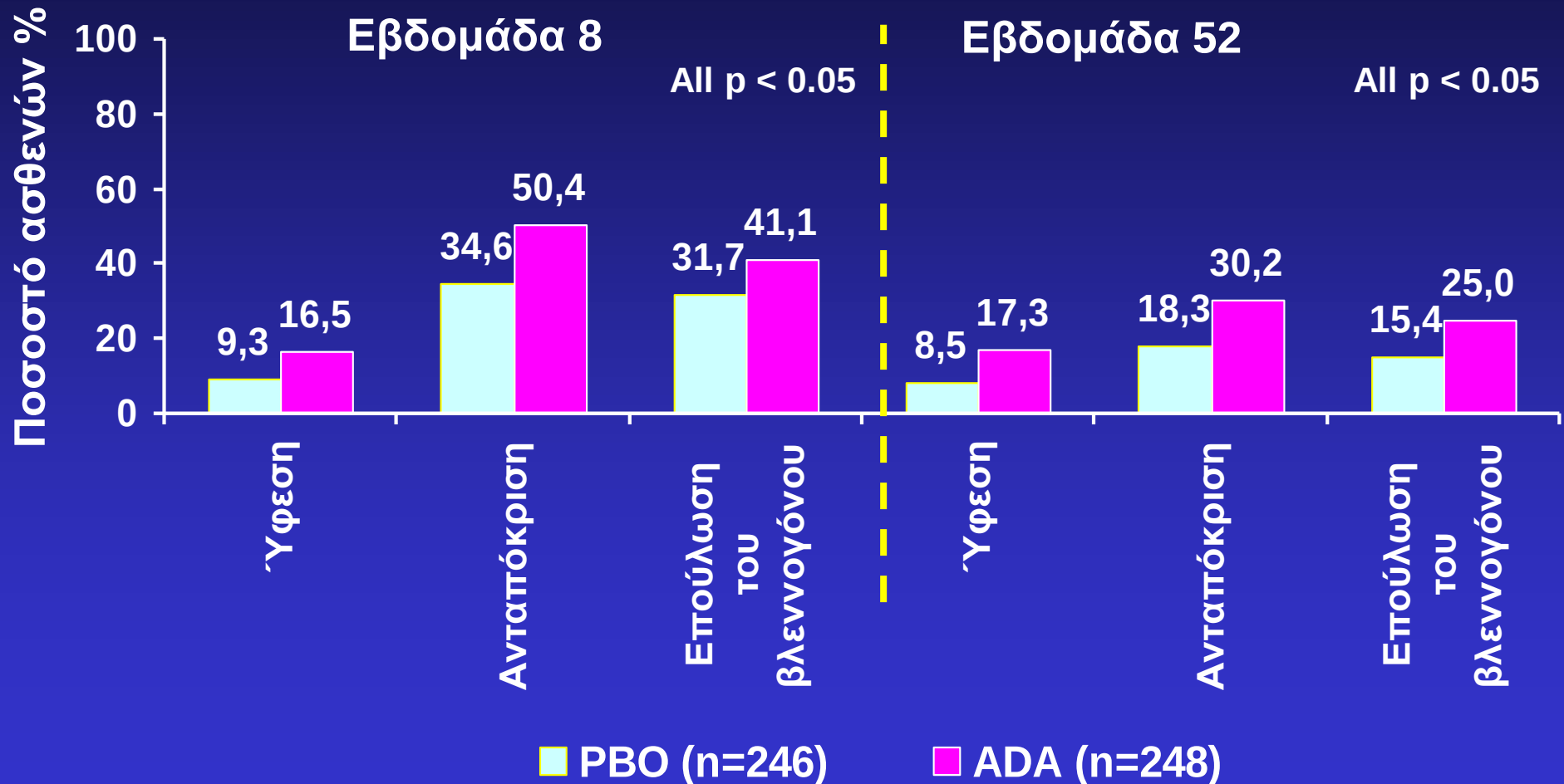


Adalimumab

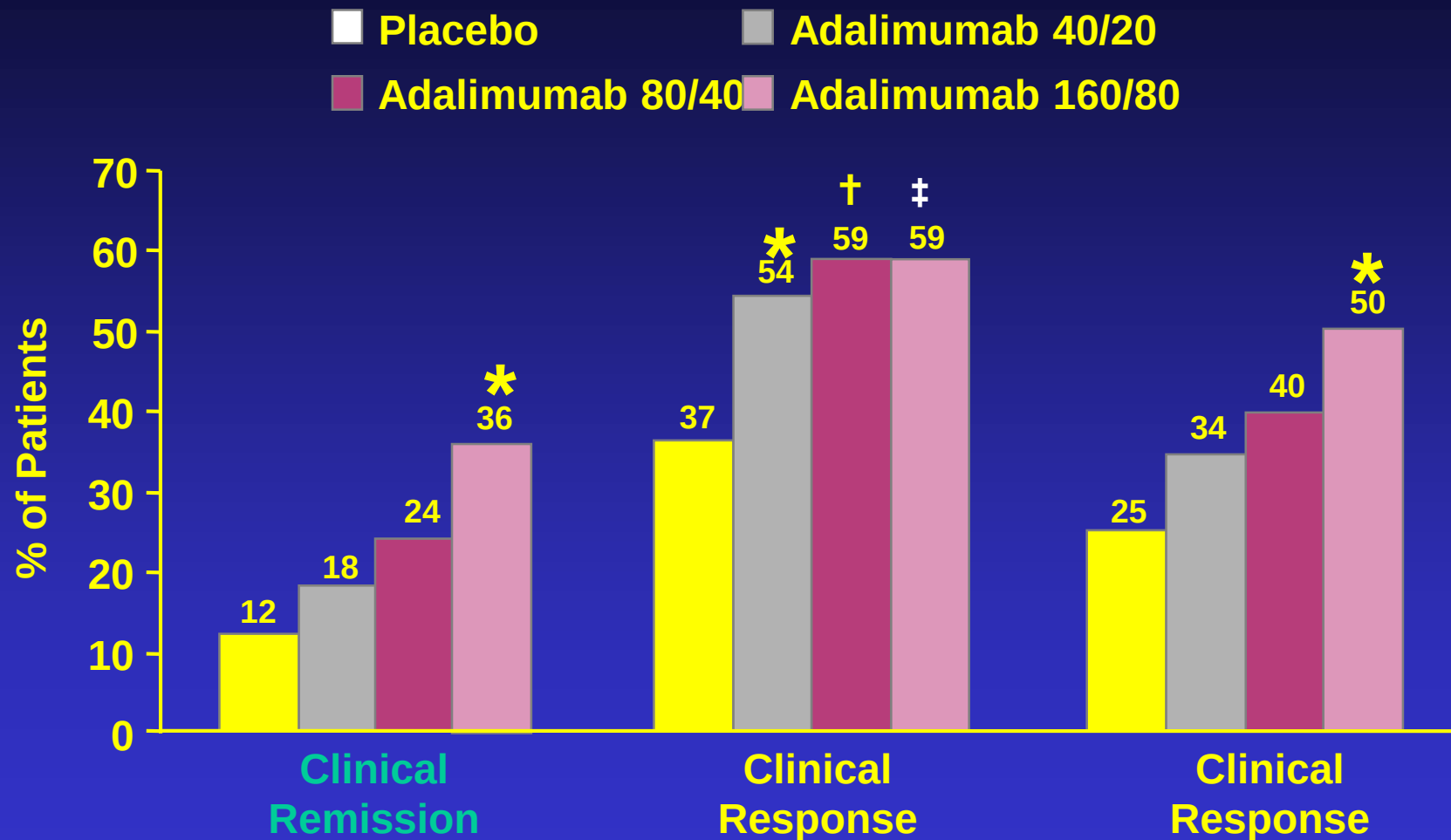
- υποδόρια χορήγηση
- μεγάλη εμπειρία χρήσης
- δόση: 160mg και 80mg (0-2 εβδομάδες) και μετά 40 mg κάθε 2 εβδομάδες
- δυνατότητα για εντατικοποίηση (ανά εβδομάδα)
- κλινικά αποτελεσματικό ως μονοθεραπεία (;
- αποτελεσματικό σε αποτυχία anti TNF-a (infliximab)

