

FARMACI BIOTECNOLOGICI E FARMACOLOGIA DELL'INFIAMMAZIONE

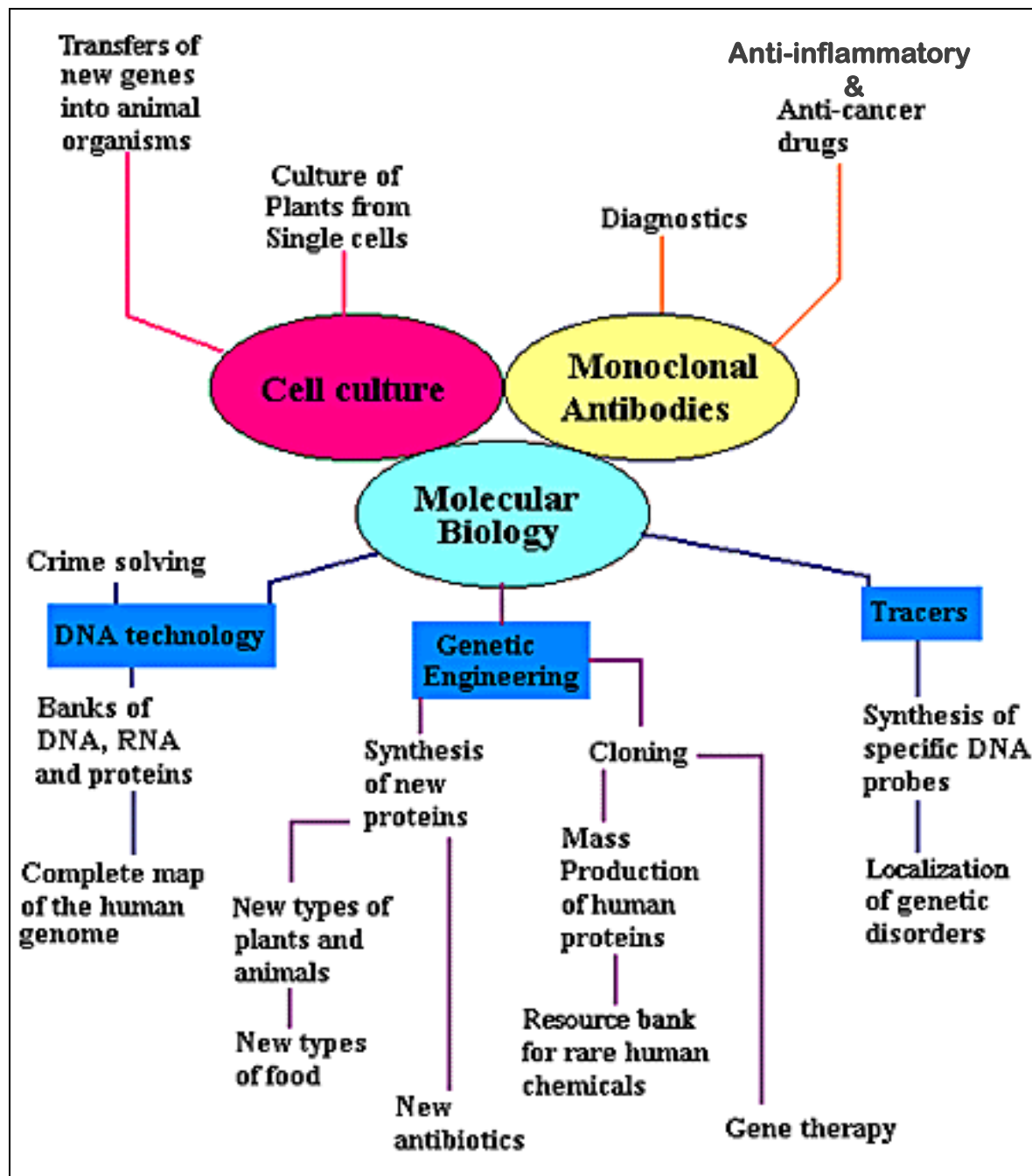


TULLIO FLORIO
Sezione di Farmacologia
Dipartimento di Medicina Interna
Scuola Medico-Farmaceutica
Università di Genova



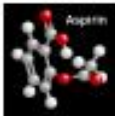
16 - 17 Maggio 2014, Genova
Di.M.I.
Sala Conferenze - Piano terra

I farmaci biologici
nelle patologie
autoimmuni



I medicinali biotecnologici sono più grandi e complessi di quelli chimici

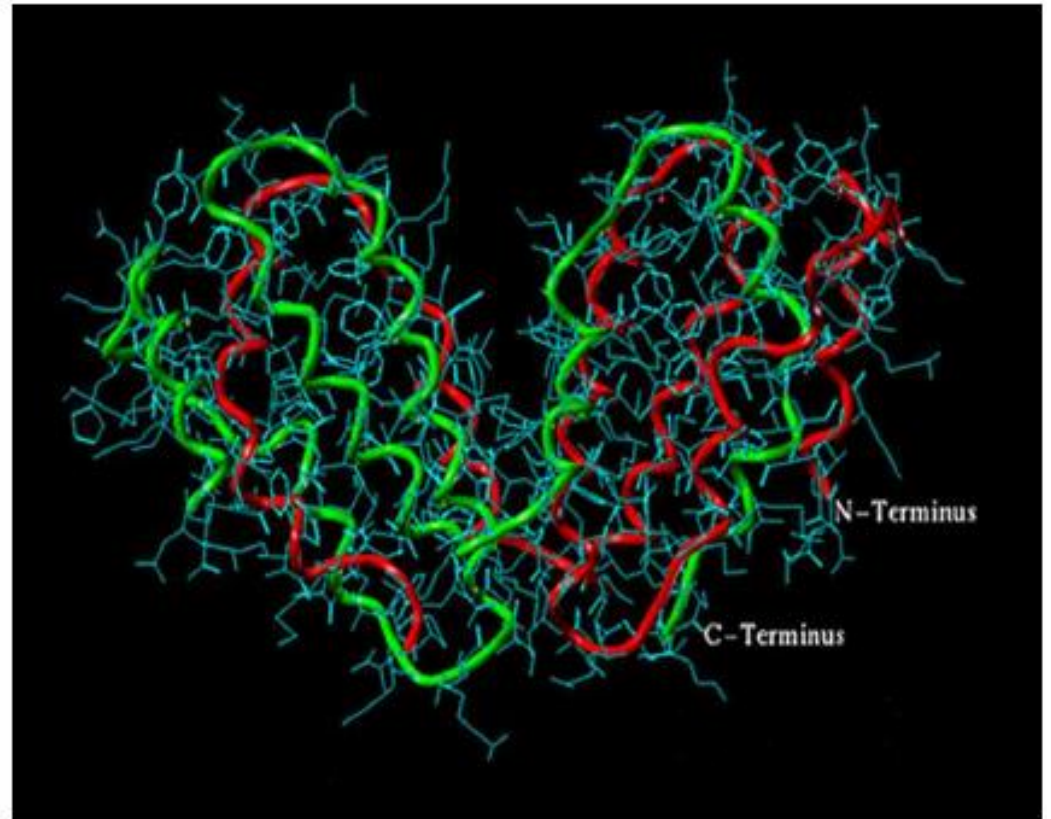
Chimici



Aspirina:

Peso molecolare 180

Biotechonologici



**Interferone beta: peso molecolare
19.000**

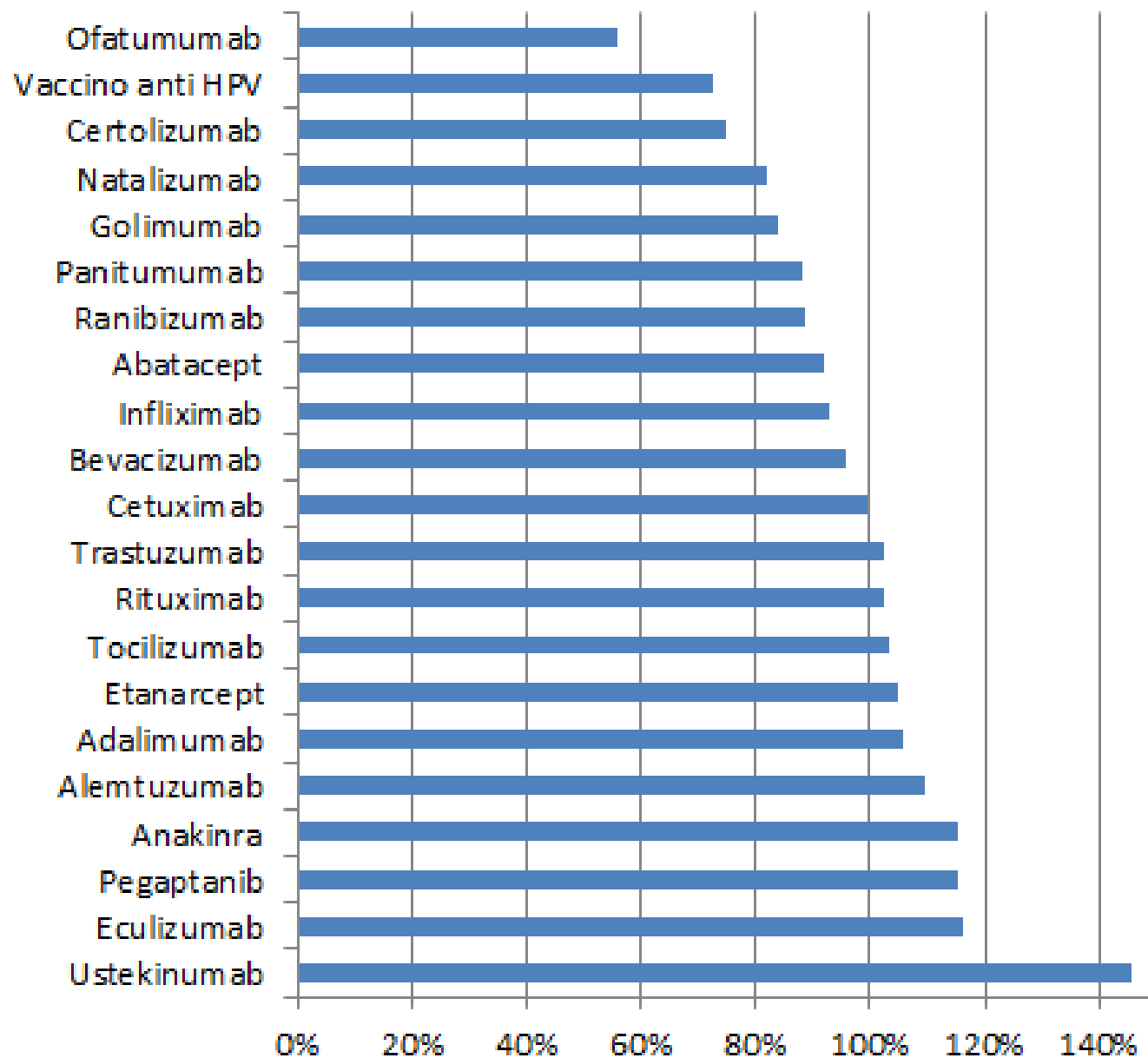
ALCUNE PROBLEMATICHE FARMACOTOSSICOLOGICHE DEI PRODOTTI BIOTECNOLOGICI

- Difficoltà nelle **valutazioni farmacocinetiche** (assorbimento, distribuzione, metabolismo, eliminazione)
- **Immunogenicità** (la capacità di indurre una reazione immunitaria nell'organismo: queste molecole vengono riconosciute come "non-self" dall'organismo del paziente e, quindi, possono essere neutralizzate nel loro effetto). Può essere clinicamente insignificante, ma in alcuni casi può portare a conseguenze gravi (come l'anemia aplastica per l'eritropoietina).

I biotech costituiscono il 20% dei farmaci oggi in commercio e il 50% di quelli in sviluppo. In molti casi rappresentano l'unica opzione terapeutica per patologie rilevanti e diffuse come anemia, fibrosi cistica e alcune forme di tumore. E sono tra le principali armi contro le malattie rare, per lo più di origine genetica.

