PANDORA ID - 24
TIME TO WEBINAR IN INFECTIOUS DISEASES
PROGETTO DI FORMAZIONE
Anno Accademico 23/24

LE INFEZIONI E LE VACCINAZIONI NELL'OSPITE IMMUNOCOMPROMESSO

7 Ottobre 2024 – Ore 16.00-19.00

VIRTUAL EDITION

INTRODUZIONE AI FARMACI BIOLOGICI IN USO CLINICO

Laura Castelnovo

UO di Medicina Interna – Ospedale di Legnano – ASST OVEST MILANESE







Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia
ASST Ovest Milanese



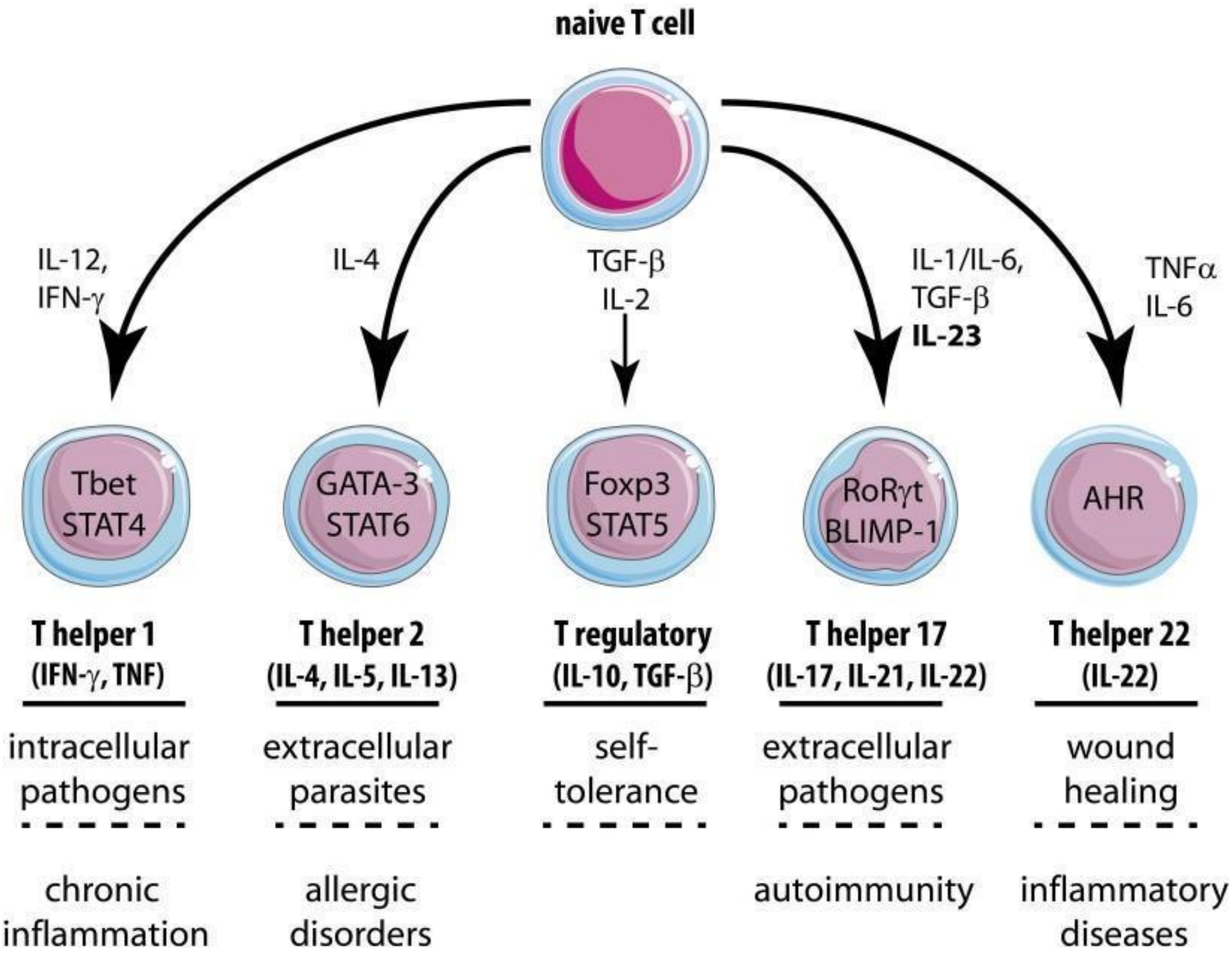
Cosa sono i farmaci biotecnologici?

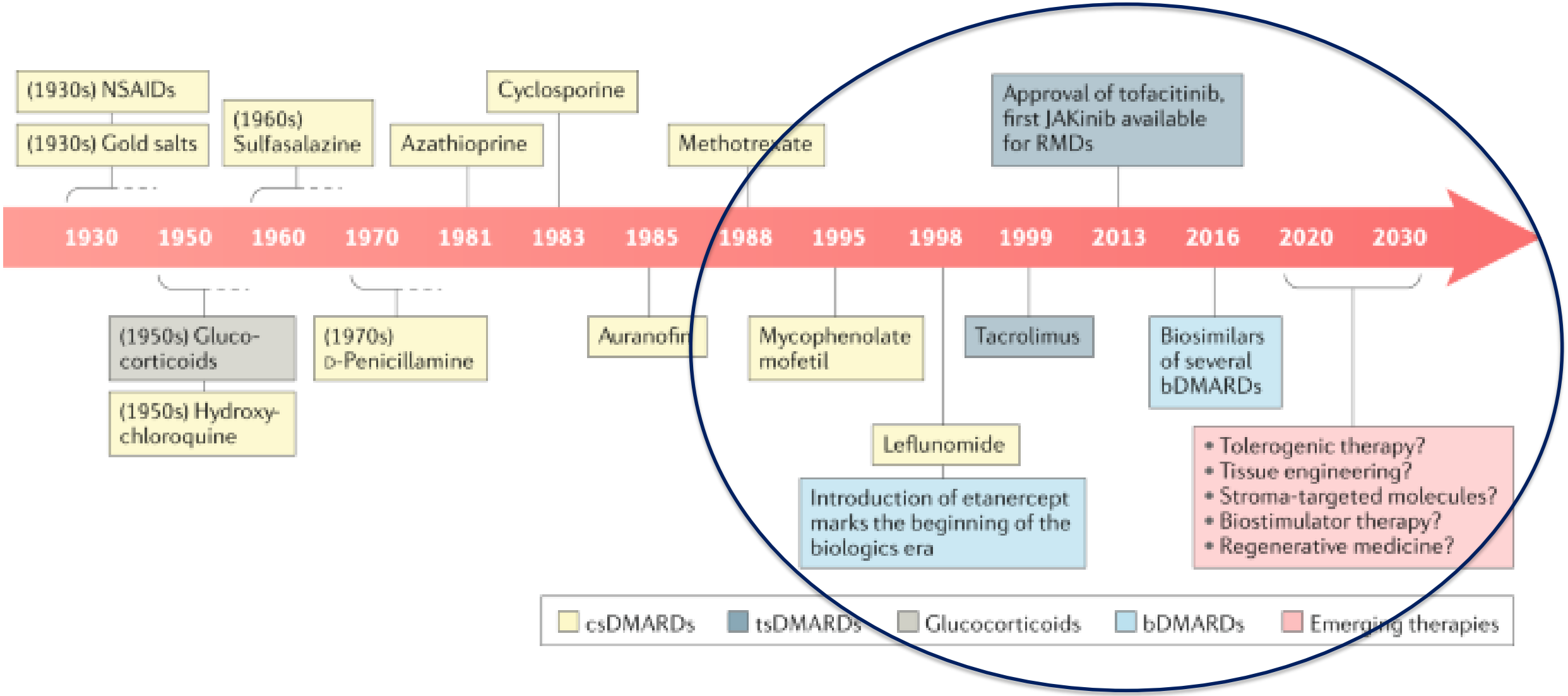
- I progressi nella biologia molecolare, nell'immunologia e nello sviluppo di farmaci dalla fine degli anni '90 hanno portato a una varietà di nuovi approcci terapeutici per l'artrite reumatoide e altre malattie infiammatorie sistemiche associate all'autoimmunità
- I farmaci biotecnologici sono farmaci prodotti con tecniche di ingegneria genetica, in grado di interferire con la cascata