Adalimumab στην ΕΚ

Μέτρια έως σοβαρή ενεργός ΕΚ (60% IFX-naïve)



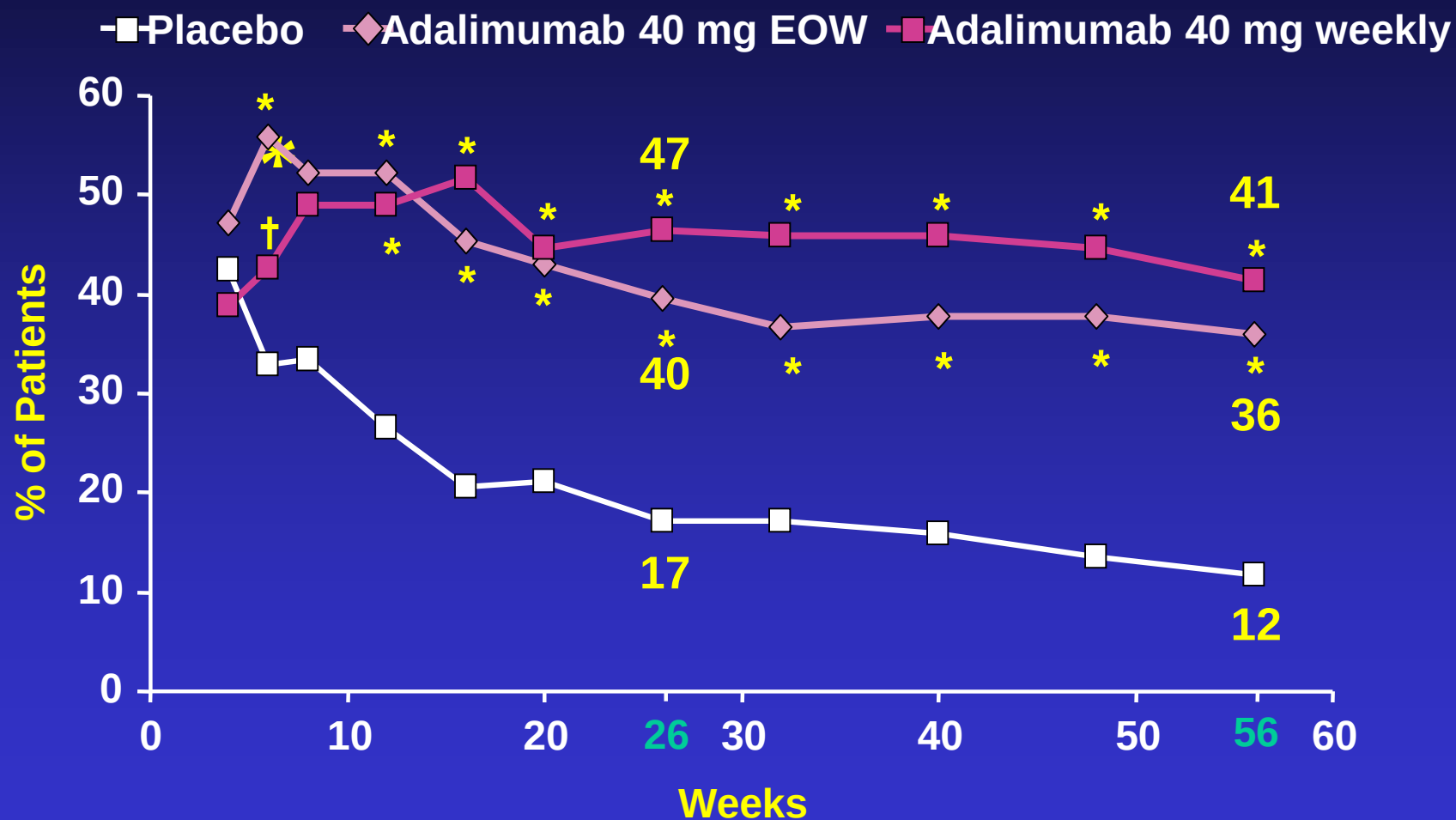
Adalimumab στην NC



• $p < 0.05$ vs placebo; † $p = 0.001$ vs placebo; ‡ $p = 0.007$ vs placebo.

Hanauer S, et al. *Gastroenterology*. 2006;130:323–33

CHARM: maintenance Adalimumab for CD



* $p < 0.001$ vs placebo; † $p = 0.005$ vs placebo.

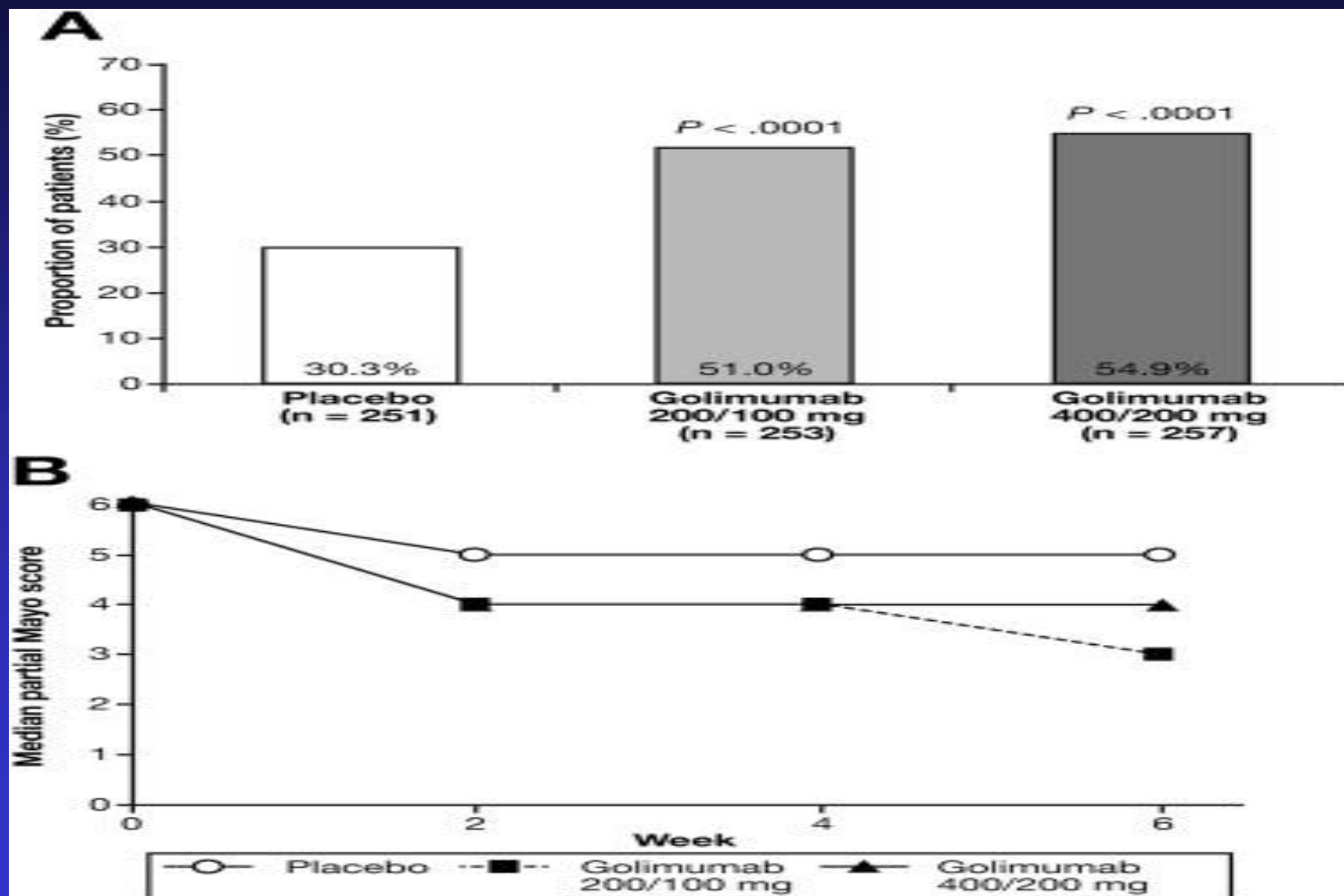
Colombel JF, et al. Gastro 2007; 52

golimumab

- υποδόρια χορήγηση
- ελκώδης κολίτιδα
- δόση εφόδου: 200mg ,100mg,100mg (0-2-6 εβδομάδες)
- δοσολογικό σχήμα προσαρμοσμένο στο ΣΒ
 - <80 kg, 50mg / 4 εβδομάδες
 - >80 kg, 100mg / 4 εβδομάδες
- μονοθεραπεία