TABELLA 3.1 Esempi di farmaci biotecnologici disponibili in terapia

Prodotto	Applicazione	Anno
Proteine terapeutiche		
Insulina	Diabete tipo I	1982
Somatotropina	Deficit crescita	1984
Interferone α e β	Antivirale, epatite C, sclerosi multipla	1986-1996
Alteplase (tPA)	Trombosi	1987
Eritropoietina	Eritropoiesi	1988
Filgastrim (G-CSF)	Leucopenia	1991
Fattore VIII e IX	Emofilia	1993-1997
Reteplase	Trombosi	1995
Follitropin α e β	Infertilità femminile	1996
Etanercept	Artrite reumatoide	1998
Anakinra	Artrite reumatoide	2002
Glucosidase	Malattia di Pompe	2006
Trombina	Sanguinamento	2007
Liraglutide (GLP-1)	Diabete tipo 2	2010
Anticorpi monoclonali terapeutici		
Muromonab (OKT3)	Trapianto Organi	1986
Abciximab	Trombosi	1995
Declizumab	Trapianto organi	1997
Infliximab	Morbo di Chron, artrite reumatoide	1998-2000
Basiliximab	Trapianto organi	1998
Palivizumab	Malattie Infettive	1998
Rituximab	Linfoma non-Hodgkin	1997
Trastuzumab	Cancro del seno	1998
Gemtuzumab	Leucemia mieloide acuta	2000
Alemtuzumab	Leucemia linfocitaria cronica	2001
Adalimumab	Artrite reumatoide	2002
Bevacizumab	Cancro del retto	2004
Natalizumab	Sclerosi multipla e morbo di Chron	2006
Panitumumab	Cancro del retto	2006
Ranibizumab	Degenerazione maculare	2006
Golimumab	Cancro del retto	2009
Ustekinumab	Psoriasi	2009
Denosumab	Osteoporosi	2010

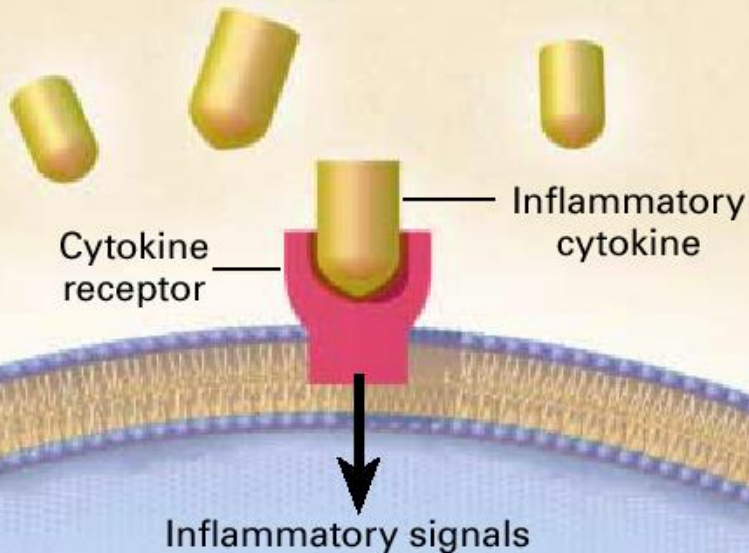


40% della spesa per farmaci in ambiente ospedaliero

BIOTECHNOLOGY DRUGS: TARGETING CYTOKINES

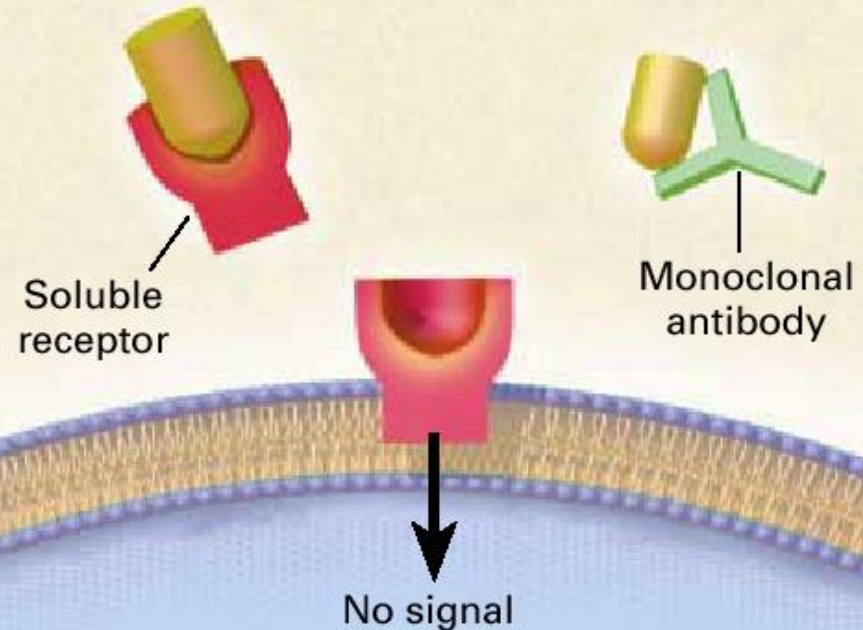
Cytokine–Receptor Interaction

Normal interaction



Effects Of Drugs

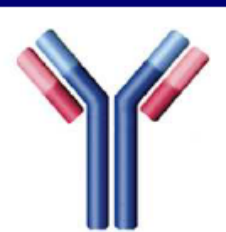
Neutralization of cytokines



Farmaci biologici disponibili:

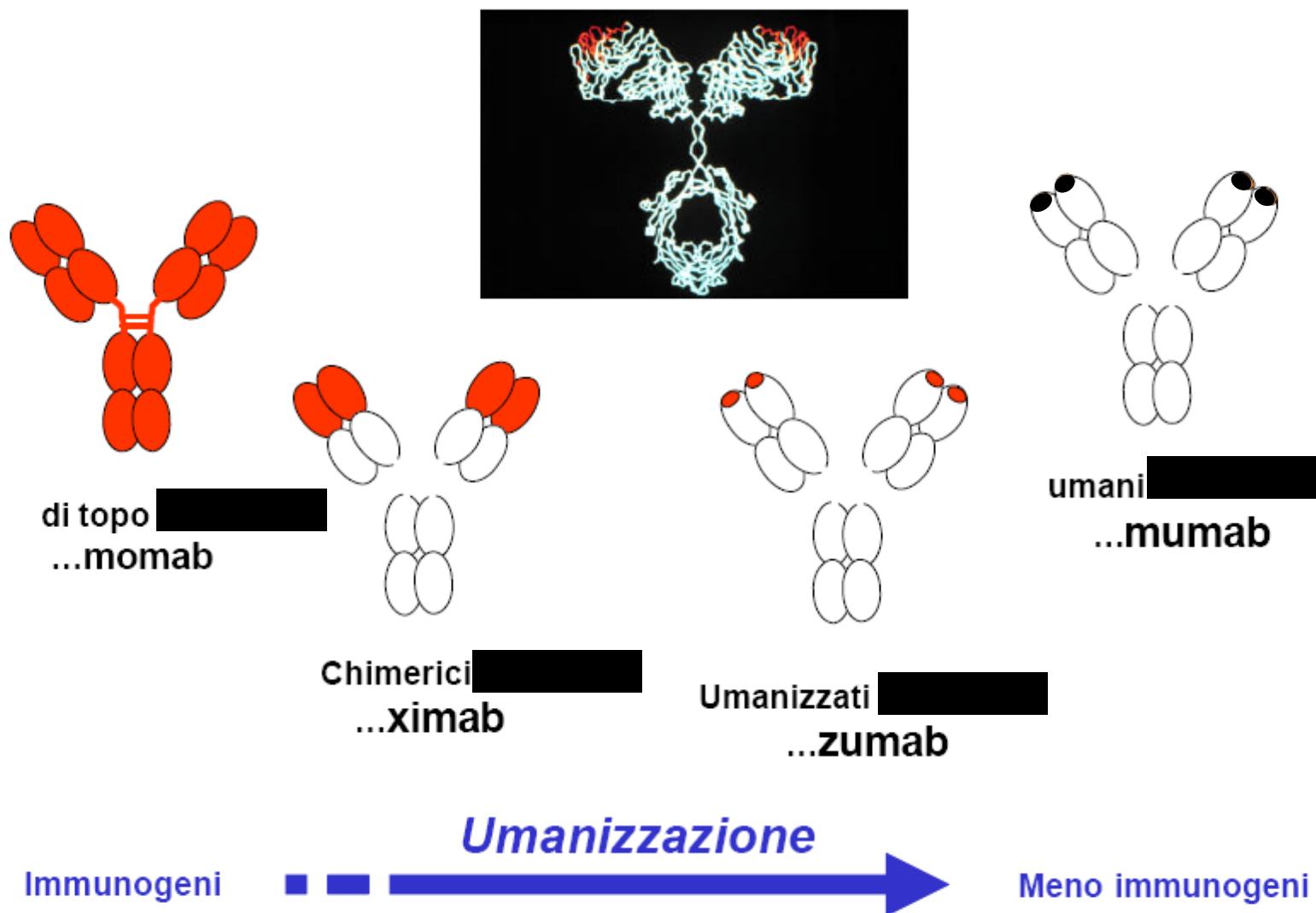
- Anticorpi monoclonali (-mab)
- Proteine recettoriali di fusione (-cept)

Gli **Ac monoclonali** possono essere chimerici, umanizzati o umani. Nei primi la porzione Fc di una IgG1 umana è accoppiata a siti di legame derivati da Ac murini e successivamente reingenierizzati. Quando il numero di sequenze murine è ridotto ad una minima frazione (3-5 %) abbiamo un Ac umanizzato. Quelli umani sono privi di sequenze murina.



Le **proteine recettoriali di fusione** rappresentano la combinazione di 2 diverse componenti: siti di legame capaci di riconoscere una specifica proteina recettoriale sono coniugati alla porzione Fc di una IgG1 umana.

Anticorpi Monoclonali



Antibody-based therapeutics to watch in 2011

Janice M. Reichert

Tufts Center for the Study of Drug Development; Boston, MA USA

Table 4. Monoclonal antibodies in FDA review or approved as treatments for immunological indications

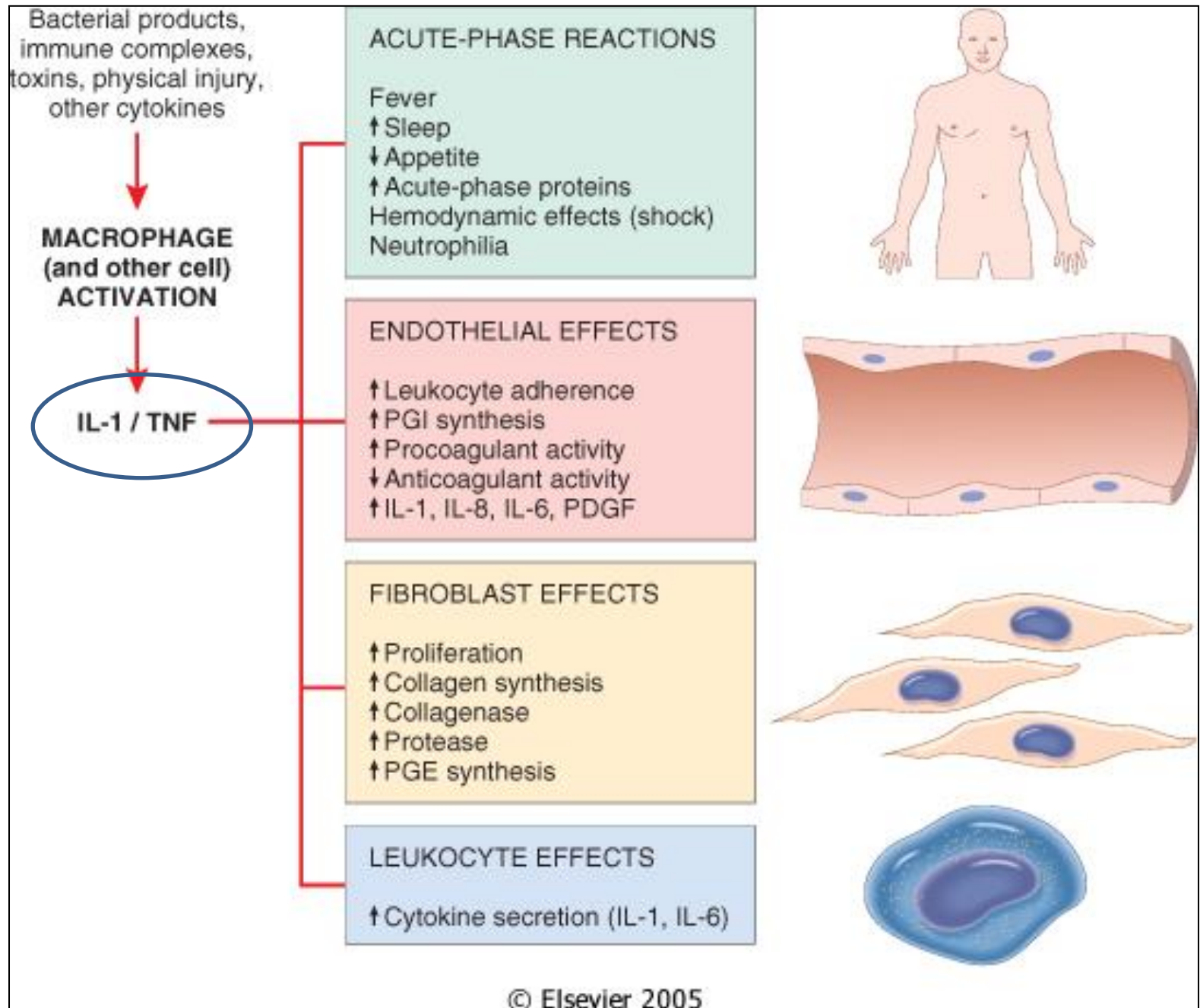
International non-proprietary name	Trade name	Target and type	Indication under consideration or first approved	FDA approval year
Belimumab	Pending	B-lymphocyte stimulator; human IgG1	Systemic lupus erythematosus	Pending (PDUFA action date Dec. 9, 2010)
Eculizumab	Soliris	C5; humanized IgG2/4	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	2007
Muromonab-CD3	Orthoclone Okt3	CD3; murine IgG2a	Reversal of kidney transplant rejection	1986*
Basiliximab	Simulect	IL2R; chimeric IgG1	Prevention of kidney transplant rejection	1998
Daclizumab	Zenapax	IL2R; humanized IgG1	Prevention of kidney transplant rejection	1997*
Efalizumab	Raptiva	CD11a; humanized IgG1	Psoriasis	2003*
Tocilizumab	Actemra	IL6R; humanized IgG1	Rheumatoid arthritis	2010
Ustekinumab	Stelara	IL12/23; human IgG1	Plaque psoriasis	2009
Canakinumab	Ilaris	IL1 β ; human IgG1	Muckle-Wells syndrome	2009
Omalizumab	Xolair	IgE; humanized IgG1	Asthma	2003
Natalizumab	Tysabri	α 4 integrin; humanized IgG4	Multiple sclerosis	2004
Golimumab	Simponi	TNF; human IgG1	Rheumatoid and psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis	2009
Certolizumab pegol	Cimzia	TNF; humanized Fab, pegylated	Crohn disease	2008
Adalimumab	Humira	TNF; human IgG1	Rheumatoid arthritis	2002
Infliximab	Remicade	TNF; chimeric IgG1	Crohn disease	1998