I tre meccanismi principali alla base "dell'interazione terapeutica" dei biologici in uso clinico, inclusi sia i farmaci realizzati con tecniche di biologia molecolare sia le piccole molecole, o inibitori delle janus - chinasi sono:

1. **inibizione del "secondo segnale" richiesto per l'attivazione delle celluelle T**
2. **azione sulla deplezione delle cellule B**
3. **interferenza – limitazione della cascata citochinica**

Il Target della terapia è lo stimolo della **down - regulation o dell'azione pro - infiammatoria di Th1** (citotossica) o la **up - regulation o l' azione anti - infiammatoria della riduzione di Th2** (anticorpale)


naive T cell
IL-12,
IFN-γ
IL-4
TGF-β
IL-2
IL-1/IL-6,
TGF-β
IL-23
TNFα
IL-6
Tbet
STAT4
GATA-3
STAT6
Foxp3
STAT5
RoRγt
BLIMP-1
AHR
T helper 1
(IFN-γ, TNF)
T helper 2
(IL-4, IL-5, IL-13)
T regulatory
(IL-10, TGF-β)
T helper 17
(IL-17, IL-21, IL-22)
T helper 22
(IL-22)
intracellular
pathogens
extracellular
parasites
self-
tolerance
extracellular
pathogens
wound
healing
chronic
inflammation
allergic
disorders
autoimmunity
inflammatory
diseases

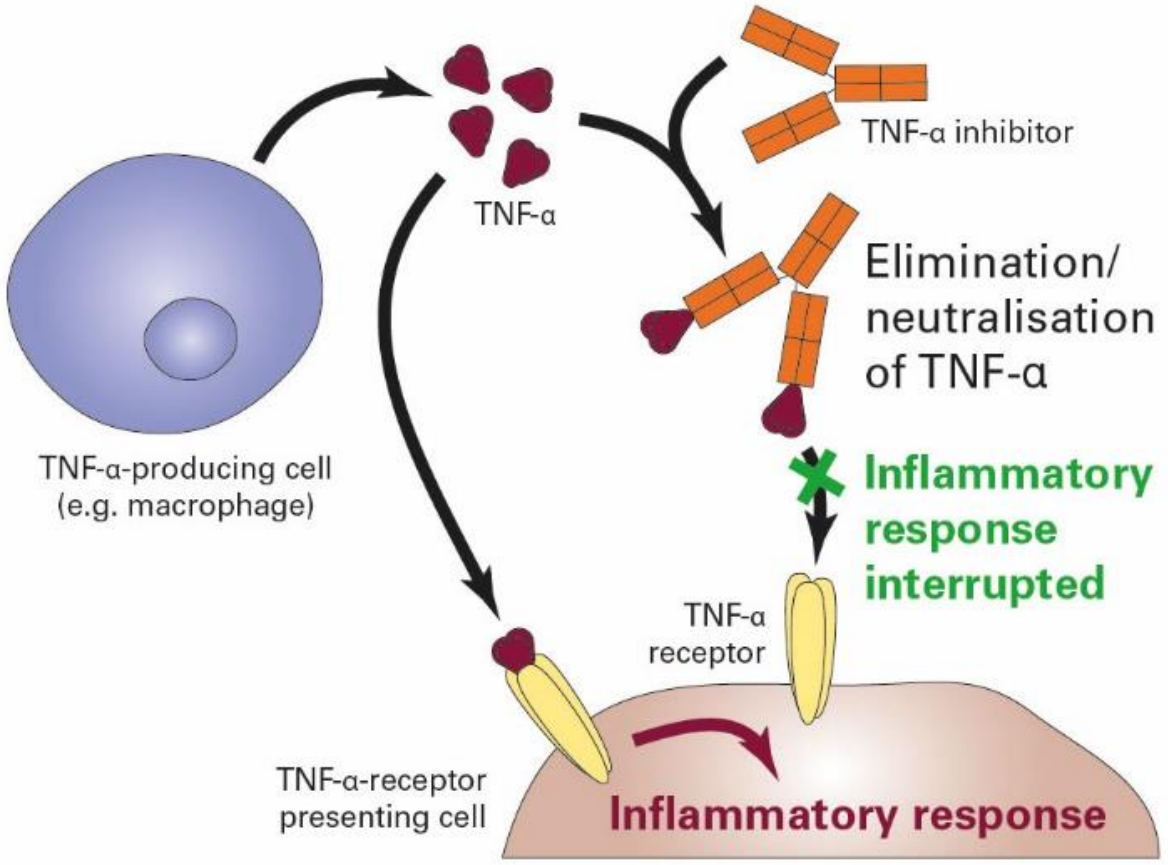

(1930s) NSAIDs
(1930s) Gold salts
(1960s) Sulfasalazine
Azathioprine
Cyclosporine
Methotrexate
Approval of tofacitinib, first JAKinib available for RMDs
1930
1950
1960
1970
1981
1983
1985
1988
1995
1998
1999
2013
2016
2020
2030
(1950s) Gluco-corticoids
(1950s) Hydroxy-chloroquine
(1970s) D-Penicillamine
Auranofin
Mycophenolate mofetil
Tacrolimus
Biosimilars of several bDMARDs
Leflunomide
Introduction of etanercept marks the beginning of the biologics era
• Tolerogenic therapy?
• Tissue engineering?
• Stroma-targeted molecules?
• Biostimulator therapy?
• Regenerative medicine?
csDMARDs
tsDMARDs
Glucocorticoids
bDMARDs
Emerging therapies