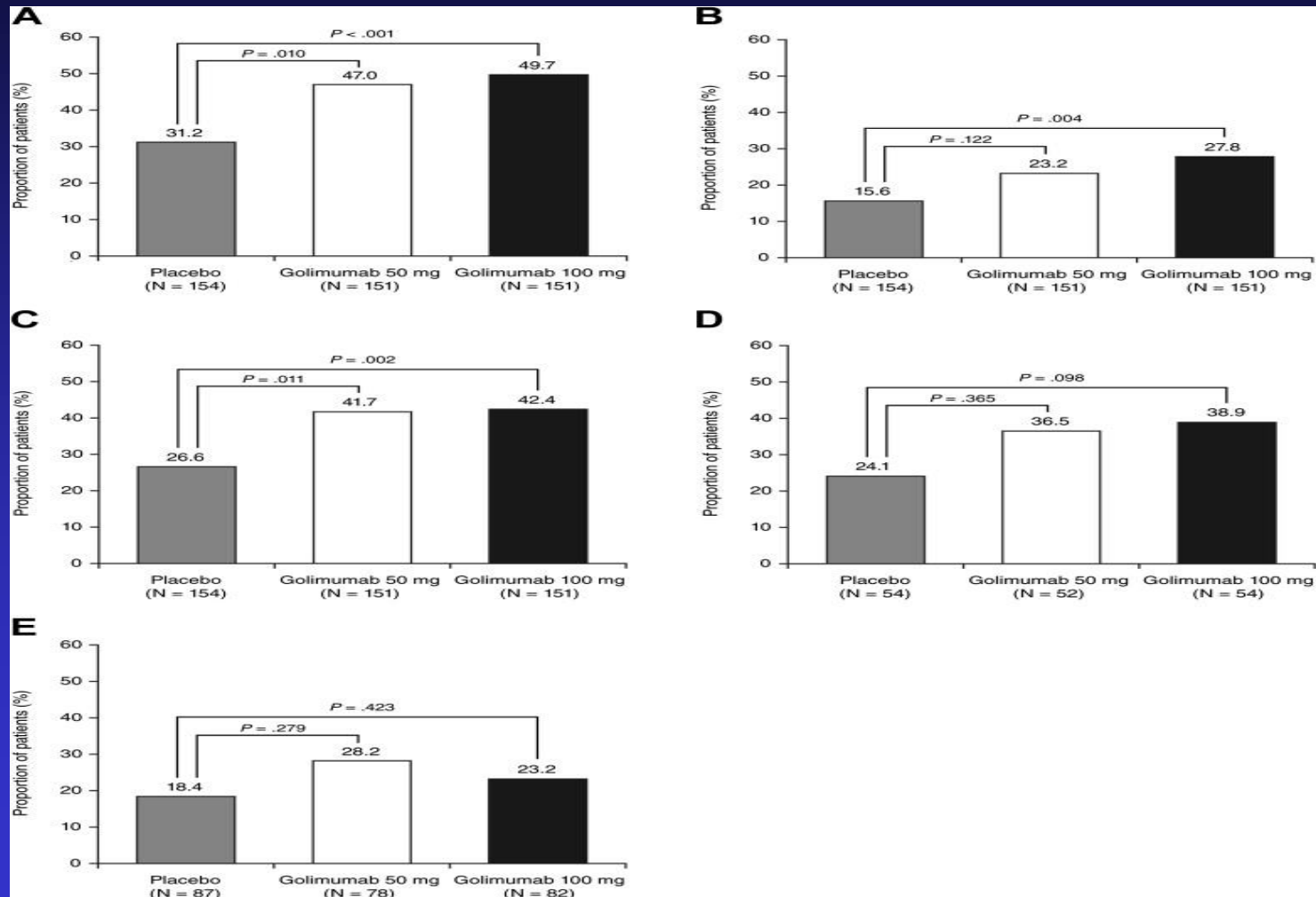
golimumab στην ΕΚ

μέτρια έως σοβαρή ενεργός ΕΚ: κλινική ανταπόκριση



golimumab στην ΕΚ

μέτρια έως σοβαρή ενεργός ΕΚ: διατήρηση ύφεσης

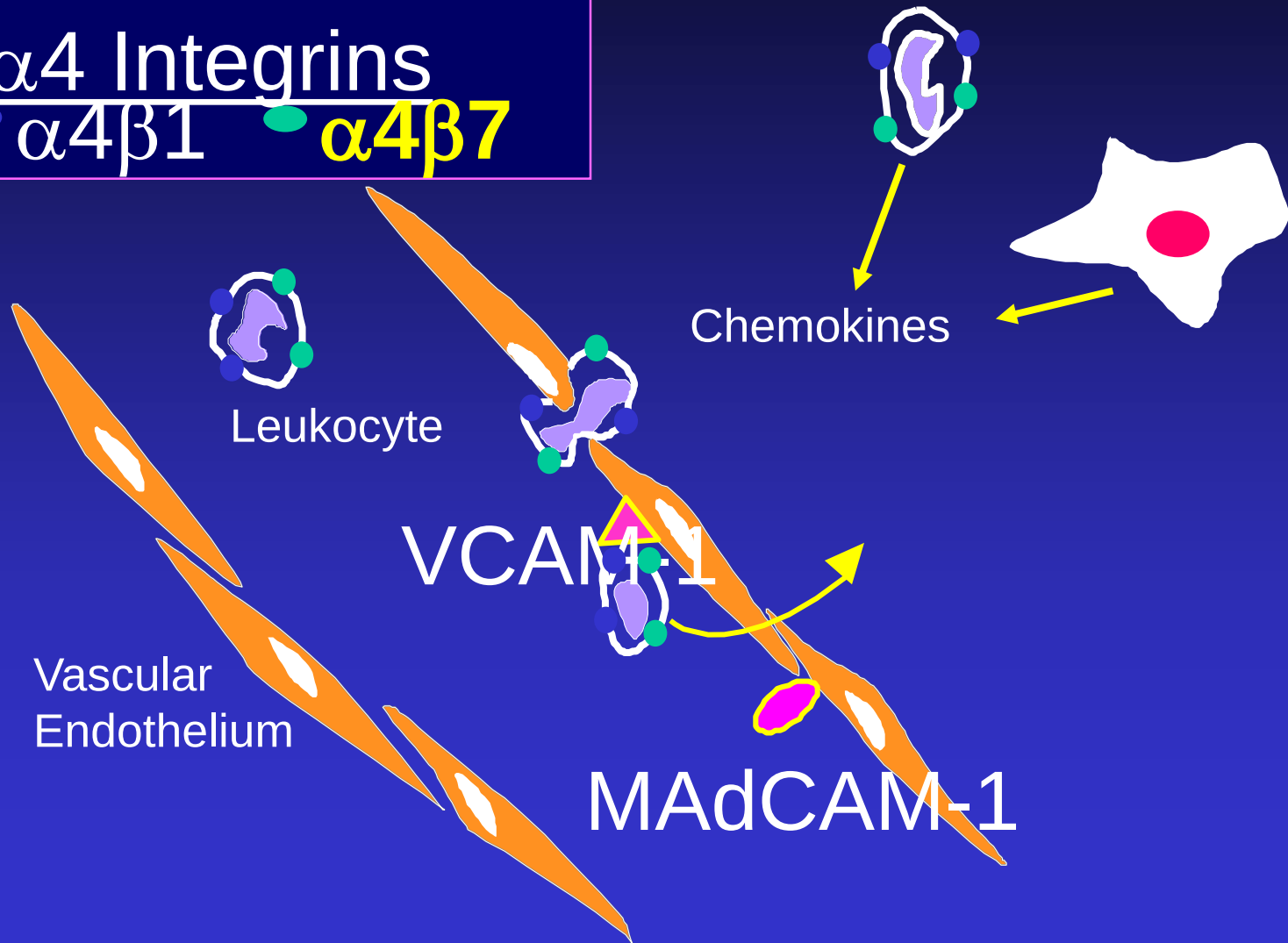


vedolizumab

- ανασυνδυασμένο ανθρωποποιημένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα
- αναστέλλει την προσκόλληση και μετανάστευση των λευκών αιμοσφαιρίων στο γαστρεντερικό σωλήνα δεσμεύοντας την α4β7 ιντεγκρίνη
- ενδοφλέβια χορήγηση
- δοσολογικό σχήμα: 300mg (0-2-6 εβδομάδες) και μετά ανά 8 εβδομάδες