Information current as of September 1, 2010. *Voluntarily withdrawn from US market. C5, complement 5; CD, cluster of differentiation; FDA, US Food and Drug Administration; IL, interleukin; PDUFA, Prescription Drug User Fee Act; TNF, tumor necrosis factor. International non-proprietary naming¹¹ convention: -umab, human; -zumab, humanized; -ximab, chimeric; -momab, murine.

Table 3. Monoclonal antibodies in Phase 3 studies as treatments for immunological indications

Sponsoring company	International non-proprietary name	Target and type	Indication of Phase 3 study	FDA designations for Phase 3 study indication
Millennium/Takeda	Vedolizumab	$\alpha 4 \beta 7$ integrin; IgG1	Moderate-to-severe Crohn disease; ulcerative colitis	
Tolerx	Otelixizumab	CD3; IgG1	Type 1 diabetes mellitus	O
Macrogenics/Eli Lilly	Teplizumab*	CD3; IgG1	Type 1 diabetes mellitus	O
Biocon/CIMAB SA	T1h	CD6; humanized IgG1	Psoriasis	
Immunomedics/UCB	Epratuzumab	CD22; IgG1	Systemic lupus erythematosus	FT
Cephalon	Reslizumab	IL-5; IgG4	Eosinophilic esophagitis	O
Regeneron	REGN88	IL-6R; human IgG1	Ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis	
Abbott	Briakinumab**	IL-12/23; IgG1	Plaque psoriasis	
Novartis	AIN-457	IL-17A; human IgG1	Uveitis	

Information current as of September 1, 2010. CD, cluster of differentiation; FDA, US Food and Drug Administration; FT, fast track designation; IL, interleukin; O, orphan drug designation. International non-proprietary naming convention: -umab, human; -zumab, humanized. *Note added in proof: In a press release issued in October 2010, Lilly announced that the primary endpoint in the PROTÉGÉ study (NCT00385697) had not been met and enrollment and dosing in the PROTÉGÉ and PROTÉGÉ Encore (NCT00920582) studies were suspended. **Note added in proof: In a press release issued in October 2010, Abbott announced that marketing applications for briakinumab were filed in the US and Europe during the third quarter of 2010.



Anakinra, a Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist (r-metHuIL-1ra), in Patients With Rheumatoid Arthritis

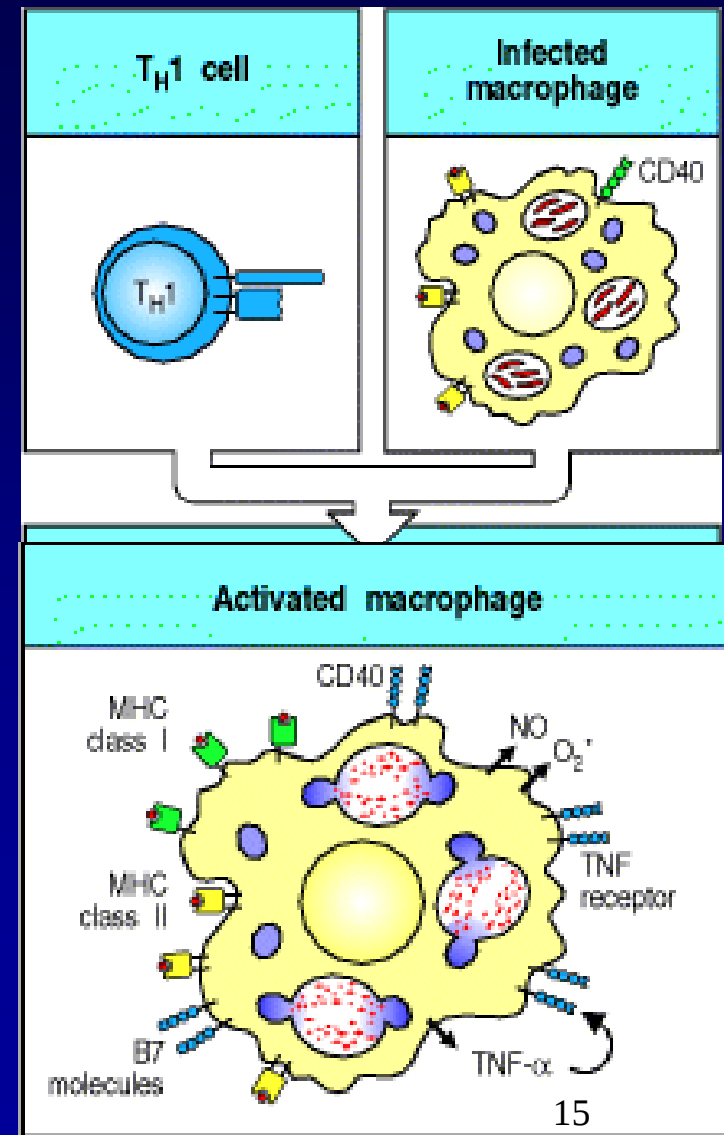
A Large, International, Multicenter, Placebo-Controlled Trial

Roy M. Fleischmann,¹ Joy Schechtman,² Ralph Bennett,³ Malcolm L. Handel,⁴
Gerd-Rüdiger Burmester,⁵ John Tesser,⁶ Dennis Modafferi,⁷ Jennifer Poulakos,⁷
and Gordon Sun,⁷ for the 990757 Study Group

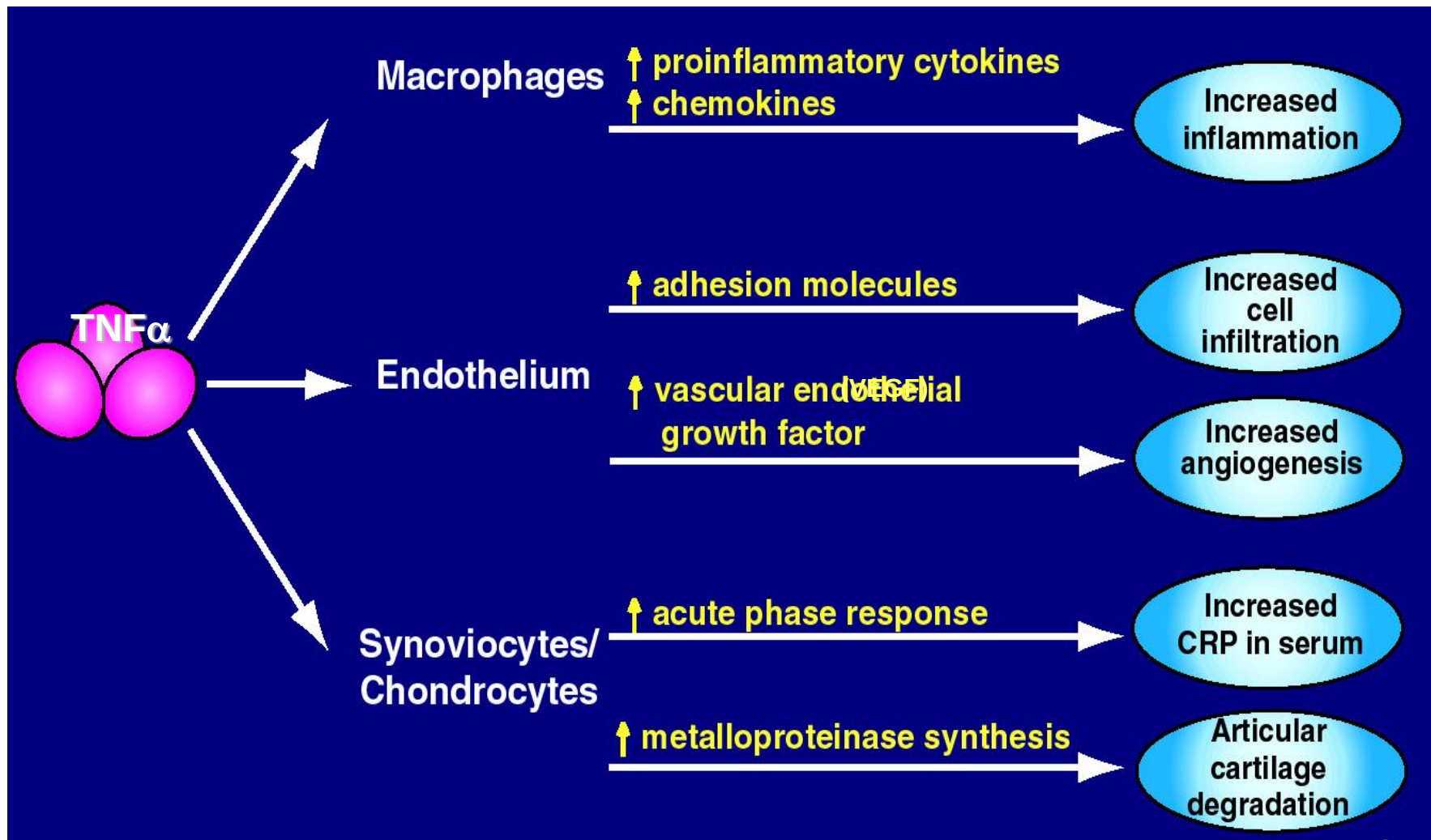
- E' la forma ricombinante dell'antagonista endogeno del recettore dell'IL-1 (IL-1ra)
- E' approvato in Italia per il trattamento **dell'Artrite Reumatoide** in associazione al metotrexato in pz. che non rispondono o che non sono idonei al trattamento con altri farmaci
- Efficace anche in ass. a DMARDS
- E' somministrato per via sottocutanea 100 mg/die
- I più comuni effetti collaterali sono eritemi, prurito, cefalea, nausea, immunosoppressione e neutropenia
- Particolare attenzione deve essere posta in pz. con insufficienza renale, asma o già immunocompromessi

FATTORE DI NECROSI TUMORALE (TNF)