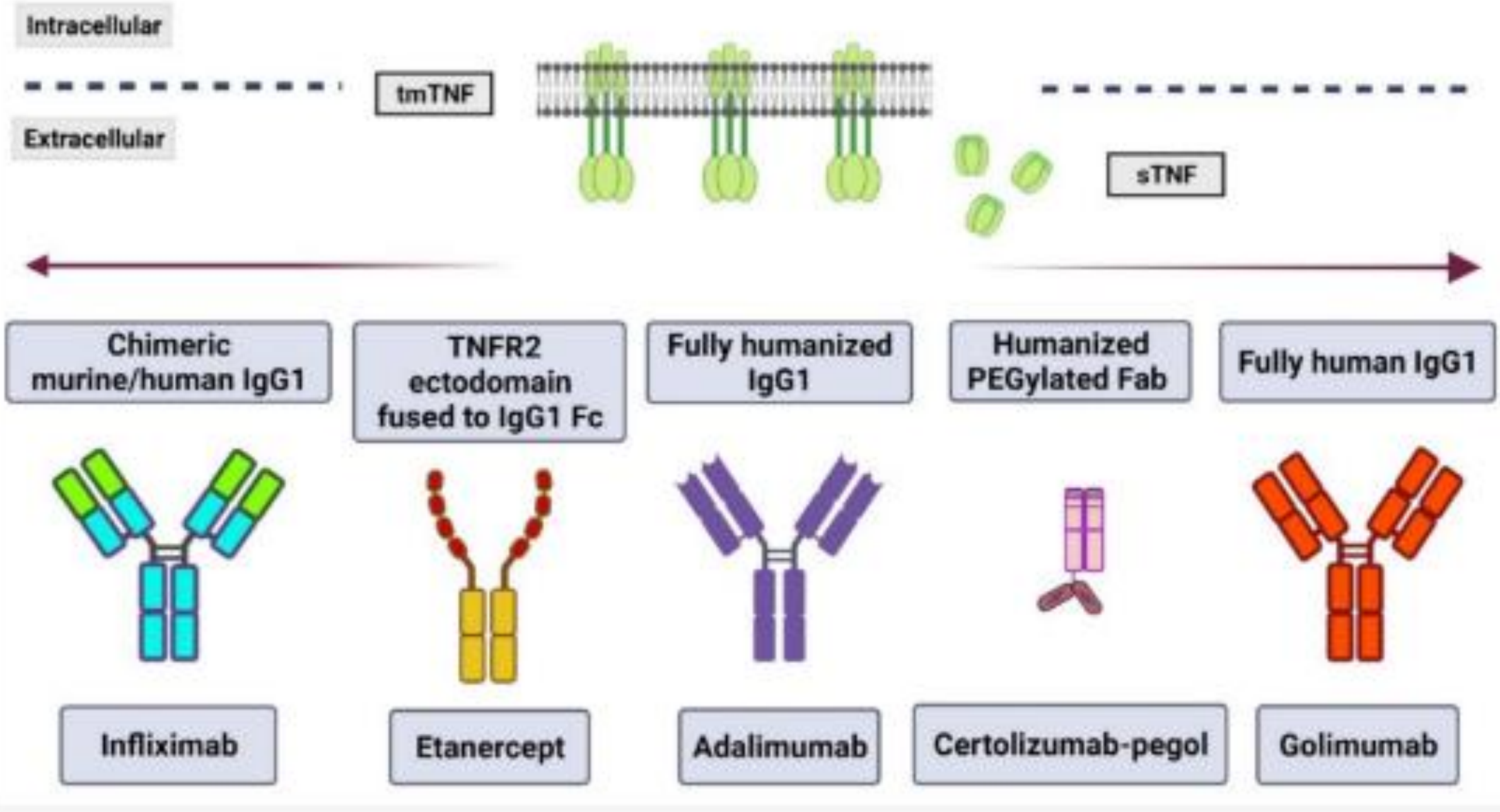
BIOLOGIC CYTOKINE INHIBITORS

FARMACI ANTI – TNF

- Un inibitore del TNFα è un farmaco che **sopprime la risposta fisiologica al fattore di necrosi tumorale (TNFα)**,

- Il TNFα è coinvolto nelle malattie autoimmuni e immuno - mediate come l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante, la malattia infiammatoria intestinale, la psoriasi, l'idrosadenite suppurativa e l'asma refrattario, quindi gli inibitori del TNFα possono essere utilizzati nel loro trattamento.




Intracellular
tmTNF
Extracellular
sTNF
Chimeric murine/human IgG1
TNFR2 ectodomain fused to IgG1 Fc
Fully humanized IgG1
Humanized PEGylated Fab
Fully human IgG1
Infliximab
Etanercept
Adalimumab
Certolizumab-pegol
Golimumab