vedolizumab: μηχανισμός δράσης

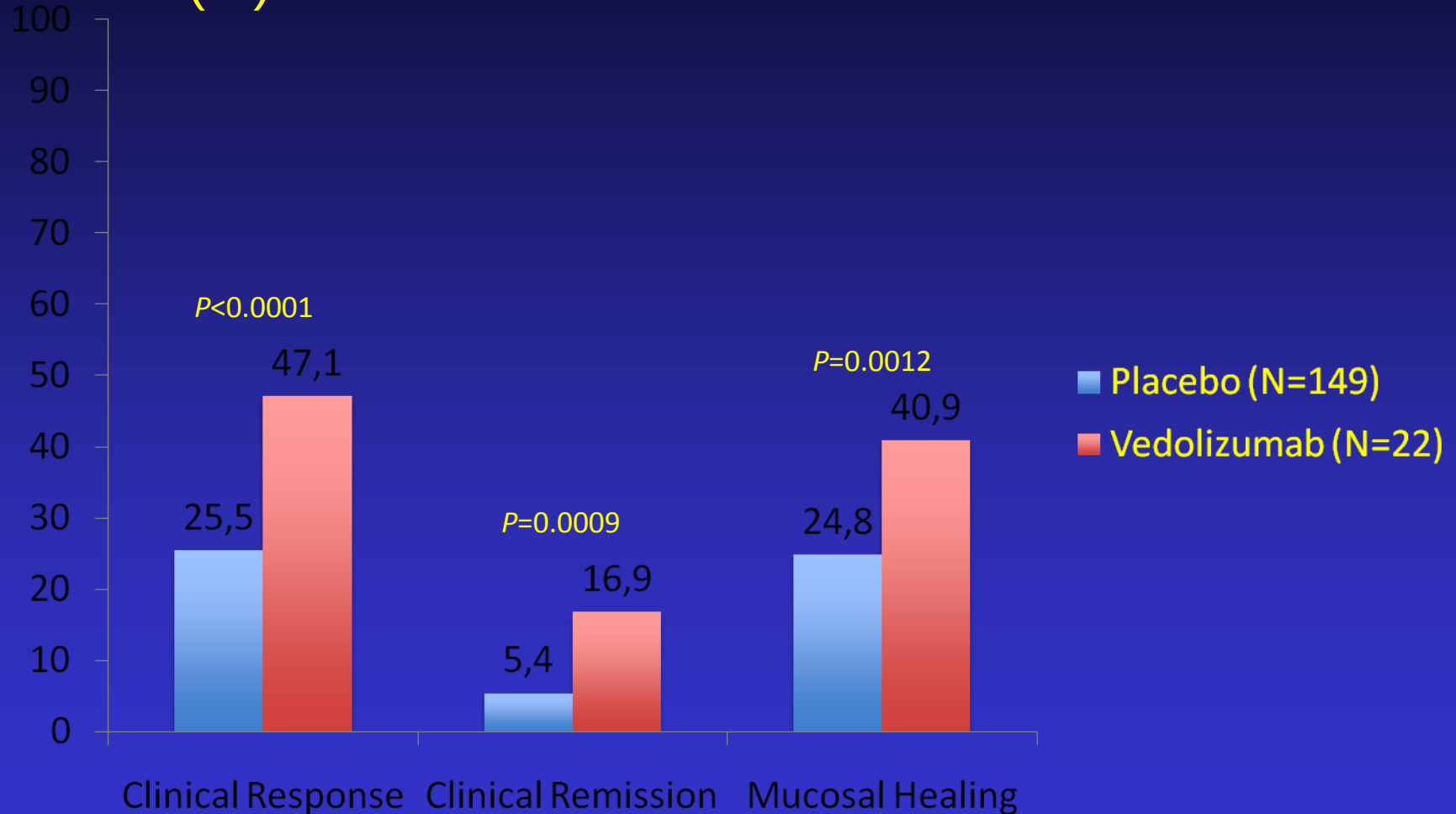
$\alpha 4$ Integrins
 $\alpha 4\beta 1$ $\alpha 4\beta 7$



GEMINI I: Vedolizumab in UC

efficacy at week 6

Patients (%)

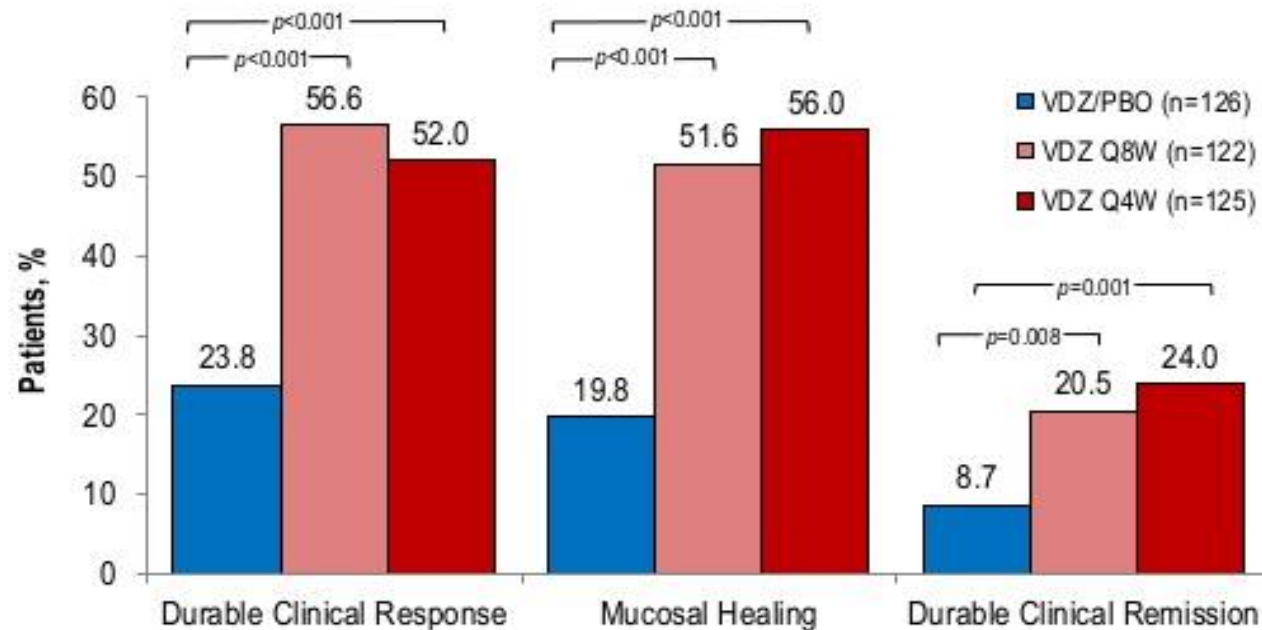


Feagan et al, N Engl J Med 2013;369:699-710

GEMINI I: Vedolizumab in UC

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

Secondary Outcomes: Maintenance ITT Population



Mean $\Delta\%$ (95% CI)

VDZ Q8W vs PBO 32.8 (20.8, 44.7)

VDZ Q4W vs PBO 28.5 (16.7, 40.3)

32.0 (20.3, 43.8)