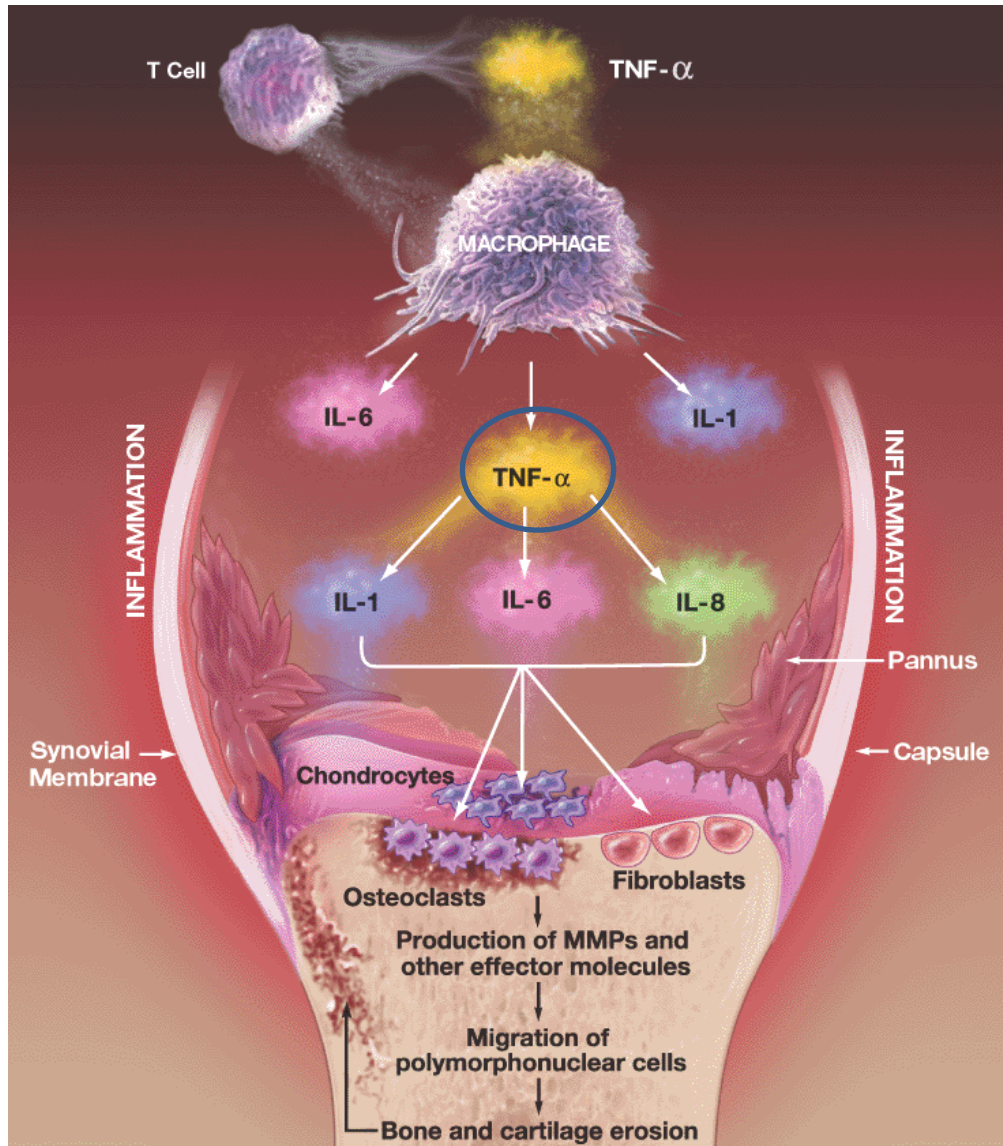
- ❖ Prodotto da numerose cellule (monociti e linfociti T) come precursore
- ❖ Attiva i macrofagi: induce fagocitosi, produzione di NO
- ❖ Attiva le cellule endoteliali: aumenta la permeabilità ed induce espressione di molecole di adesione
- ❖ Induce espressione ed attivazione di cicloossigenasi e lipossigenasi



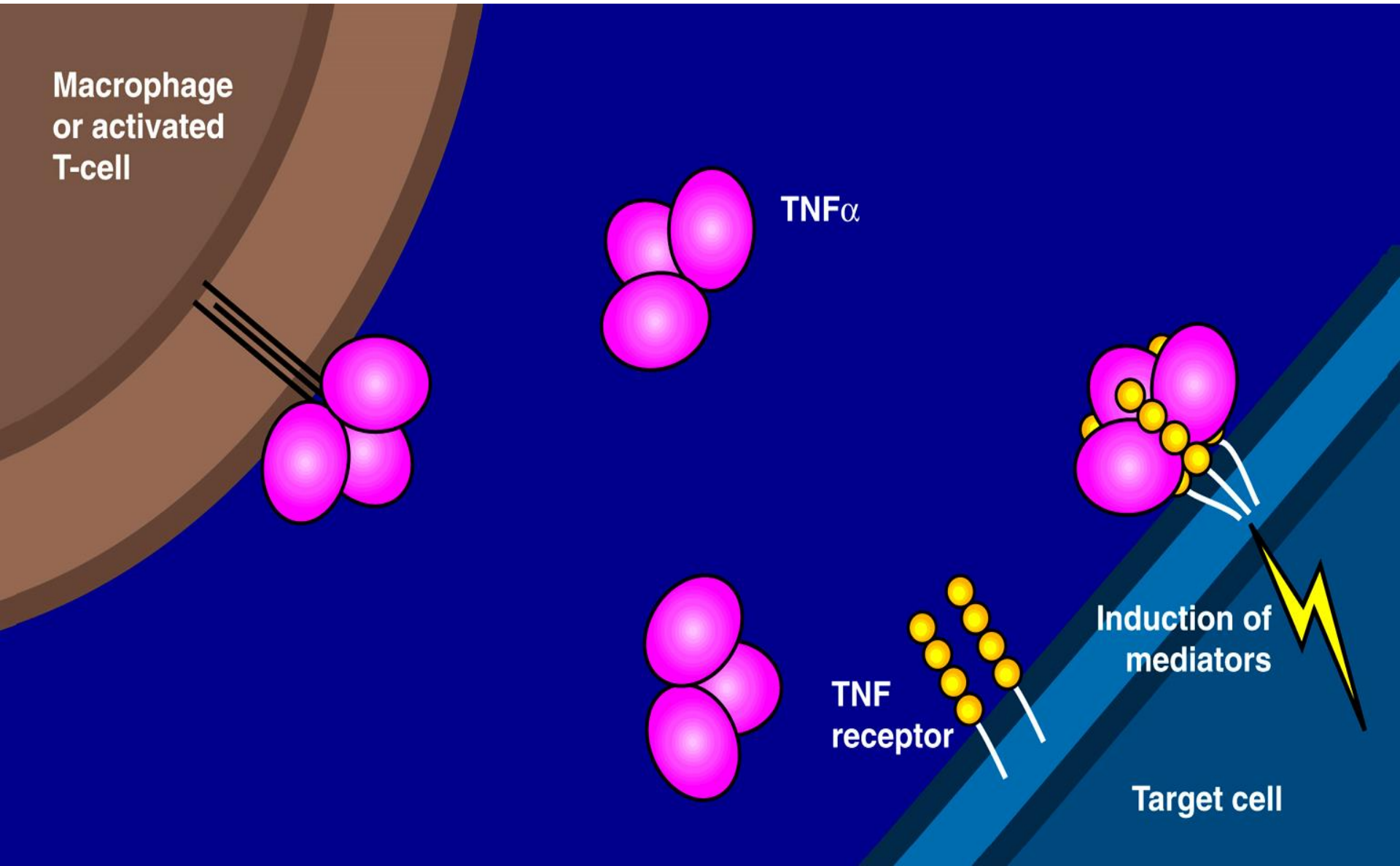
Ruolo del $\text{TNF}\alpha$ nell'infiammazione



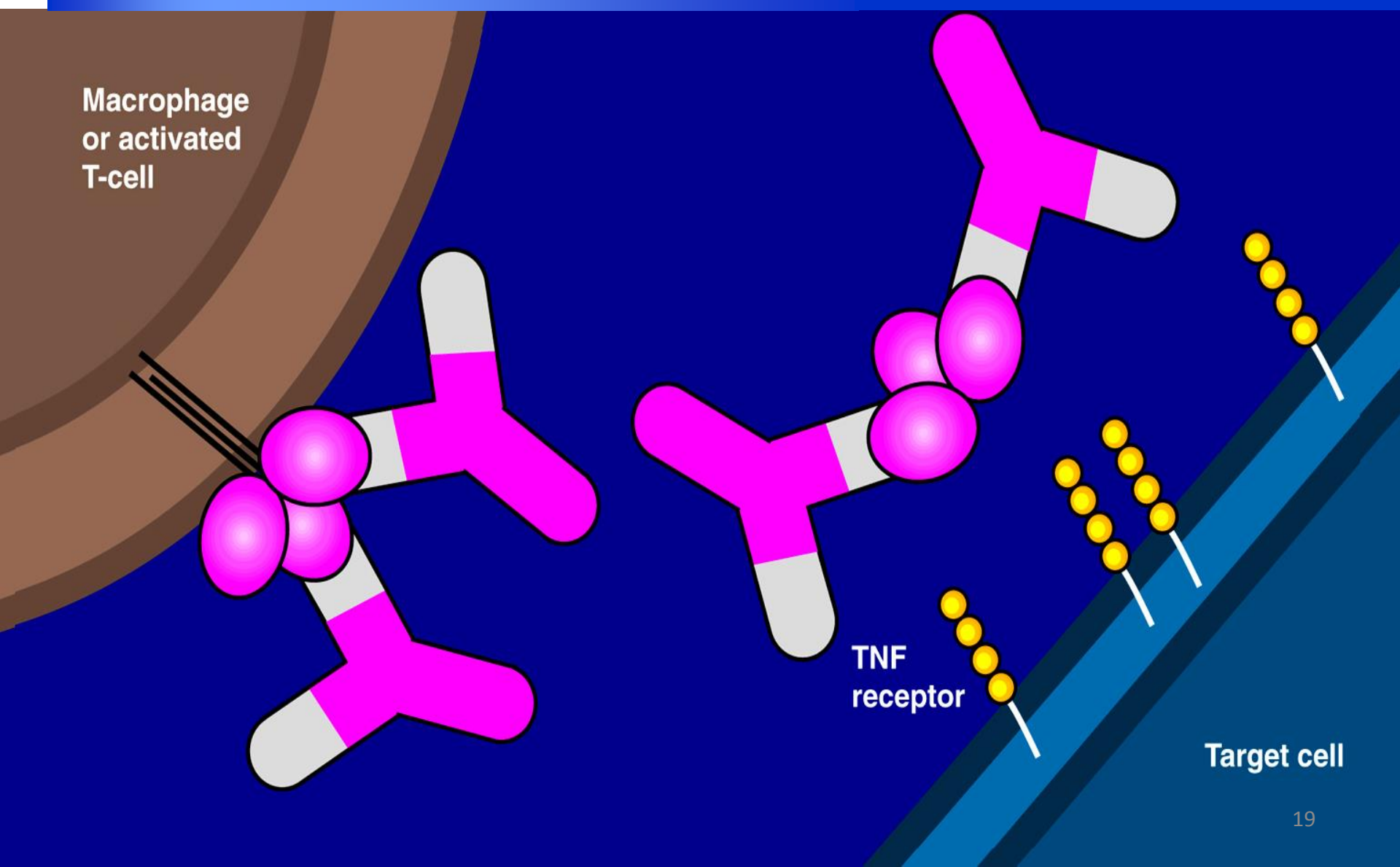
FISIOPATOLOGIA DELLA FLOGOSI SINOVIALE



MECCANISMO D'AZIONE DEL $\text{TNF}\alpha$



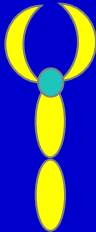
Meccanismo per la neutralizzazione del $\text{TNF}\alpha$ ad opera dell'anticorpo