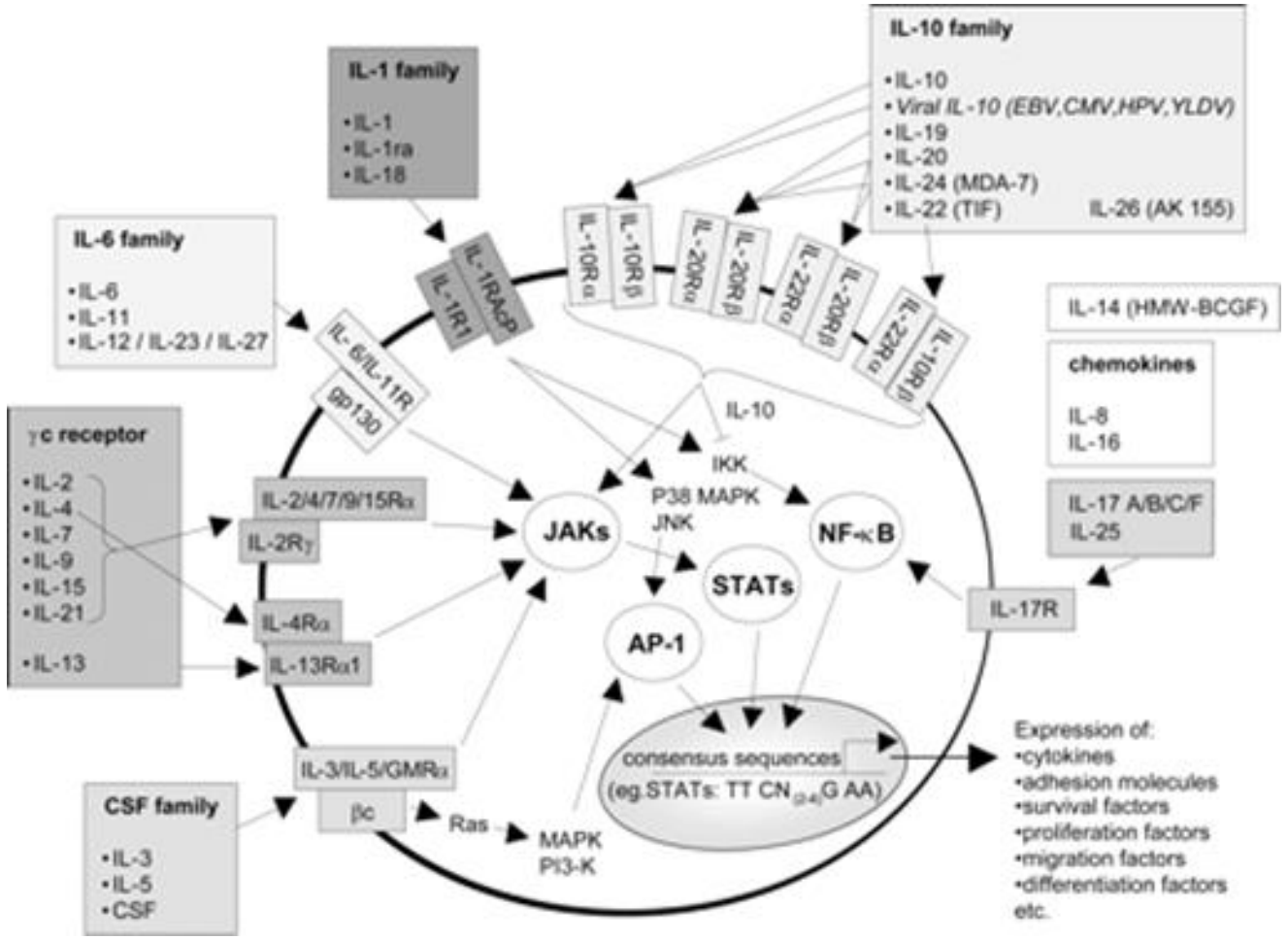
ALTRI INIBITORI CITOCHINICI

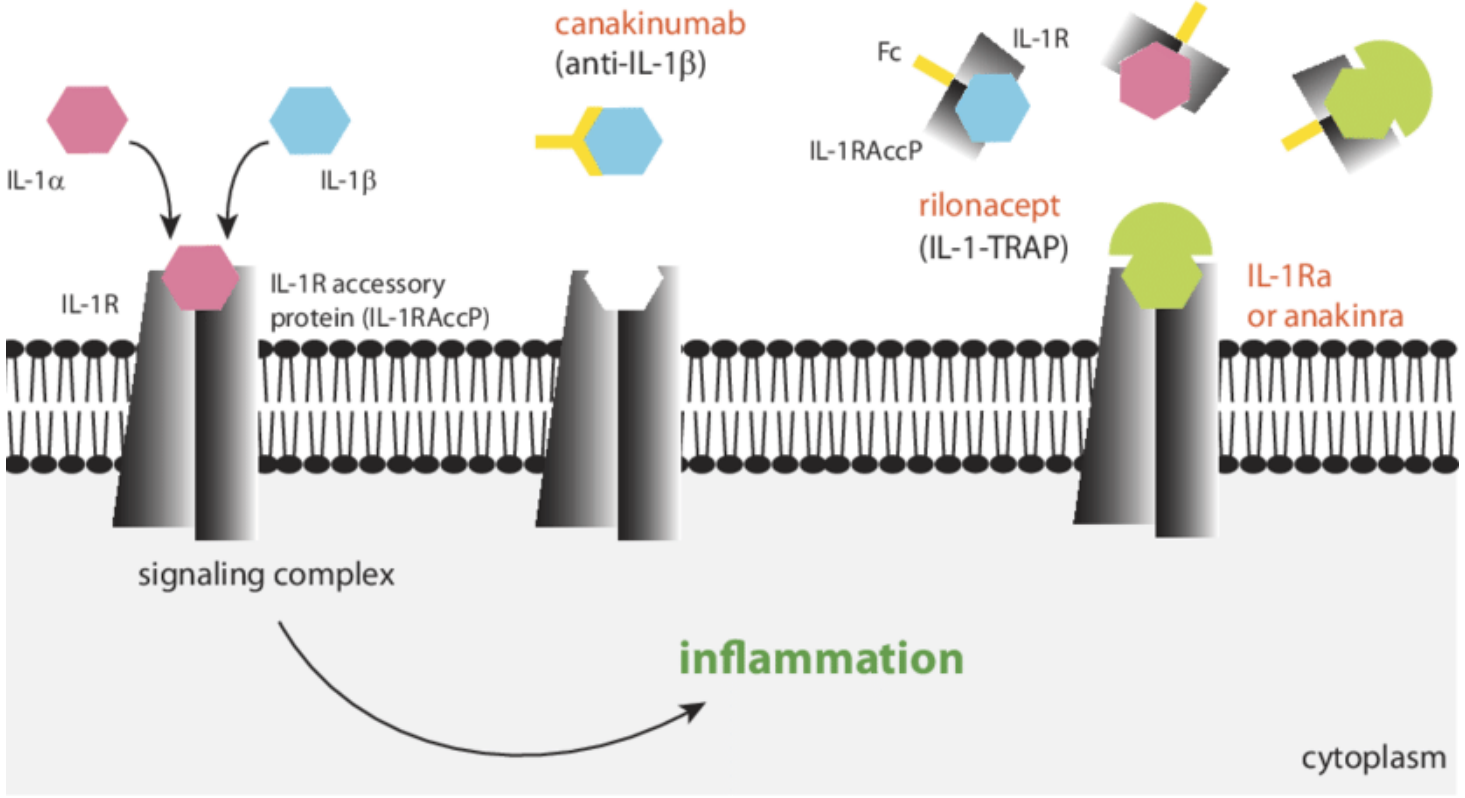
Approcci terapeutici alternativi sono stati introdotti in commercio negli ultimi 10 - 15 anni:

- **il blocco di IL - 1**
- **il blocco di IL-6**
- **il blocco di IL-12/23**

I vantaggi degli inibitori delle citochine sono soprattutto

- la rapidità d'azione con alti tassi di risposta
- un profilo di sicurezza tollerabile.

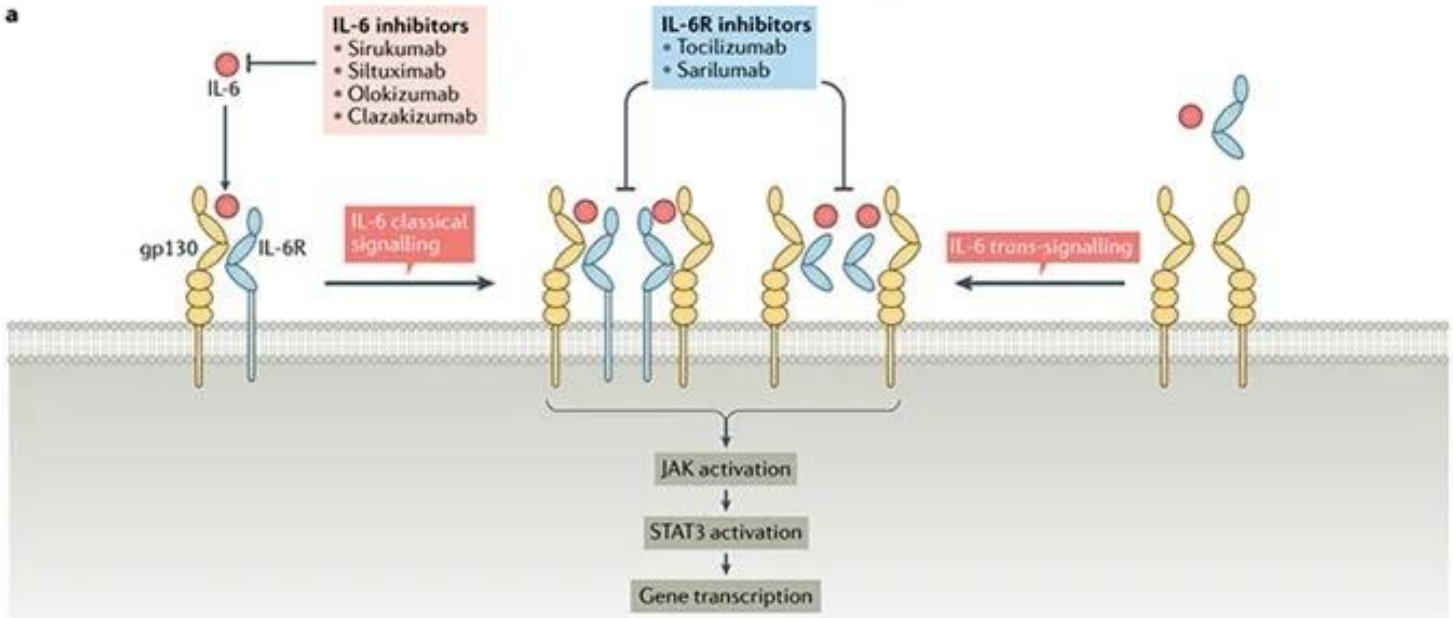




Anti – IL1

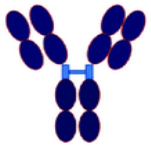
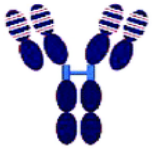
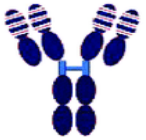
- Artrite reumatoide
- Malattia di still e malattie auto – infiammatoire
- gotta