36.3 (24.4, 48.3)

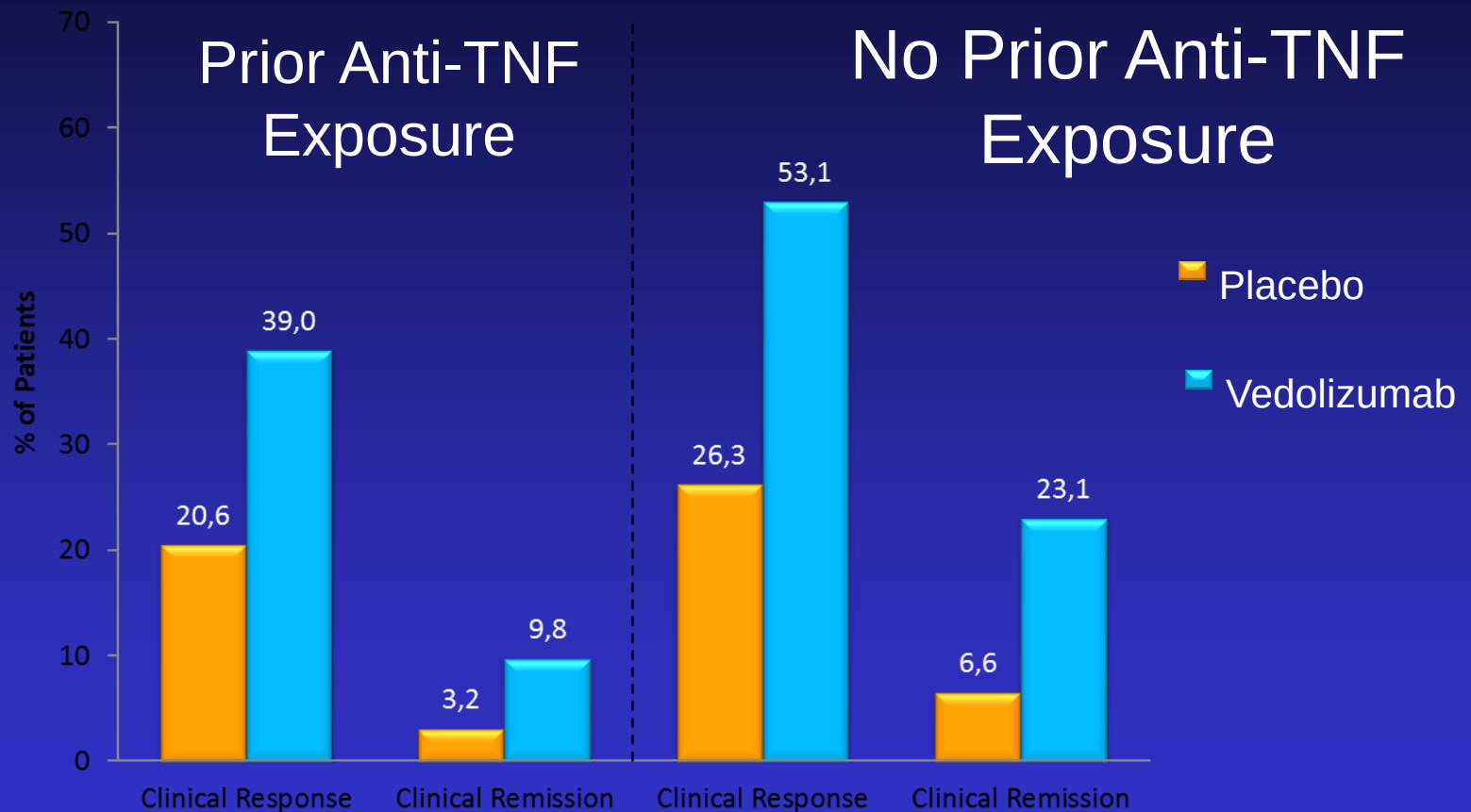
11.8 (3.1, 20.5)

15.3 (6.2, 24.4)

Derived from: Feagan BG et al. N Engl J Med 2013; 369: 699-710.

GC, glucocorticoid; PBO, placebo; VDZ, vedolizumab.

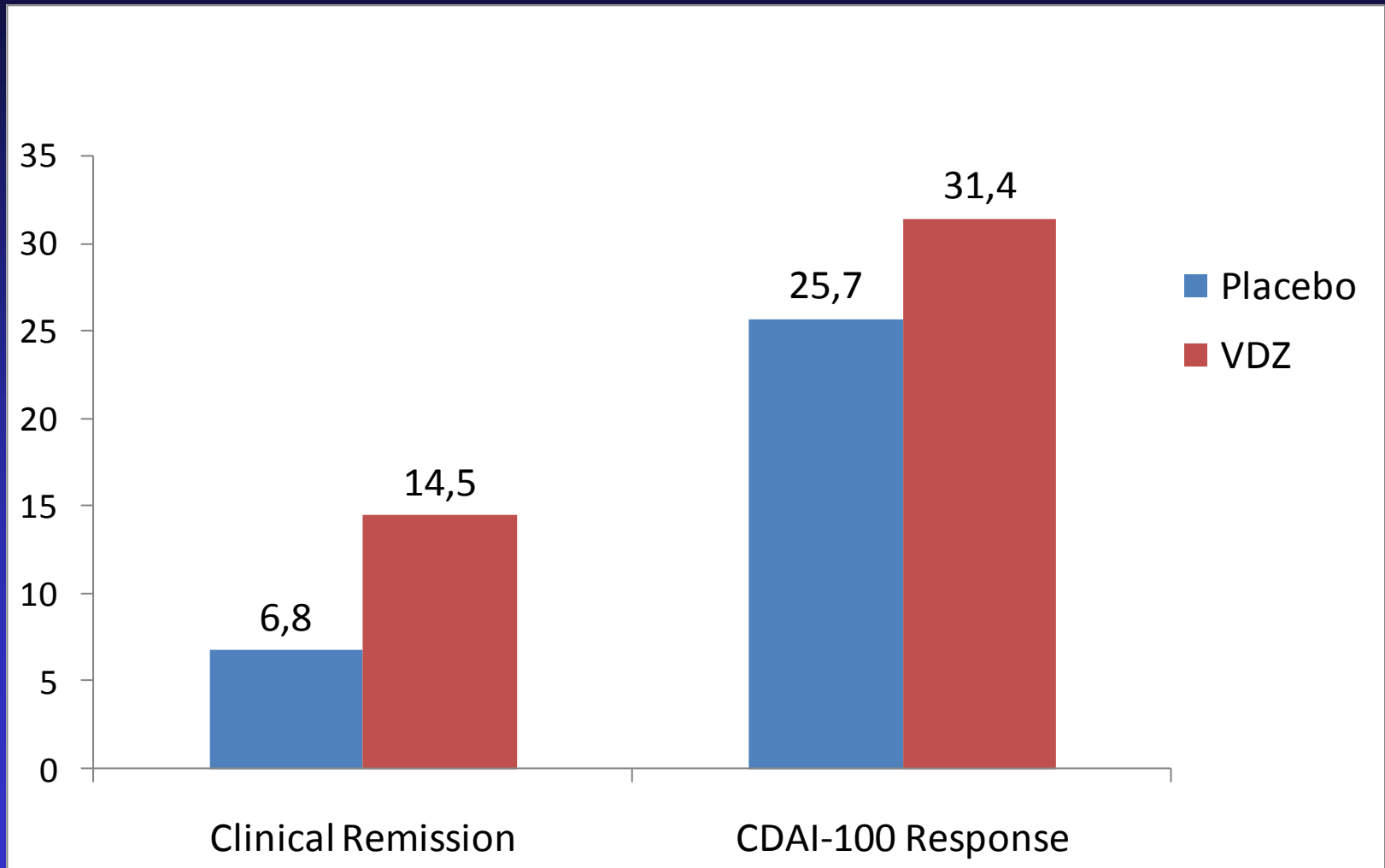
GEMINI I – Vedolizumab for the Treatment of UC (Induction) and Prior Anti-TNF Use