Farmaci biologici anti-TNF α

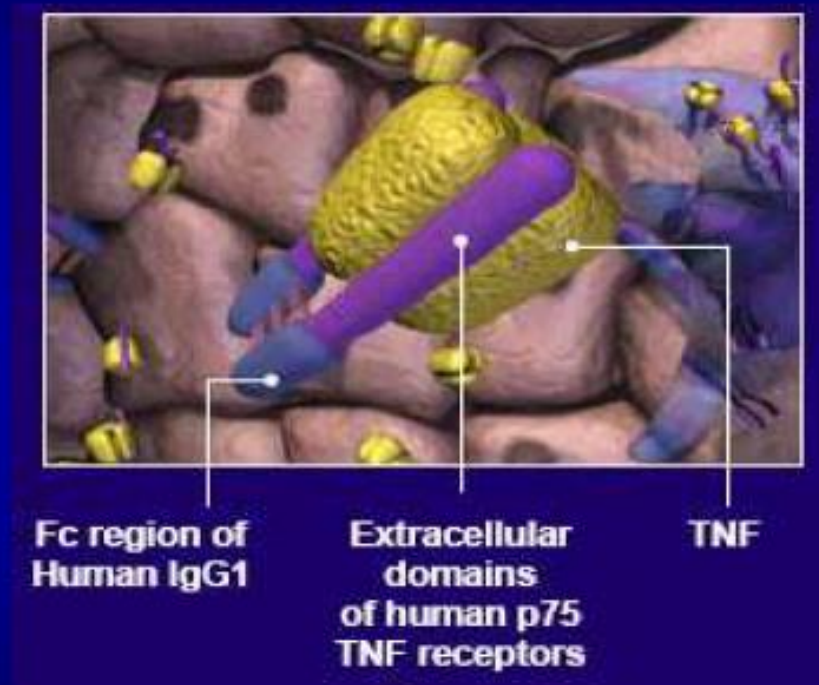
Etanercept (<i>Enbrel</i> ®)	Artrite reumatoide, artrite reumatoide giovanile, artrite psoriasica, psoriasi, spondilite anchilosante
Infliximab (<i>Remicade</i> ®)	Artrite reumatoide, artrite psoriasica, morbo di Crohn, colite ulcerosa
Adalimumab (<i>Humira</i> ®)	Artrite reumatoide, artrite psoriasica, morbo di Crohn
Golimumab (<i>Simponi</i> ®)	Artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante

Evolution of TNF Blocking Therapies

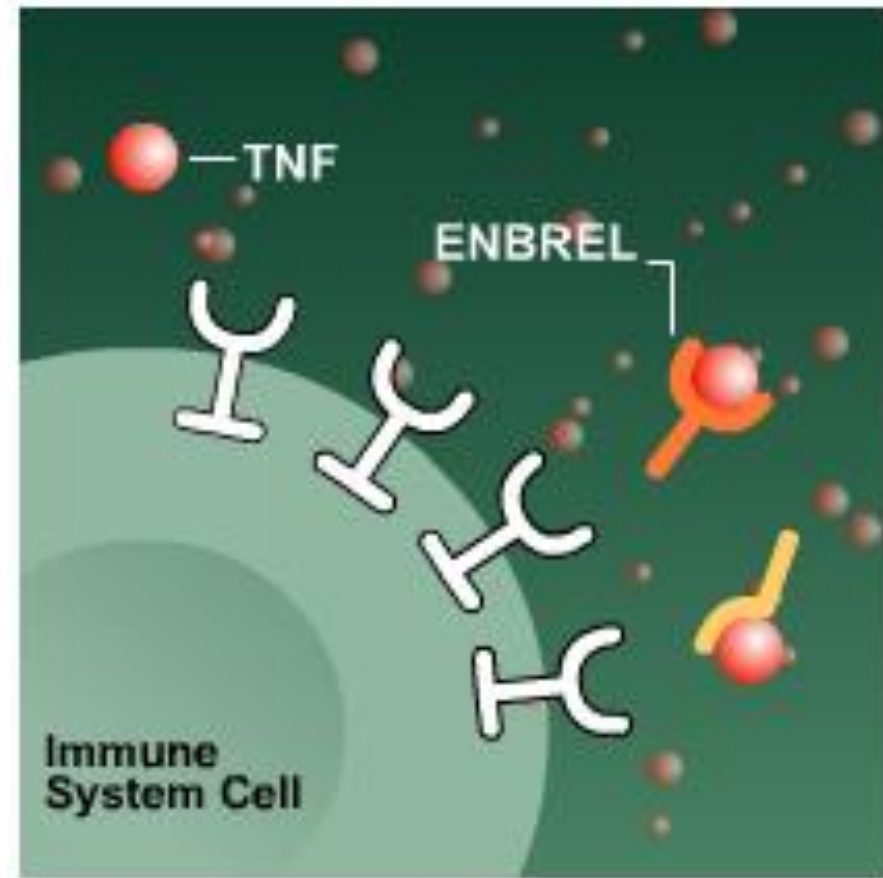
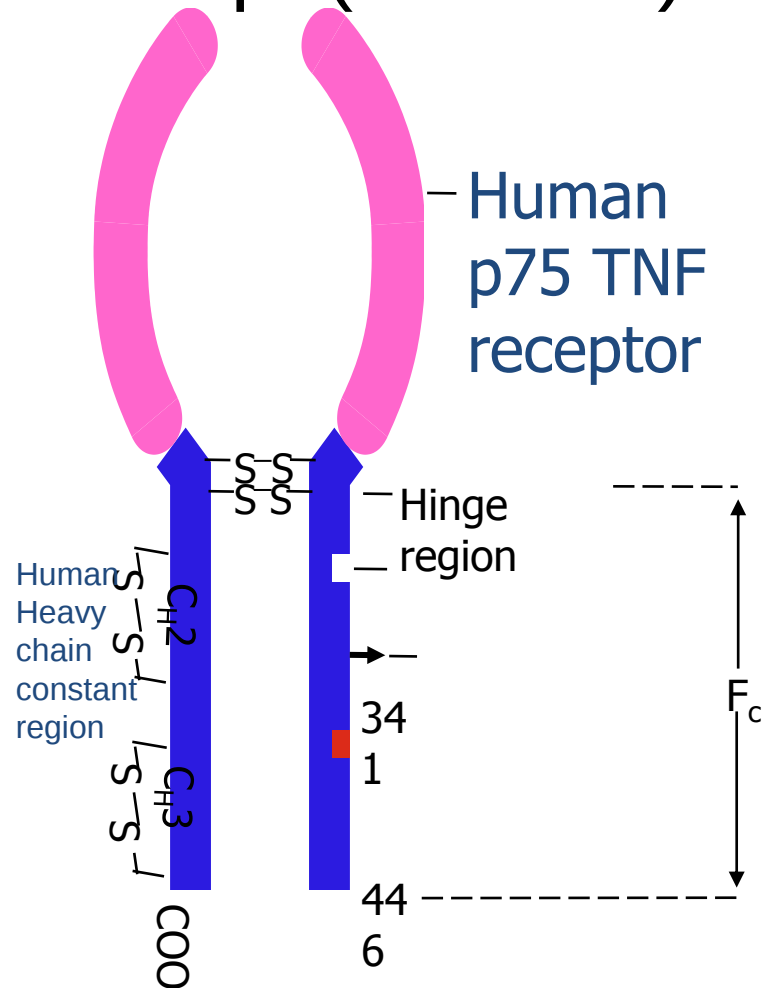
Characteristic	Etanercept (ENBREL®)	Infliximab (REMICADE®)	Adalimumab (HUMIRA™)
Class	 sTNFR	 TNF MAb	 TNF MAb
Construct	Recombinant fusion protein	Chimeric MAb	Recombinant human MAb
Half-life	4 days	8–10 days	10–20 days
Binding target	TNF/LT α	TNF	TNF
Administration	25 mg SC Twice weekly	3–10 mg/kg IV with MTX Every 4–8 weeks	40 mg SC Every other week*

Etanercept (Enbrel®)

- Proteina chimerica di fusione costituita da due recettori del TNF p75 uniti alla porzione di coda (Fc) di una IgG1.
- Capace di legare specificamente il TNF-alfa solubile (forma trimerica attiva)



Etanercept (Enbrel[®])



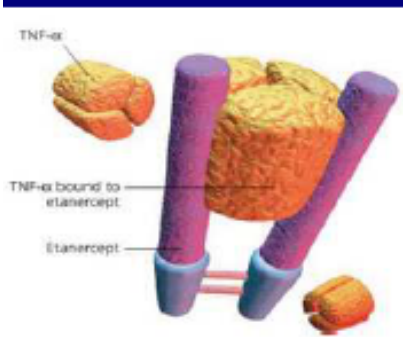
Inibisce il legame sia del TNF α che del TNF β (linfotossina- α) rendendoli biologicamente inattivi. La molecola è completamente umana.

Il legame non porta a lisi cellulare in presenza o assenza del complemento.

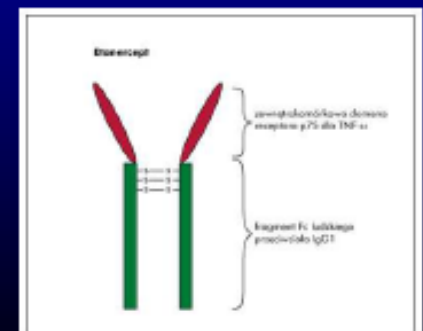
Etanercept: indicazioni

- **Artrite reumatoide**
- In associazione al metotressato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva da moderata a grave negli adulti quando la risposta ai DMARDS, metotressato incluso sia inadeguata. In monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuo con il metotressato è inappropriato: ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione, del danno delle articolazioni, come misurato radiograficamente, e di migliorare la funzione fisica.
- **Artrite idiopatica giovanile**
- Trattamento della poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) e dell'oligoartrite estesa in bambini e adolescenti a partire dai 2 anni d'età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotressato. Trattamento dell'artrite psoriasica in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotressato. Non è stato studiato su bambini di età inferiore ai 2 anni.
- **Artrite psoriasica**
- Trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia è risultata inadeguata: migliora la funzione fisica in pazienti con artrite psoriasica, e di ridurre il tasso di progressione del danno periferico alle articolazioni come da rilevazioni ai raggi X in pazienti con sottotipi simmetrici poliarticolari della malattia.
- **Spondilite anchilosante**
- Trattamento della spondilite anchilosante grave in fase attiva negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.
- **Psoriasi a placche**
- Trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave negli adulti che non hanno risposto, o presentano una controindicazione, o sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, inclusi ciclosporina, metotressato o psoralene e luce ultravioletta A (PUVA) sta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotressato
- Trattamento della psoriasi a placche cronica grave nei bambini ed adolescenti a partire dagli 6 anni d'età che non sono controllati in maniera adeguata da altre terapie sistemiche o fototerapie o che sono intolleranti ad esse.

Si somministra per via sottocutanea alla dose di 50 mg 2 volte a settimana per 12 settimane (fase di induzione) e successivamente alla dose di 25 mg 2 volte a settimana per ulteriori 12 settimane

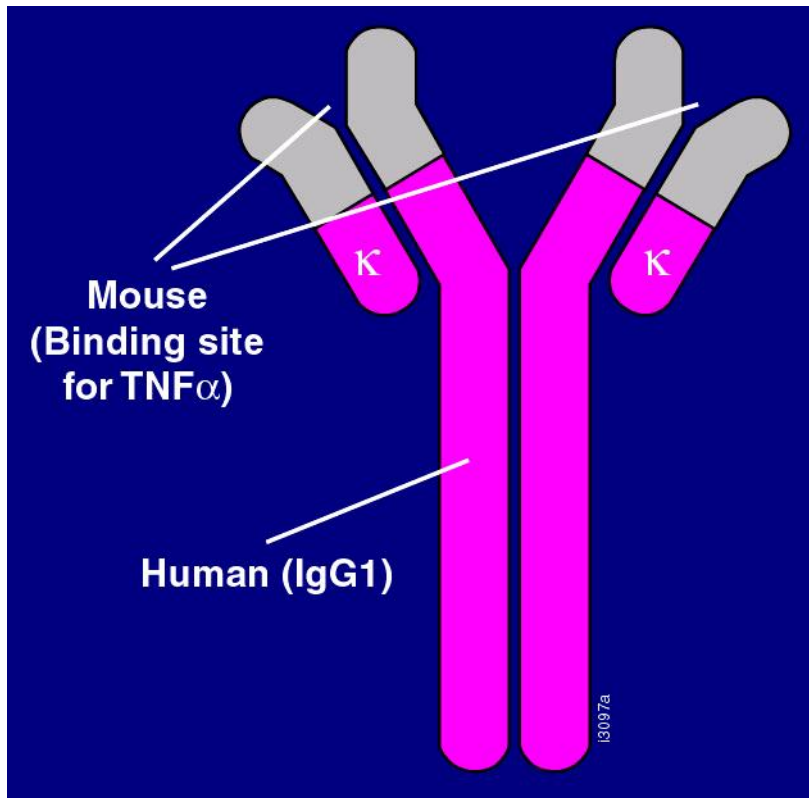


Etanercept (Enbrel®)



Infliximab

(Remicade[®] Inflectra[®])