	Anakinra	Rilonacept	Canakinumab
Meccanismo d'azione	IL-1Ra ricombinante umano	Trappola per IL-1α e IL-1β	Anticorpo monoclonale umano anti-IL-1β
Target	IL-1α e IL-1β	IL-1α e IL-1β	IL-1β
Emivita	4-6 h	7 giorni	26 giorni
Somministrazione	sc o ev	sc	sc
Dose	Giornaliera	Settimanale	Mensile (anche ogni 2 mesi)
Aggiustamento della dose nell'insufficienza renale	Sì	No	No
Potenza antinfiammatoria relativa	+++	++	+++
Indicazioni approvate da FDA	Artrite reumatoide, CAPS	CAPS	CAPS, TRAPS, FFM, HIDS/MVK, artrite idiopatica giovanile, malattia di Still ad esordio nell'adulto
Indicazioni approvate da EMA	CAPS, artrite idiopatica giovanile, malattia di Still ad esordio nell'adulto, artrite reumatoide	Nessuna	CAPS, TRAPS, FFM, HIDS/MVK, artrite idiopatica giovanile, malattia di Still ad esordio nell'adulto, attacco di gotta
Effetti collaterali principali	Reazioni cutanee nel sito di iniezione, rialzo transaminasi, neutropenia, raramente infezioni	Reazioni cutanee nel sito di iniezione, infezioni, neutropenia, ipercolesterolemia	Reazioni cutanee nel sito di iniezione, infezioni, neutropenia



ANTI-IL6

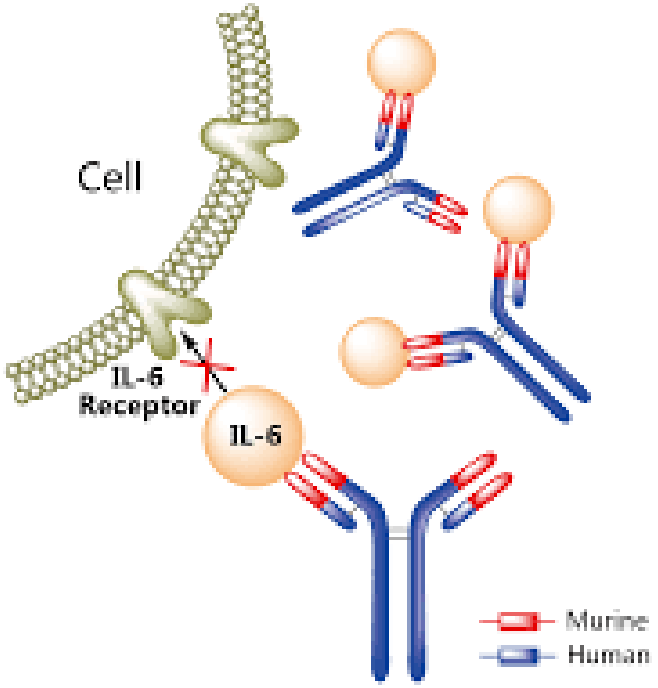
- ARTRITE REUMATOIDE
- ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE
- ARTERITE GIGANTOCELLULARE
- CYTOKINE RELASE SYNDROMES E COVID19
- INTERSTIZIOPATIA SECONDARIA A SCLEROSI SISTEMICA

Name	Target	Structure		
Tocilizumab	sIL-6R mIL-6R	 humanized mAb	**Tocilizumab** is a humanized immunoglobulin G subclass 1 (IgG1) monoclonal antibody to the interleukin (IL) 6 receptor (IL-6R). The antibody is made by grafting the complementarity determining regions of a mouse anti-human IL-6R monoclonal antibody onto human IgG1. Tocilizumab binds to both the membrane-bound and soluble forms of human IL-6R, thereby inhibiting the binding of the native cytokine to its receptor and interfering with the cytokine's effects	RA, AGC, SSC-ILD,JIA, SJIA, CRS, (COVID19)
Sarilumab	sIL-6R mIL-6R	 human mAb	**Sarilumab** is a fully human recombinant IgG1 monoclonal antibody that is directed against the membrane-bound and soluble forms of the IL-6R. As with tocilizumab, sarilumab inhibits the binding of the native cytokine to its receptor and interfering with the cytokine's effects.	RA, (COVID19)
Sirukumab	IL-6	 human mAb	**Sirukumab** is a human monoclonal antibody designed for the treatment of rheumatoid arthritis. It acts against tl proinflammatory cytokine Interleukin 6. In 2017, the FDA blocked its marketing authorization	REJECTED
Clazakizumab	IL-6	 humanized mAb	**Clazakizumab** (formerly ALD518 and BMS-945429), an investigational drug, is an aglycosylated, humanized rabbit monoclonal antibody against interleukin-6. A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 dose-ranging study of clazakizumab in psoriatic arthritis patients, suggested that clazakizumab may be an effective treatment option for musculoskeletal aspects of psoriatic arthritis; however, the antibody lacked a dose-response effect.	PSA, Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection
Olokizumab	IL-6	 humanized mAb	**Olokizumab** is anti-IL-6 monoclonal antibody that binds directly to IL-6 at a specific site and neutralises its activity through blocking hexamer formation of the extracellular signalling complex inhibiting transmembrane signalling. It had promising results in a phase II trial against placebo or TCZ. It was approved for medical use in Russia. It (64 mg once) is used as emergence experimental cytokine storm COVID-19 complications treatment. In a 24-week, Phase 3, multicenter, placebo- and active-controlled trial, olokizumab (at a dose of 64 mg every 2 or 4 weeks) was superior to placebo and non inferior to adalimumab in producing a response at 12 weeks.	RA, (COVID19)
ALX-0061	sIL-6R mIL-6R	 nanobody (heavy chain-only)	**ALX-0061 (vobarilizumab)** is a bispecific Nanobody® with a high affinity and potency for IL-6 receptor (IL-6R), combined with an extended half-life by targeting human serum albumin	RA (ongoing)
MEDI5117	IL-6	 human mAb	**MEDI5117 (ziltivekimab)** is a fully human monoclonal antibody that depletes IL-6	RA, cancer (neck), (ongoing)

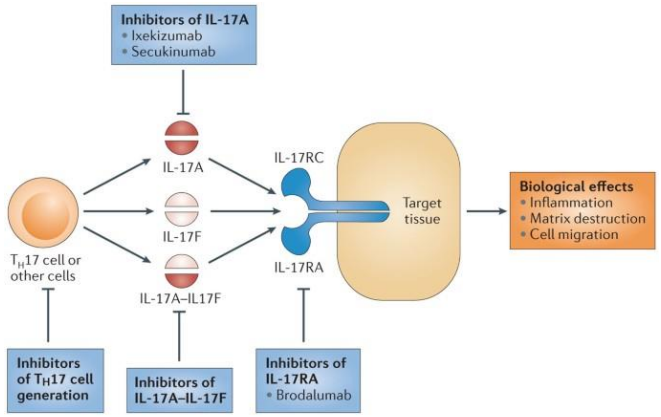
- **Siltuximab** è un anticorpo monoclonale che agisce sull'IL-6, studiato come antitumorale