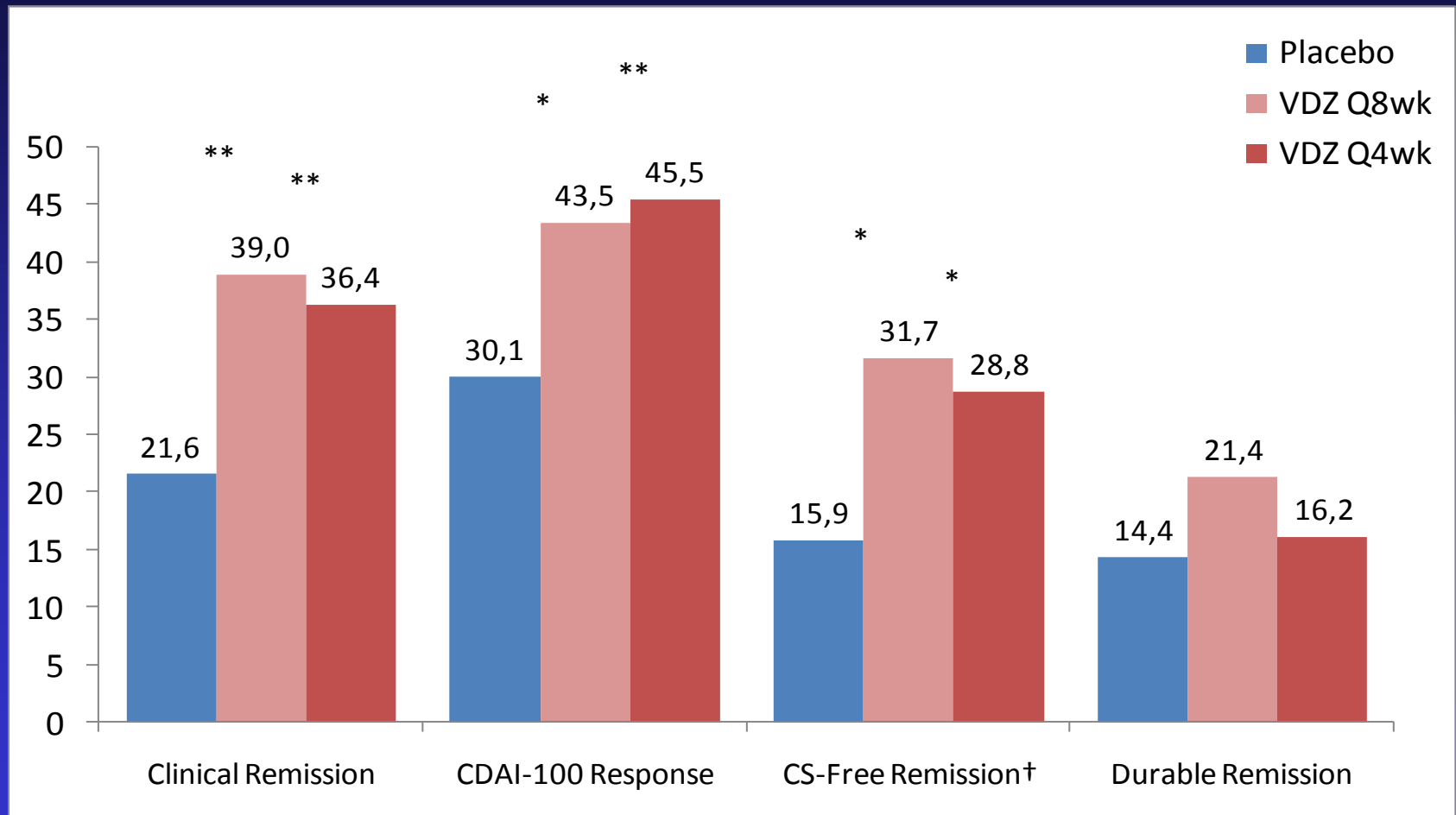
Feagan B, et al.

**P* < 0,005

Vedolizumab For Moderately-to-Severely Active Crohn's Disease: Results at Week 6



Vedolizumab For Maintenance of Response in Moderately-to-Severely Active Crohn's Disease: Results at Week 52



Sandborn W., et al. N Engl J Med 2013

vedolizumab: ασφάλεια

- δράση μόνο στο έντερο
- δεν επηρεάζει την λειτουργία των λεμφοκυττάρων αλλαχού
- μειωμένη συστηματική τοξικότητα
- μειωμένη τοξικότητα ΚΝΣ

	Lymphoma
Expected Rate (General Population)	2/10,000 PYF
Anti-TNF therapy	6/10,000 PYF
Anti-integrins (Vedolizumab, Natalizumab)	3/10,000 PYF

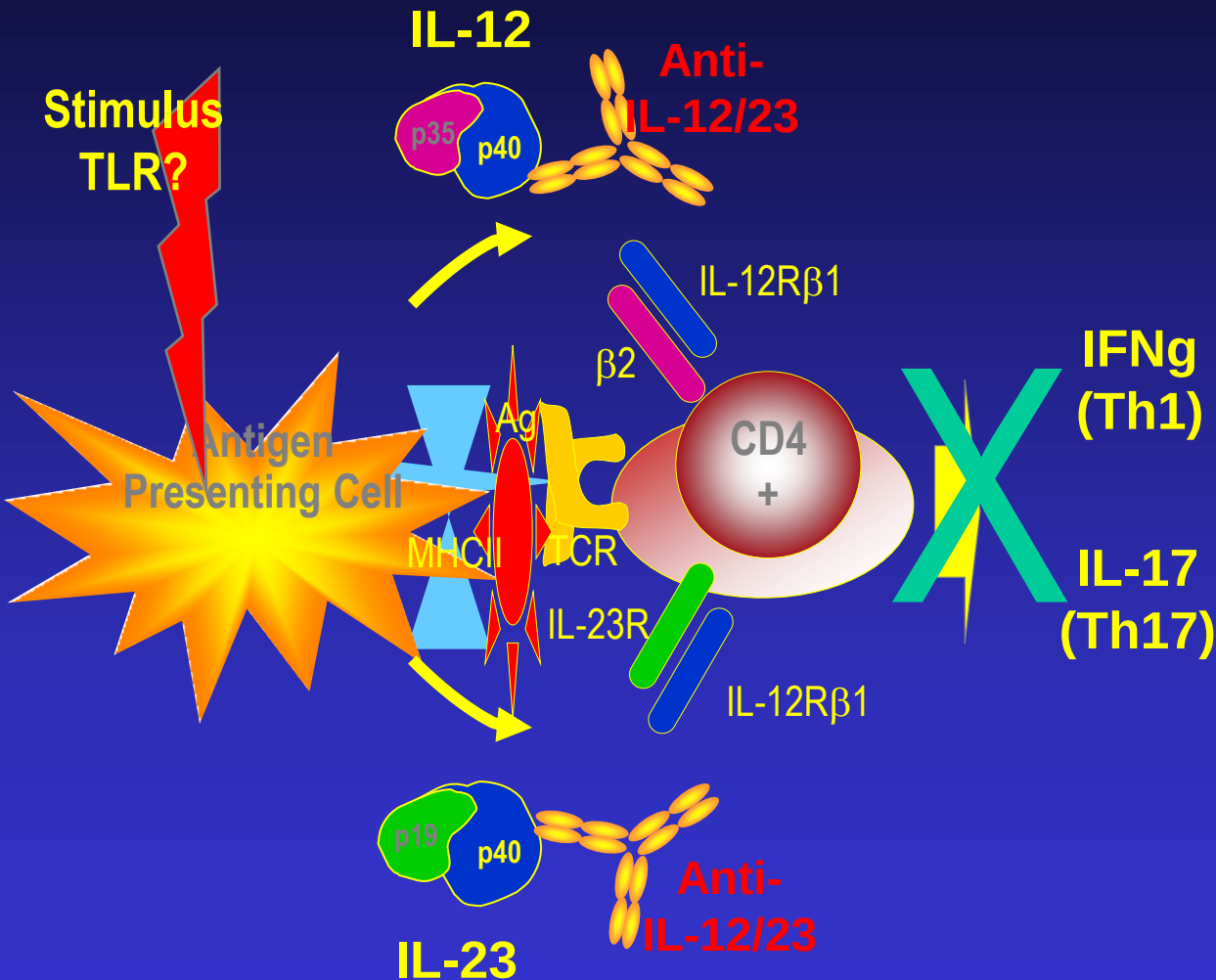
vedolizumab: ασφάλεια

	Vedolizumab	Anti-TNF therapy
Serious Infection	-	+/-
Opportunistic	-	+
Demyelinating	-	+
Autoimmune (SLE, vasculitis)	-	+
Dermatology (psoriasis)	-	+
Cardiac (CHF)	-	+
Pulmonary (Sarcoidosis, ILD)	-	+