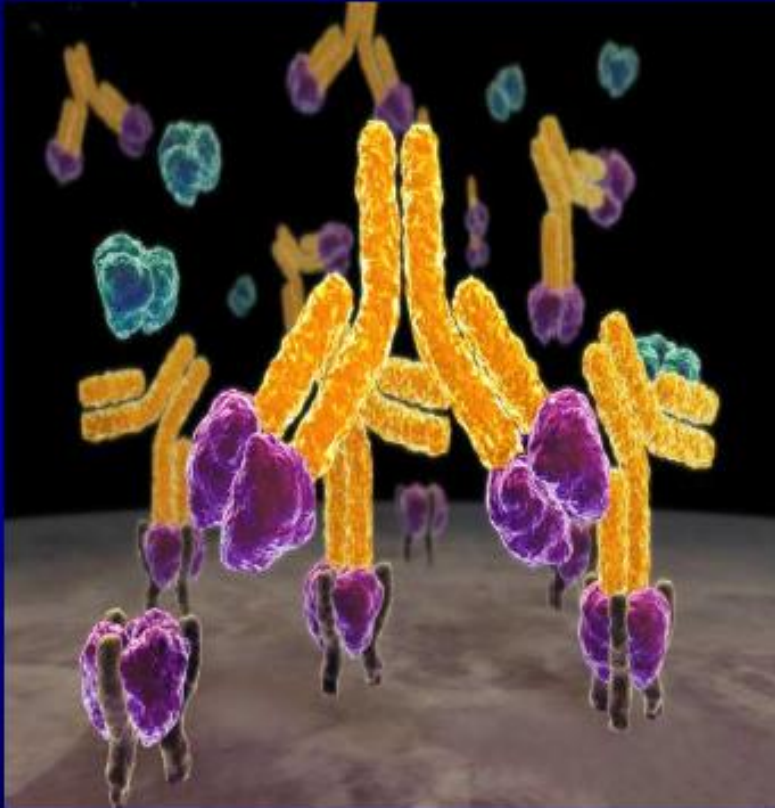


Anticorpo monoclonale
chimerico IgG1, prodotto in
cellule di ibridoma murino
con tecnologia DNA
ricombinante

Alta affinità di legame per
il TNF α

Lega sia la forma
monomerica (inattiva) che
quella trimerica (attiva)

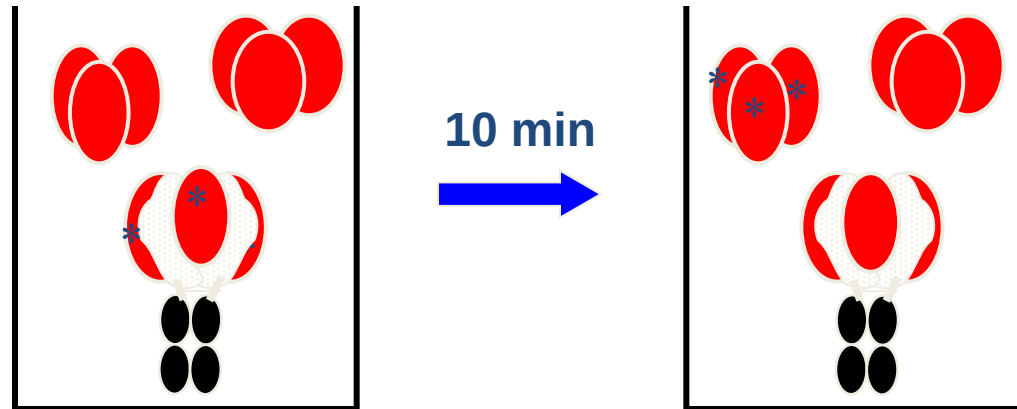
Infliximab (Remicade ®)



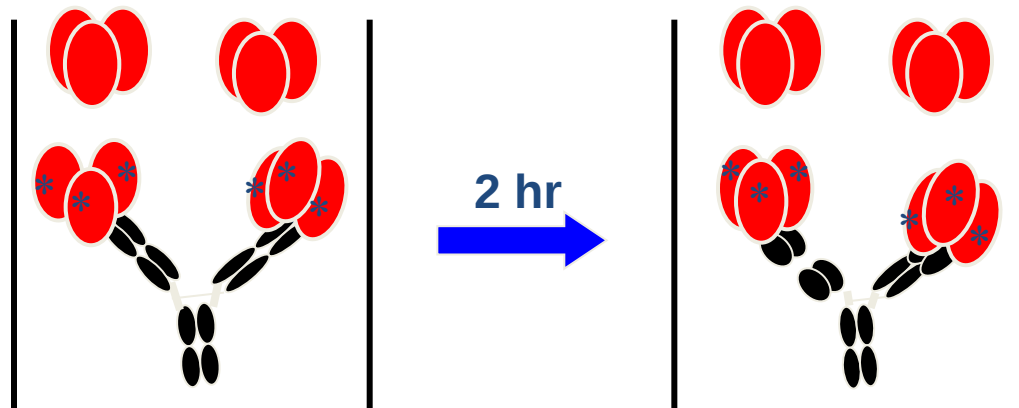
- Lega il $\text{TNF}\alpha$ solubile e di membrana, ma non il $\text{TNF}\beta$
- Può determinare lisi cellulare attraverso l'attivazione della via classica del complemento
- Determina apoptosi di cellule sinoviali derivate da pazienti con AR in coltura e di linfociti T e monociti derivati da pazienti affetti da morbo di Crohn

Affinità per il $\text{TNF}\alpha$

Etanercept



Infliximab



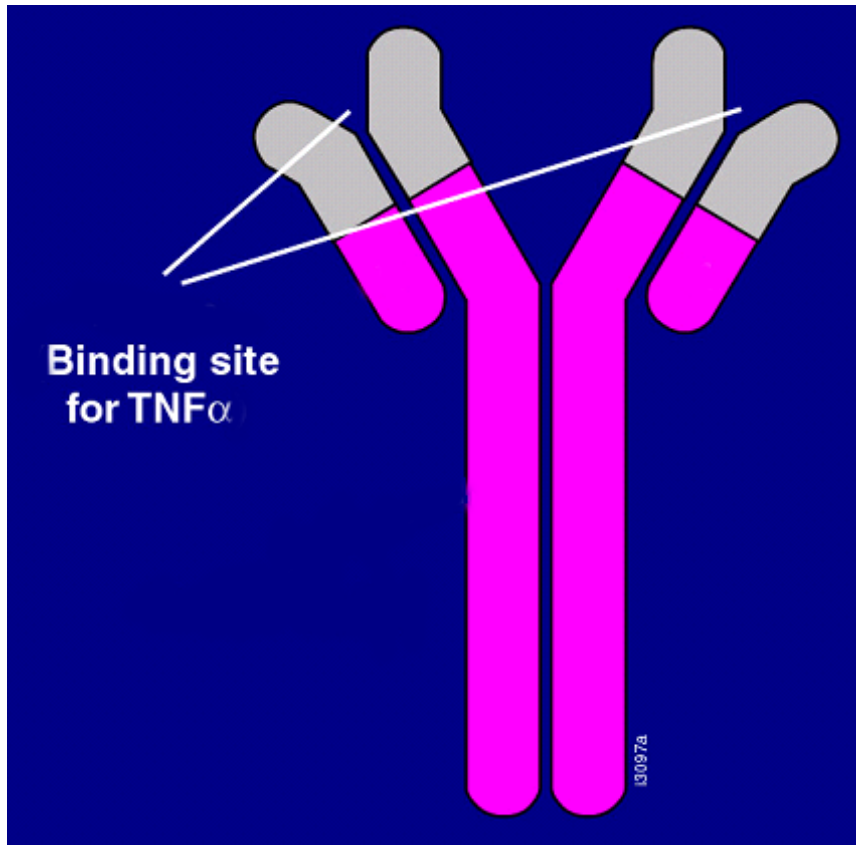
SOMMINISTRAZIONE

- Si somministra per **infusione endovenosa lenta** alla dose di 3 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 3 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, quindi **ogni 8 settimane**.
- Deve essere somministrato in concomitanza con metotrexato.
- I dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene raggiunta solitamente entro 12 settimane dall'inizio del trattamento.
- Se un paziente ha una risposta inadeguata o perde la risposta dopo questo periodo, potrebbe essere preso in considerazione un aumento graduale del dosaggio di 1,5 mg/kg A DOSE, fino ad un massimo di 7,5 mg/kg, ogni 8 settimane.

Infliximab: indicazioni

- In combinazione con MTX per AR attiva (moderata o severa)
 - miglioramento di segni e sintomi
 - inibizione della progressione del danno strutturale
 - miglioramento delle prestazioni fisiche
- Spondilite anchilosante
- Artrite psoriasica
- Psoriasi
- Morbo di Crohn
 - Malattia attiva
 - Malattia fistolizzata
- Colite ulcerosa

Adalimumab (Humira®)



- Anticorpo IgG1 ricombinante totalmente umano
- Aumentata affinità per TNF α :
(Kd = 7.05×10^{-11} M)

Adalimumab: Farmacologia clinica

- Adalimumab è un anticorpo monoclonale ricombinante IgG1 umano specifico per il $\text{TNF}\alpha$ umano.
- Lega il $\text{TNF}\alpha$ tramite un complesso di **tre molecole di adalimumab con tre trimeri di $\text{TNF}\alpha$** creando un complesso voluminoso che è velocemente assorbito dalle cellule fagocitiche
- Poiché adalimumab si lega al $\text{TNF}\alpha$ in modo durevole, il legame è essenzialmente **irreversibile** ed il $\text{TNF}\alpha$ è rapidamente eliminato dal circolo
- Somministrato s.c. ogni 2 settimane, è assorbito lentamente: picco ematico (C_{max}) dopo circa 5gg.

Caratteristiche di Binding degli Inibitori del $\text{TNF}\alpha$

	Etanercept	Infliximab	Adalimumab
Association Rate (K_a)	7.9×10^{-6} M/Sec	1.4×10^{-6} M/Sec	1.9×10^{-5} M/Sec
Dissociation Rate (K_d)	2.4×10^{-4} M/Sec	4.7×10^{-5} M/Sec	8.8×10^{-6} M/Sec
Affinity Constants (K_a)	33.9×10^{-9} M	5.8×10^{-10} M	7.05×10^{-11} M

Adalimumab: Farmacologia clinica

INDICAZIONI

In **combinazione** con metotrexato è indicato per:

- **Artrite reumatoide grave**, attiva e progressiva, caratterizzata cioè da danni a carico delle articolazioni che progrediscono velocemente nel primo anno dalla prima manifestazione.

La cura è indicata in adulti **NON** precedentemente trattati con metotrexato.

- **Artrite psoriasica**, attiva e progressiva, malattia reumatica infiammatoria cronica associata alla psoriasi. La cura è indicata in adulti che non hanno tratto beneficio da altri interventi.

- **Morbo di Crohn**, in pz. non responsivi (o intolleranti) a cicli normali di corticosteroidi/immunosoppressori (AZA)

Adalimumab **in monoterapia è meno efficace** dell'associazione, ma più di metotrexato da solo nel rallentare la progressione radiografica ed è consigliato in pazienti intolleranti a metotrexato o in cui esso non sia indicato.

Modalità d'impiego

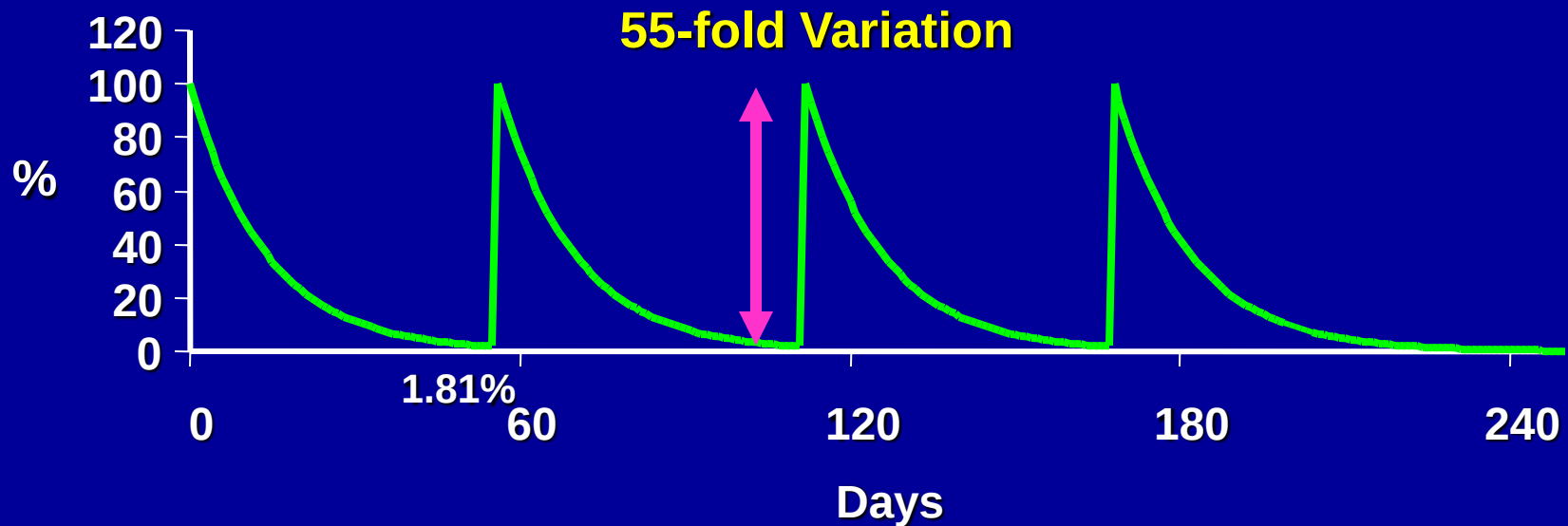
- Artrite reumatoide e Artrite psoriasica: 40 mg di adalimumab una volta ogni due settimane.