- E’ risultato efficace per il trattamento di tumori metastatici come il carcinoma a cellule renali, il tumore alla prostata e per **la malattia di Castleman idiopatica** (iMCD)

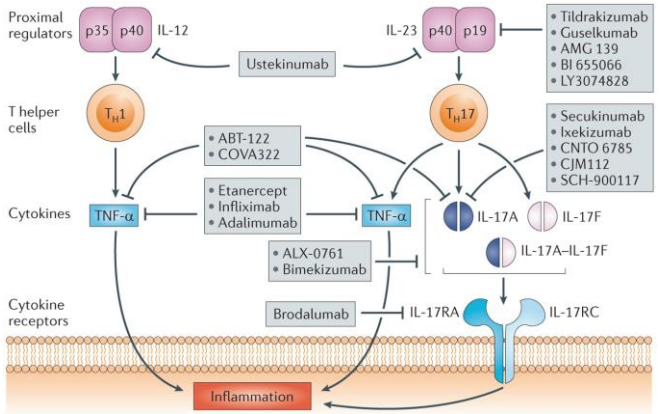
- La malattia di Castleman è “rara” e siltuximab è stato definito come “medicinale orfano” (medicinale utilizzato nelle malattie rare) il 30 novembre 2007



ANTI-IL17



Nature Reviews | Drug Discovery



Nature Reviews | Drug Discovery

- PSORIASI
- ARTRITE PSORIASICA
- SPONDILITE ANCHILOSANTE – SPONDILOARTITRE ASSIALE
- IDROSADENITE SUPPURATIVA

SECUKINUMAB

- Secukinumab è un mAb IgG1 kappa completamente umano contro IL-17.
- È disponibile in commercio per l'uso **nella psoriasi e nell'artrite psoriasica e per la spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale non radiografica**, ed è oggetto di studio nell'uveite. Viene somministrato per iniezione sottocutanea mensile dopo diverse dosi di carico.
- La sua efficacia nell'artrite reumatoide (per la quale non è stata approvata) sembra essere modesta e relativamente inferiore rispetto a queste altre condizioni sulla base di studi limitati
- Secukinumab non è raccomandato per i pazienti con una storia di IBD a causa del suo fallimento nel trattamento della CD

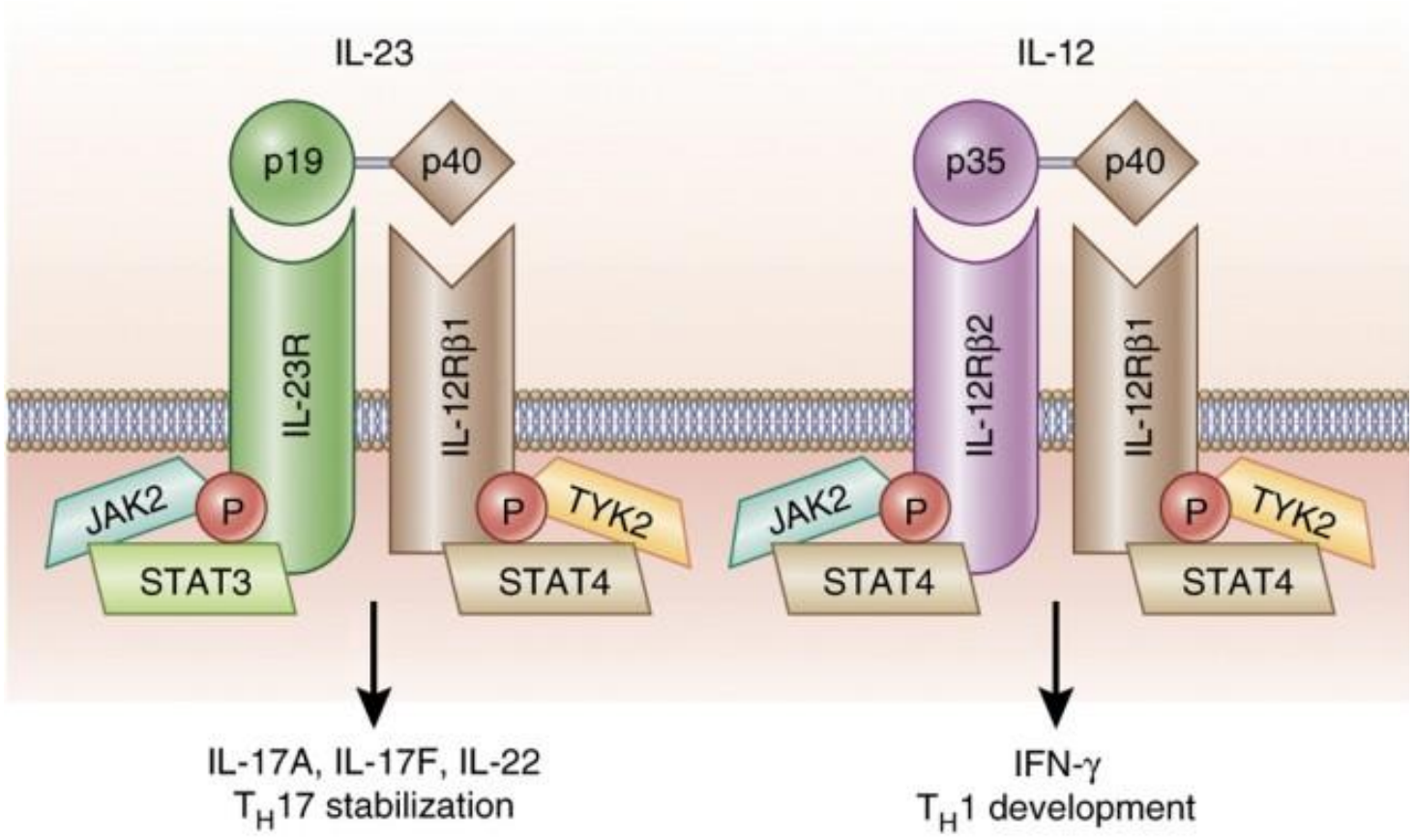
IXEKIZUMAB

- Ixekizumab è un mAb umanizzato contro IL-17A
- Ha ottenuto l'approvazione per il **trattamento di psoriasi, artrite psoriasica, spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale non radiografica**

BIMEKIZUMAB

- Bimekizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1/κ che si lega selettivamente con elevata affinità alle citochine IL-17A, IL-17F e IL-17AF, bloccandone l'interazione con il complesso recettoriale IL-17RA/IL-17RC.
- Ha ottenuto l'approvazione per il il **trattamento di psoriasi, artrite psoriasica, spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale non radiografica (e dell'idrosadenite suppurativa)**

ANTI-IL12/IL23



- PSORIASI
- ARTRITE PSORIASICA
- MALATTIA DI CROHN - RCU

USTEKINUMAB

- Ustekinumab è un mAb umano IgG1 kappa che si lega alla subunità p40 condivisa da IL-12 e IL-23. Interferisce con il legame delle citochine proinfiammatorie IL-12 e IL-23 ai loro recettori sulla superficie cellulare. Gli effetti biologici includono l'attivazione delle cellule NK, la differenziazione e l'attivazione delle cellule T CD4+. Interferisce anche con l'espressione della proteina chemiotattica dei monociti (MCP)-1, del TNF-alfa, della proteina inducibile dall'interferone-10 (IP-10) e dell'IL-8.
- È disponibile per l'uso nel **trattamento della psoriasi e dell'artrite psoriasica.** Viene somministrato ogni 12 settimane per iniezione sottocutanea dopo diverse dosi di carico. E' inoltre approvato per il trattamento di pazienti adulti con **malattia di Crohn attiva o RCU**