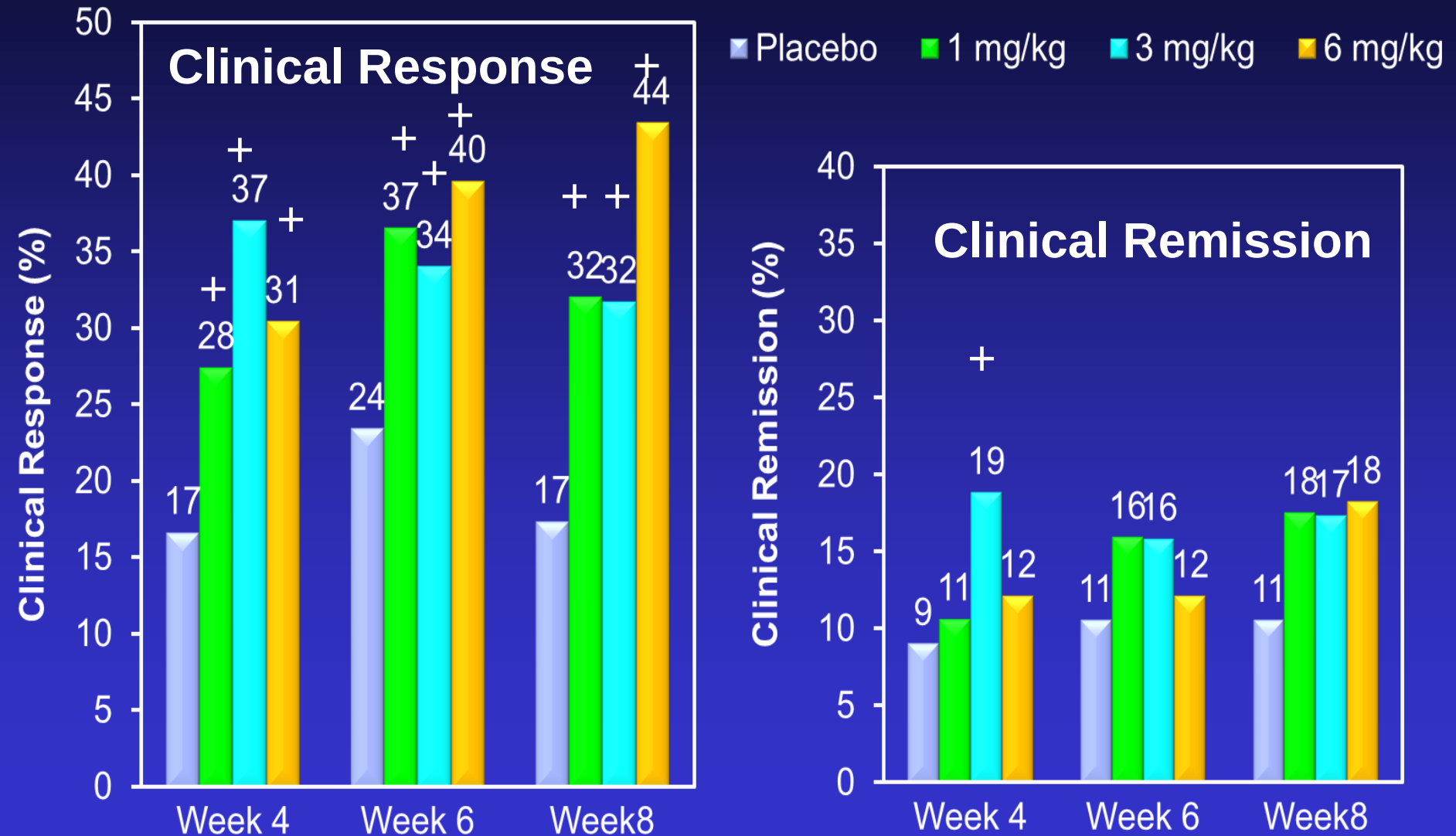
ustekinumab

- μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι p40 της IL-12 και 23
- μέτρια – σοβαρή ν. Crohn που δεν ανταποκρίνεται στους anti-TNF
- ενδοφλέβια χορήγηση
- δοσολογικό σχήμα εφόδου: 6 mg/kg
- δοσολογικό σχήμα διατήρησης ύφεσης: 90 mg ανά 8 εβδομάδες