Se possibile, va utilizzato in associazione con MTX.

Pz. in monoterapia possono anche aumentare la frequenza a una somm. alla settimana.

Infliximab IV: emivita 9.5 giorni

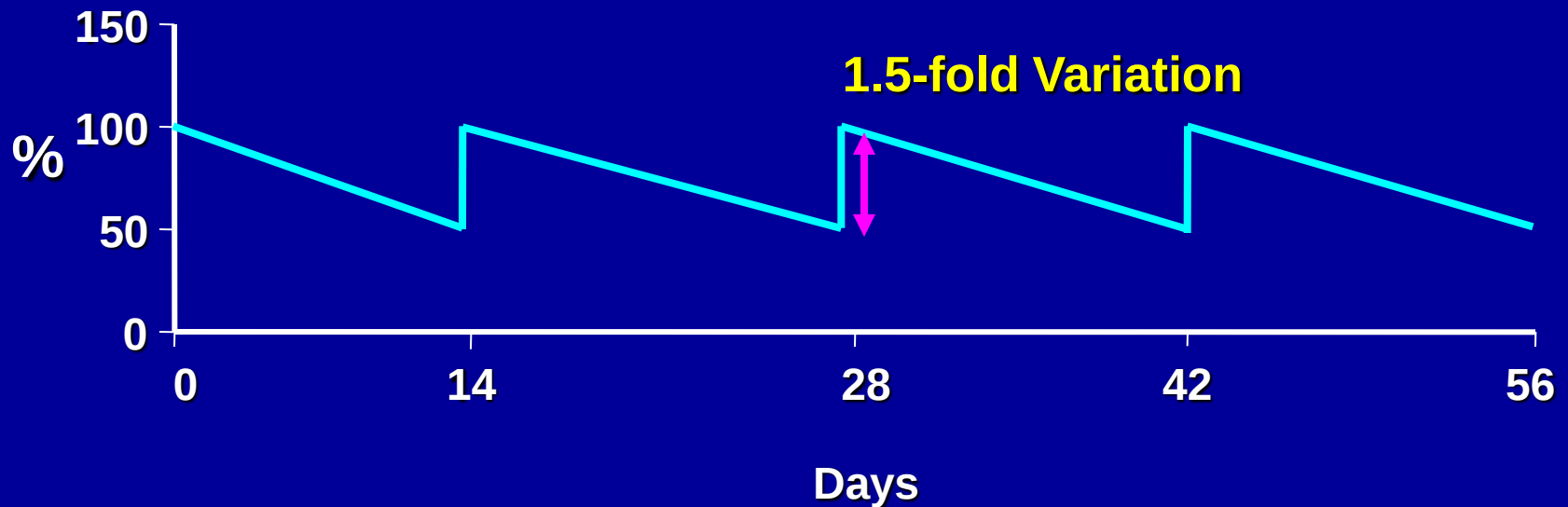
Percent of Maximum Serum Concentration
at Steady State



— Dosed every 8 weeks

Adalimumab: emivita 14 giorni

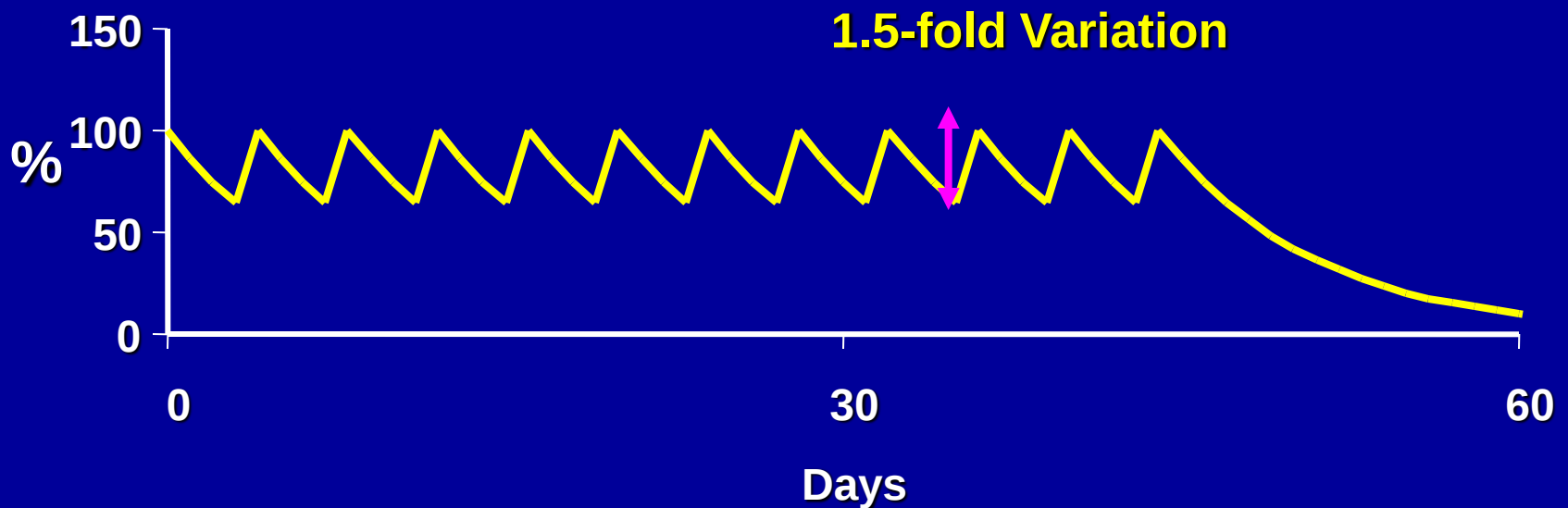
Percent of Maximum Serum Concentration at Steady State



— Dosed every 2 weeks

Etanercept: emivita 4.8 giorni

Percent of Maximum Serum Concentration at Steady State

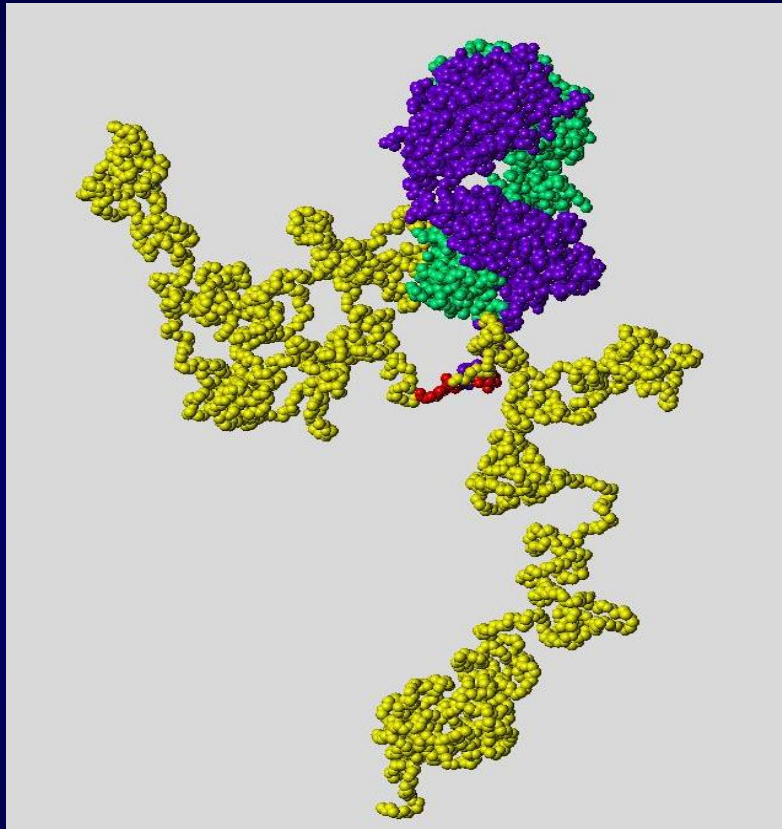


— Dosed twice a week

GOLIMUMAB (SIMPONI®)

- ▶ Golimumab è un anticorpo monoclonale anti TNF-alfa **totalmente umano** che lega e neutralizza sia il TNF-alfa trimerico solubile sia quello legato alla membrana
- ▶ Indicato per: artrite reumatoide (in associazione al metotrexato), artrite psoriasica, spondilite anchilosante, colite ulcerosa
- ▶ E' somministrato per **via sottocutanea 50mg una volta al mese** (sempre nello stesso giorno) per Ar, SpA, AP; 100 mg alla settimana 2, poi 100 mg ogni 4 settimane per Colite ulcerosa.
- ▶ Le concentrazioni di picco si raggiungono dopo 2-6 giorni e lo steady state dopo 12 settimane
- ▶ **EFFETTI COLLATERALI**
- ▶ infezioni del tratto respiratorio superiore è stata la più comune reazione avversa (riportata nel 12,6% dei pazienti negli studi registrativi, rispetto al 10,7% dei pazienti di controllo)
- ▶ Le ADR più gravi riportate includono le infezioni gravi (comprese sepsi, polmonite, TBC e infezioni fungine, invasive e infezioni opportunistiche)
- ▶ malattie demielinizzanti
- ▶ linfomi, riattivazione del HBV
- ▶ processi autoimmuni (sindrome simil-lupus) e reazioni ematologiche

Certolizumab pegol (Cimzia®)