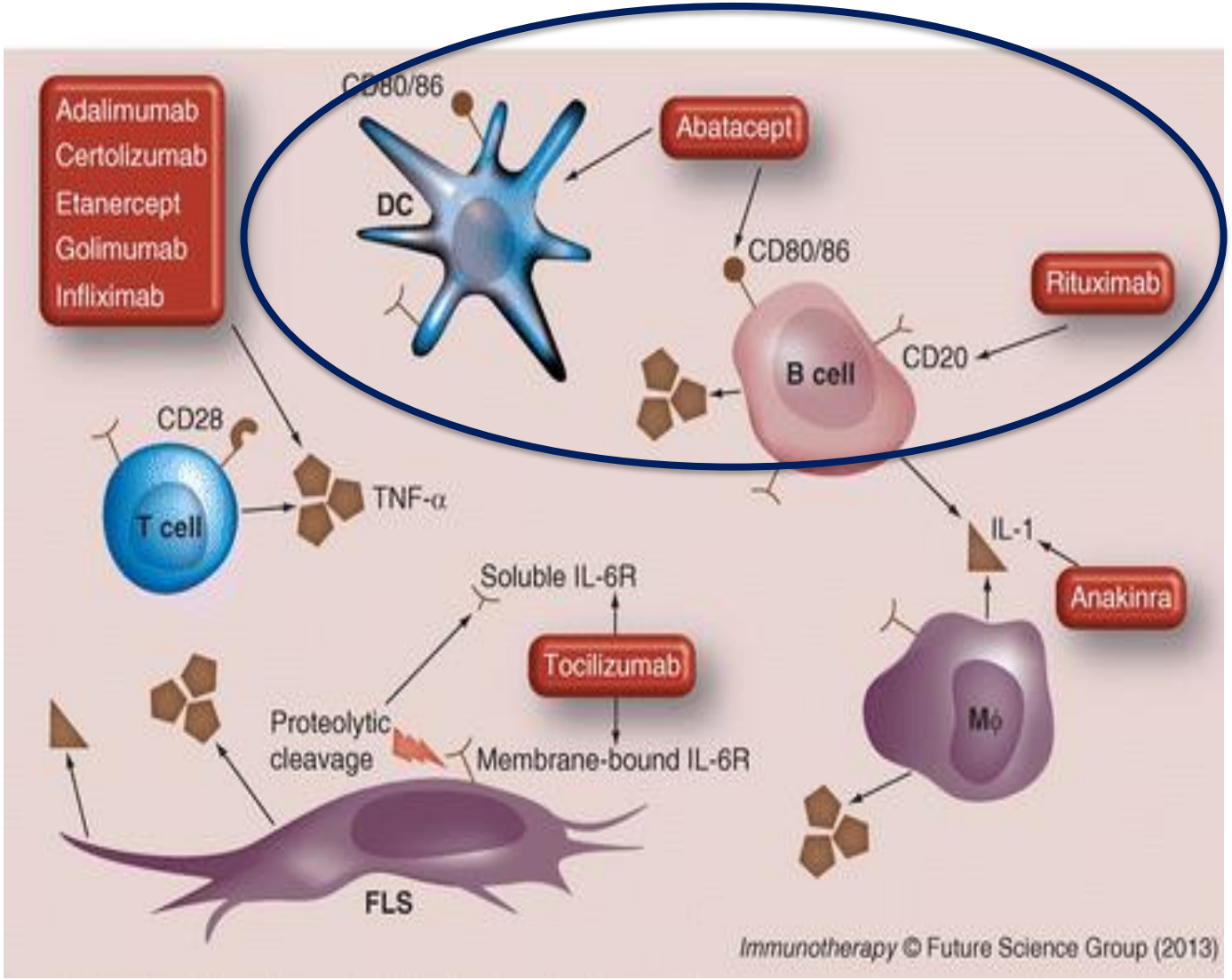
RISANKIZUMAB

- Risankizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato, costituito da una IgG1, che si lega selettivamente con elevata affinità **alla subunità p19 di IL23, senza legarsi a IL-**12 e inibisce la sua interazione con il complesso del recettore IL-23.
- È disponibile per l'uso nel **trattamento della psoriasi e dell'artrite psoriasica**

GUSELKUMAB

- Guselkumab è un anticorpo monoclonale (mAb) interamente umano, costituito da una immunoglobulina lambda G1 (IgG1λ), **diretto contro l'interleuchina (IL) -23**, e prodotto nelle cellule ovariche di criceto cinese mediante la tecnologia del DNA ricombinante.
- È disponibile per l'uso nel **trattamento della psoriasi, dell'artrite psoriasica e della RCU**

LYMPHOCYTE-TARGETING AGENTS



I **linfociti T e B** svolgono un ruolo fondamentale nello sviluppo dell'autoimmunità, nella secrezione di citochine e nella produzione di autoanticorpi che promuovono il mantenimento della risposta infiammatoria.

Gli agenti che prendono di mira le cellule B e T hanno mostrato efficacia nel trattamento di diverse malattie reumatiche

RITUXIMAB

- E’ un anticorpo monoclonale chimerico murino/umano costituito da una immunoglobulina glicosilata con le regioni costanti IgG1 di origine umana e con le sequenze della regione variabile della catena leggera e della catena pesante di origine murina. È il primo farmaco biotecnologico che **ha come bersaglio in maniera predominante la linea B linfocitica**.
- Ha come indicazione **reumatologica** attuale **l’artrite reumatoide, la granulomatosi con poliangite (GPA) e poliangite microscopica (MPA) , il pemfigo volgare, il LES, le vasculiti, la sindrome di Sjogren, le sindromi crioglobulinemiche, la sclerosi sistemica**

BELIMUMAB

- E’ un anticorpo monoclonale IgG1-lambda specifico per la proteina solubile umana che stimola i linfociti B (BLyS, B-Lymphocyte Stimulator). Bloccando il legame tra BLyS e i suoi recettori sulle cellule B inibisce la sopravvivenza delle cellule B stesse
- L’unica indicazione attuale è il **LES**