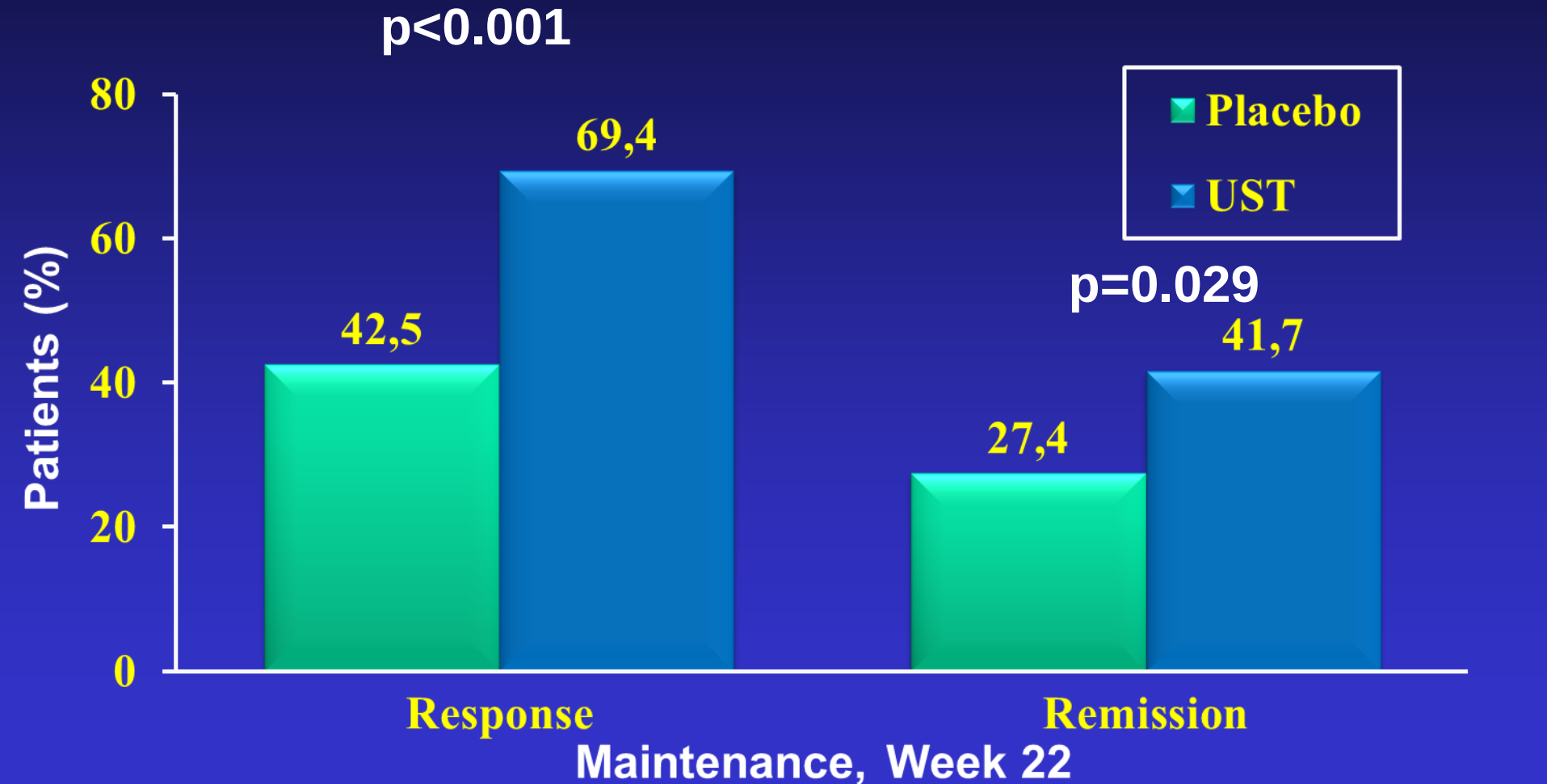
Ustekinumab: μηχανισμός δράσης



Ustekinumab for Induction of Moderate to Severe Crohn's Disease

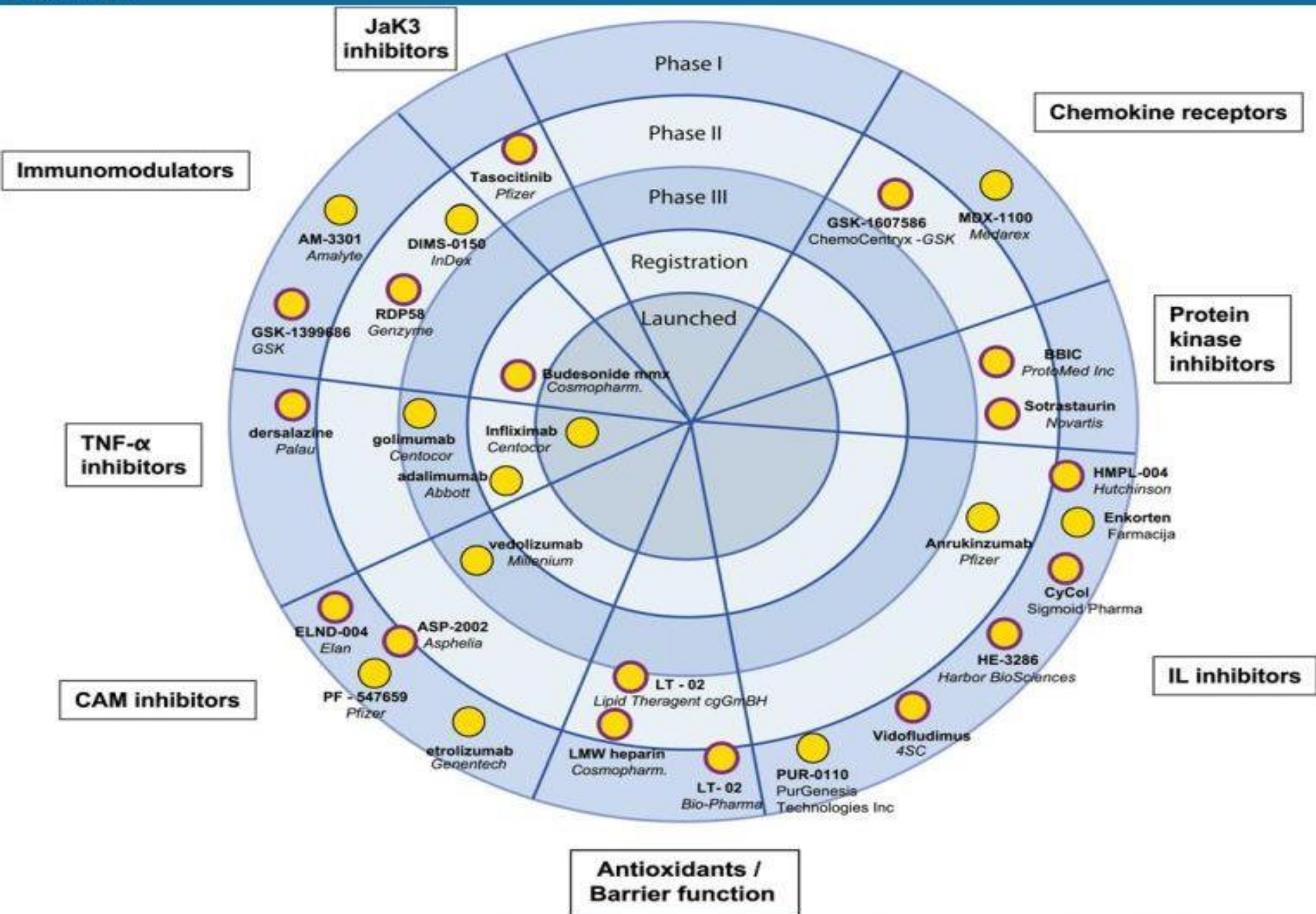


Ustekinumab for Maintenance of Moderate to Severe Crohn's Disease



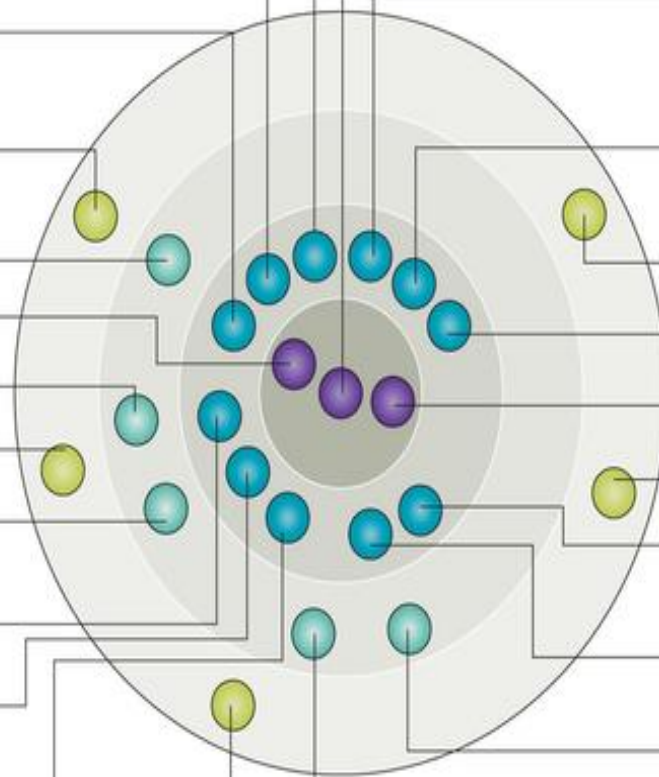
συμπεράσματα

- αρκετοί βιολογικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται στις ΙΦΝΕ
- αποτελεσματικά φάρμακα
- συνεχής έρευνα:
 βελτίωση αποτελεσματικότητας και ασφάλειας
 οδός χορήγησης



Adalimumab

Sandoz, Switzerland (GP2017)
Merck, Germany (MSB11022)
Oncobiologics–Viropro, USA (ONS-3010)
Epirus Biopharmaceuticals, USA (BOW050)
Coherus BioSciences, USA (CHS-1420)
Amgen, USA (ABP501)
Pfizer, USA (PF-06410293)
Harvest Moon Pharmaceuticals, USA
Momenta Pharmaceuticals–Baxalta, USA (M923)
Samsung Bioepis, South Korea (SB5)
Boehringer Ingelheim, Germany (BI695501)
Fujifilm–Kyowa Hakko Kirin, Japan (FKB327)
AET Biotech–BioXpress Therapeutics, Germany/Switzerland
L.G. Life Sciences–Mochida Pharmaceutical, South Korea/Japan (LBAL)



Infliximab

Hospira, USA, and Celltrion, South Korea (CT-P13)
Ranbaxy Laboratories–Epirus Biopharmaceuticals, India/USA (BOW015)
Nichi-Iko Pharmaceutical, Japan (NI-071)
BioXpress Therapeutics, Switzerland
Aprogen, South Korea (GS071)
Samsung Bioepis, South Korea (SB2)
Harvest Moon Pharmaceuticals, USA
Pfizer–Sandoz, USA/Switzerland (PF-06438179)
MabTech–Sorrento Therapeutics, China/USA (STI-002)
Amgen, USA (ABP710)