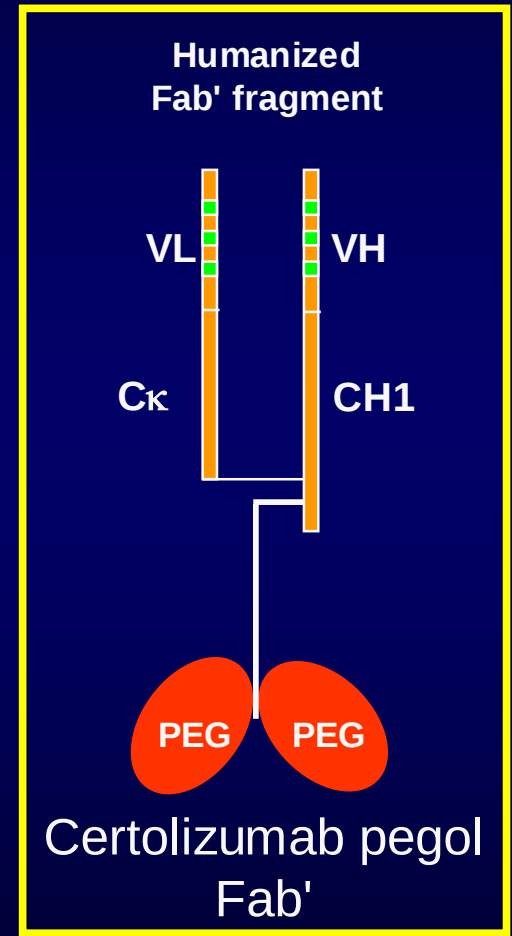
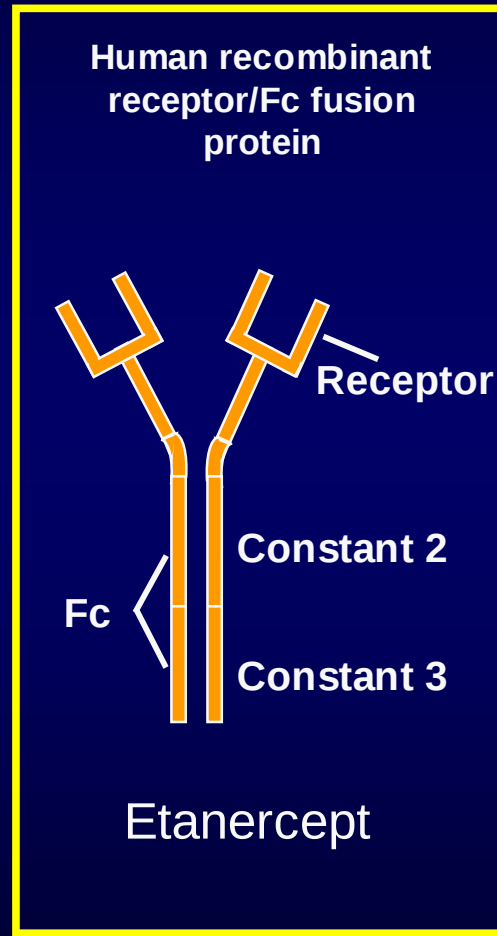
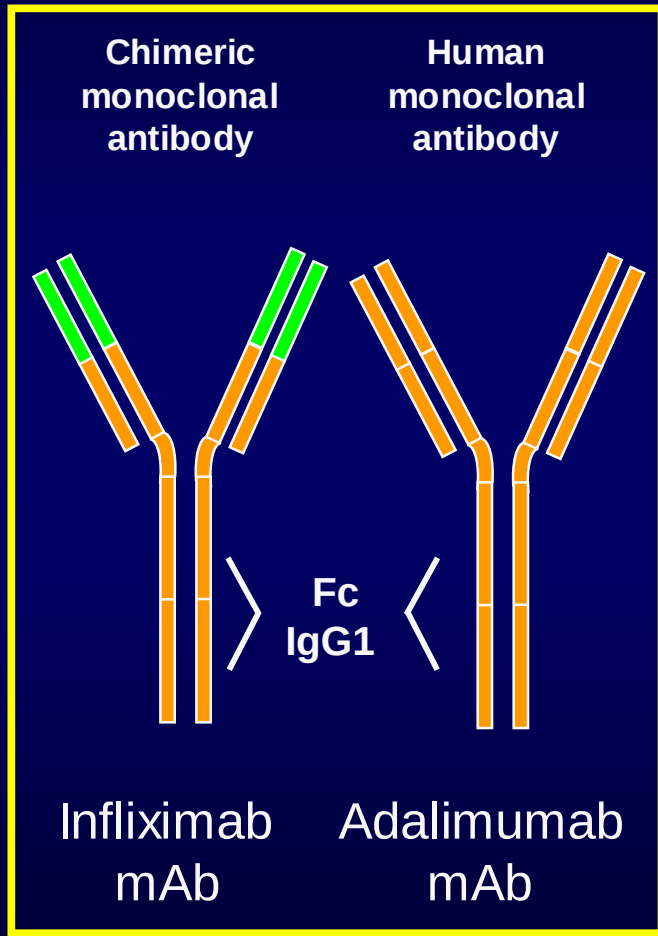


Molecular structure of certolizumab pegol
The chains of the Fab' fragment are shown in green and blue and the PEG is shown in yellow

- Humanized PEGylated Fab' fragment of an anti-TNF- α monoclonal antibody
- Single Fab' fragment
 - engineered for production in *E.coli*
 - no need for glycosylation of Fc portion
- 2 x 20 kD PEG
 - to extend half life (ca. 2 weeks) to a value compared with a whole antibody product
 - compatible with sc administration
- Site specific PEGylation
 - to hinge thiol
 - using proprietary linkage technology
- *In vitro* no monocytes and lymphocytes apoptosis, no complement activation, no ADCC



Monoclonal Antibodies, Fusion Proteins and Fab' fragments against TNF



Certolizumab pegol (CIMZIA)

è un frammento Fab' di anticorpo coniugato con PEG al fine di prolungare l'emivita plasmatica fino ad un valore comparabile con quello di un anticorpo intero.

Artrite reumatoide

In combinazione con metotressato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva di grado da moderato a grave in pazienti adulti quando la risposta ai DMARDs, incluso il metotressato,

sia risultata inadeguata, ha mostrato di ridurre la velocità di progressione del danno articolare valutato radiograficamente e di migliorare la funzione fisica quando somministrato in combinazione con metotressato.

Può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al metotressato.

Spondilite anchilosante

Adulti con spondilite anchilosante attiva grave che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Artrite psoriasica

In combinazione con metotressato, è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva negli adulti quando la risposta alla precedente terapia con DMARD sia risultata inadeguata.

Posologia

Dose di carico

La dose iniziale raccomandata di Cimzia in pazienti adulti è di 400 mg (somministrata in 2 iniezioni sottocutanee) alle settimane 0, 2 e 4.

Nell'artrite reumatoide e nell'artrite psoriasica, ove appropriato, si deve continuare il trattamento con metotressato .

Dose di mantenimento

La dose di mantenimento raccomandata nei pazienti adulti con artrite reumatoide è di 200 mg **ogni 2 settimane**. Una volta che la risposta clinica è stata confermata, può essere presa in considerazione una dose alternativa di mantenimento di **400 mg ogni 4 settimane**.

In seguito alla somministrazione sottocutanea, il **picco** della concentrazione plasmatica è stato raggiunto fra 54 e 171 ore dopo l'iniezione.

La biodisponibilità (F) è del 80%

La PEGilazione ne rallenta l'eliminazione tramite una varietà di meccanismi, tra cui la **diminuzione della clearance renale**, la **riduzione della proteolisi** e la **riduzione dell'immunogenicità**

L'emivita terminale di eliminazione ($t_{1/2}$) è stata di approssimativamente **14 giorni** per tutti i dosaggi studiati.

EFFETTI COLLATERALI

- ▶ Infezioni (anche gravi)
- ▶ Infezioni Opportunistiche (TBC)
- ▶ Malattie linfoproliferative e altri tumori
- ▶ S. demielinizzanti
- ▶ Alterazioni ematologiche
- ▶ Reazioni alla somministrazione
- ▶ Scompenso cardiaco congestizio
- ▶ Autoanticorpi e lupus

Incidenza di linfomi in pazienti AR trattati con inibitori TNF

	Etanercept	Infliximab	Adalimumab
N (Pt-yrs)	3389	1298	2468
Lymphomas	9	4	10
Onset Interval (d)	630 (4-1403)	(30wks- 19mo)	540 d (57-1265)
Mean Age	62	63	63

Malignancies in Controlled Portions of Clinical Trials Compared with General Population

	Patient- years of F/U	Expected # From SEER Database** General U.S. Population	Observed Number in Infliximab Trials
Placebo	892	5.65	1
Infliximab	4990	29.04	29

**Excludes non-melanoma skin cancers because also excluded in SEER database

Rischio oncologico?

- Un certo rischio di sviluppare neoplasie sembra essere correlato all'uso di inibitori del $\text{TNF}\alpha$, ma al momento è difficile indicarne l'incidenza (forse un po' inferiore con etanercept)
- Fattore confondente è sicuramente l'aumentata incidenza di tumori in pazienti con AR o altre patologie trattate con gli inibitori del TNF
- Inoltre anche gli immunosoppressori o gli DMARDS convenzionali sono associati a questo rischio
- Il rischio va quindi valutato rispetto alla condizione del paziente e alle alternative farmacologiche
- Cautela va comunque usata in tutti i pazienti a rischio (storia familiare di tumori o patologia pregressa) e la condizione va comunque monitorata

TOTAL opportunistic infections

	Etanercept	Infliximab	Adalimumab
# Exposed	130,000	365,000	2468
M. Tuberculosis	38	277	13
(%US/%EU)	(32/68)	(31/69)	(23/77)
Extrapulmonary/miliary	52%	30-45%	40%
Pneumocystis carinii	4	38	-
Histoplasmosis*	1	30	3
Listeriosis	2	28	-
Atypical mycobacteria	10	26	1
Aspergillus	5	24	2
Cytomegalovirus	5	16	-
Systemic Candidiasis	7	13	-
Others	Crypto3, sporo1	Cocci 13	Nocardia 1

Anti-TNF e infezione tubercolare

- TBC attiva si sviluppa in circa 10% dei pazienti infetti
- Ma molti più individui sono entrati in contatto con il *m. Tuberculosis* sviluppando un'infezione latente
- Ossido Nitrico & TNF (meno IL-1) svolgono un ruolo di attivazione dei macrofagi e della formazione di granulomi che determinano il contenimento dell'infezione che rimane latente
- La terapia anti-TNF inibisce questa attività e può determinare lo sviluppo della malattia
- Lo stesso può accadere per la ripresa di infezione da HBV

EVENTI NEUROLOGICI

- Inibitori del TNF sono stati associati a rari casi di disordini demielinizzanti centrali (malattia simil-sclerosi multipla e neurite ottica), periferici (sindrome di Guillain-Barre, polineuropatie infiammatorie demielinizzanti croniche e le neuropatie motorie multifocali) o ad un esacerbazione della sintomatologia in soggetti già colpiti.
- Anche se condizione rara richiede cautela e controllo sintomatologico

RACCOMANDAZIONI GENERALI

Table 2. General recommendations for TNF inhibitors (reproduced from Menter 2008).⁽¹⁾

- Anti-TNF agents are contraindicated in patients with active, serious infections
 - Tuberculosis testing (PPD) should be performed on all patients who will be treated with TNF inhibitors as there are reports of tuberculosis reactivation in patients treated with this class of drug
 - Do not use with live vaccines; biologically inactive or recombinant vaccines may be considered, although the immune response of these vaccines could be compromised
 - Because there is an association between anti-TNF therapy and demyelinating diseases (i.e., multiple sclerosis, MS), TNF inhibitors should not be used in patients with MS or other demyelinating diseases; first-degree relatives of patients with MS have an increased risk of developing MS, with a sibling relative risk of between 18 and 36, evidence strongly suggesting that TNF inhibitors should not be used in first-degree relatives of patients with MS
 - Because there have been reports of new onset and worsening of congestive heart failure (CHF) in patients treated with TNF inhibitors, caution should be used when considering TNF inhibitor use in patients with CHF; it is recommended that patients with New York Heart Association class III or IV CHF avoid all use of TNF inhibitors and patients with class I or II CHF undergo echocardiogram testing; if the ejection fraction of these patients is <50%, then TNF inhibitor treatment should potentially be avoided
 - Hepatitis B reactivation after treatment with TNF inhibitors has been reported; in the appropriate clinical setting, patients should be screened for hepatitis B infection
-

Immunopharmacology and Immunotoxicology

Immunogenicità

Sviluppo di Anticorpi Anti-farmaco Durante Trials Clinici

% of Patients Developing Anti-drug Antibodies	
Etanercept	< 5
Infliximab	10
Adalimumab	5

Reazioni alla somministrazione

Incidenza

Reazioni al sito d'iniezione

Etanercept

37%

Adalimumab

18.5%

Reazioni all'infusione

Infliximab

22%

Enbrel® (etanercept) [package insert]. 2002; Remicade® (infliximab) [package insert]. 2002; Kineret™ (anakinra) [package insert]. 2002; Keystone E et al. *Ann Rheum Dis*. 2001;60 (suppl 1):67. [Abstract]; van de Putte LBA et al. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(suppl 1):168. [Abstract]; Schiff M et al. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(suppl 1):169. [Abstract]

INFLIXIMAB

- ▶ Reazioni acute all'infusione, incluse reazioni anafilattiche, si possono verificare durante (entro secondi) o entro poche ore, più rare reazione ritardate.
- ▶ In caso di reazioni acute, l'infusione deve essere interrotta. Deve essere tenuto a disposizione un equipaggiamento d'emergenza, quale adrenalina, antistaminici, corticosteroidi ed un ventilatore artificiale.
- ▶ I pazienti possono essere pretrattati, ad es., con un antistaminico, idrocortisone e/o paracetamolo per prevenire gli effetti lievi e transitori.
- ▶ Lo sviluppo di anticorpi anti-infliximab è stato associato ad una maggiore frequenza di reazioni all'infusione.

Inibitori TNF e Autoanticorpi

	ANA (+)	dsDNA(+)	Drug-induced lupus
RA	30-40%	0-4%	0
Etanercept	11%	15%	4
Infliximab	62%	15%	6
Adalimumab	12.9%	5.6%	1

- ▶ PreScreen/Monitoring ANA & dsDNA Not Necessary!
- ▶ Safe to use TNF inhibitors in ANA+ RA patients
- ▶ Caution with lupus like patients

RIASSUMENDO...

- Efficaci in pazienti con malattia iniziale e in pazienti con malattia evoluta
- Buona risposta clinica può favorire la riduzione dell'uso di altri immunosoppressori (f. citotossici, glucocorticoidi, ecc.)
- Profilo di sicurezza comparabile se non superiore agli altri farmaci immunomodulatori