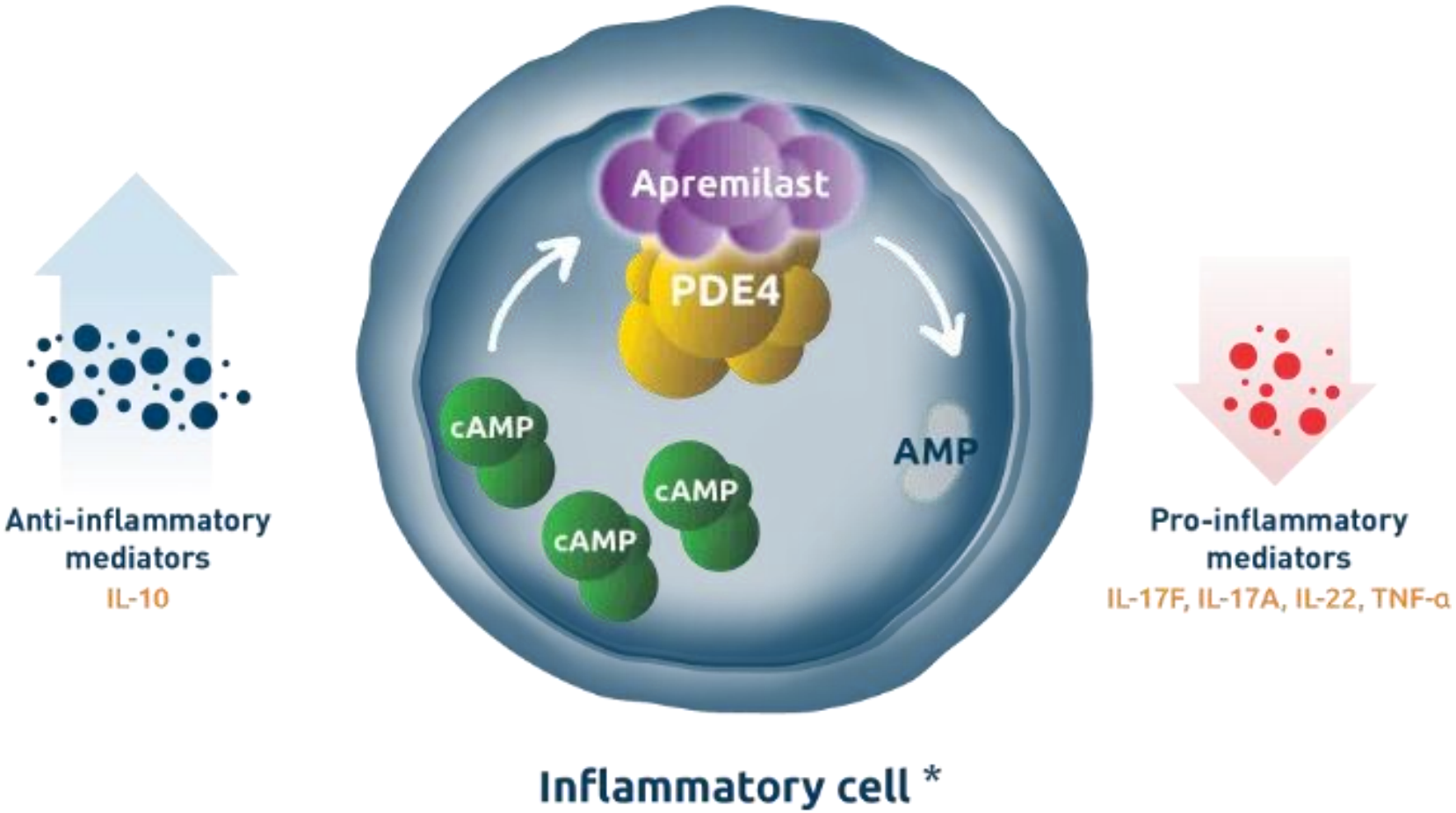
ABATACEPT

- E’ un modulatore della costimolazione dei linfociti T. Si differenzia dagli altri agenti biologici per un meccanismo d'azione unico che inibisce la completa attivazione dei linfociti T e sottoregola la cascata di citochine proinfiammatorie.
- L’unica indicazione attuale rimane **l’artrite reumatoide** non responsiva ai DMARDs non biologici.

SMALL - MOLECULE INHIBITORS OF SIGNAL TRANSDUCTION PATH - WAYS tsdMARds

- I t-DMARS sono farmaci di approvazione più recente; sono agenti efficaci con potenziali vantaggi rispetto ad altri agenti biologici, inclusa la somministrazione orale ed bassi tassi di immunogenicità.
- EMA warning nei pazienti con rischio cardiovascolare elevato
- I tDMARDS attualmente disponibili sono **gli inibitori della fosfodiesterasi 4 e della Janus chinasi (JAK).**

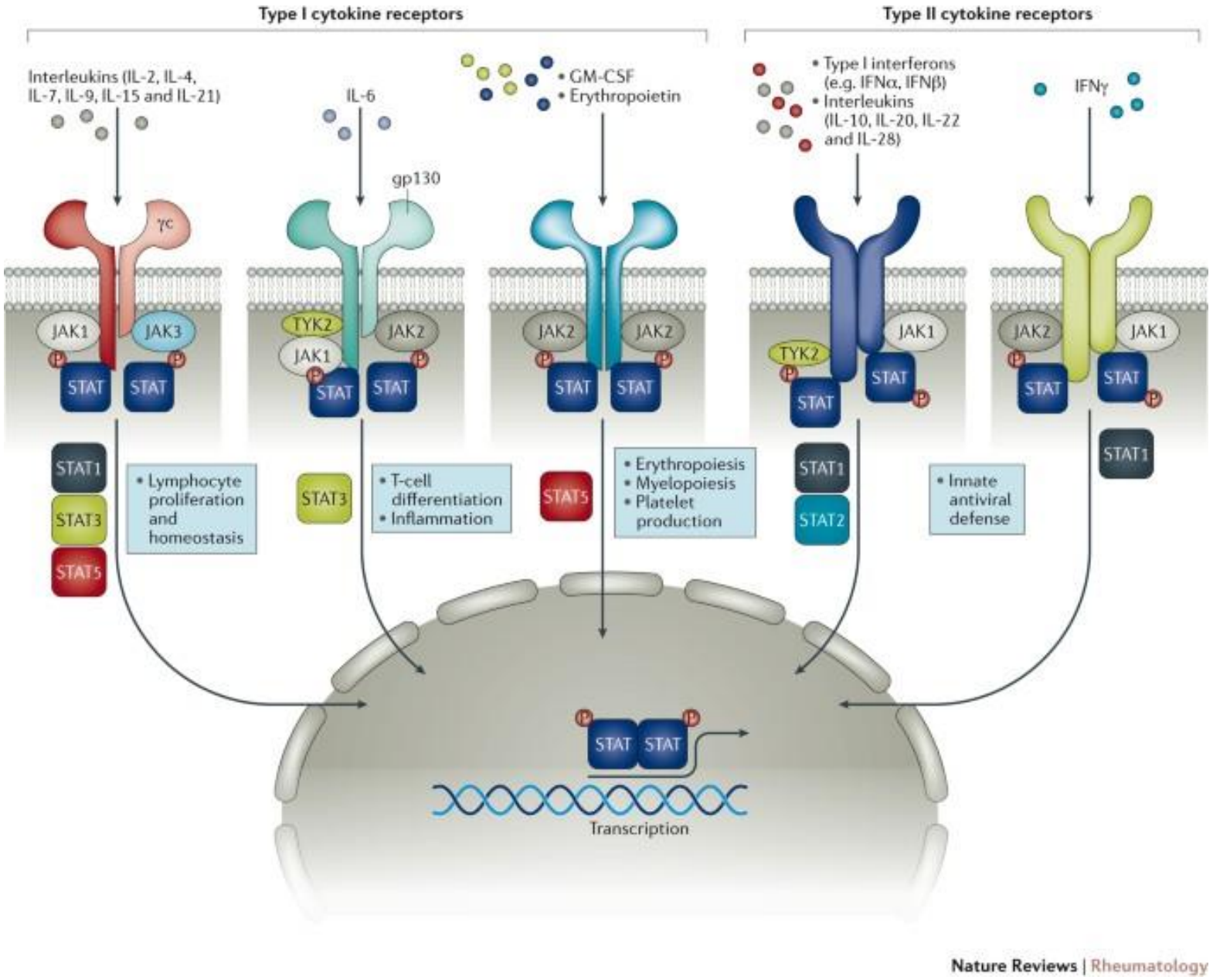
INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI 4



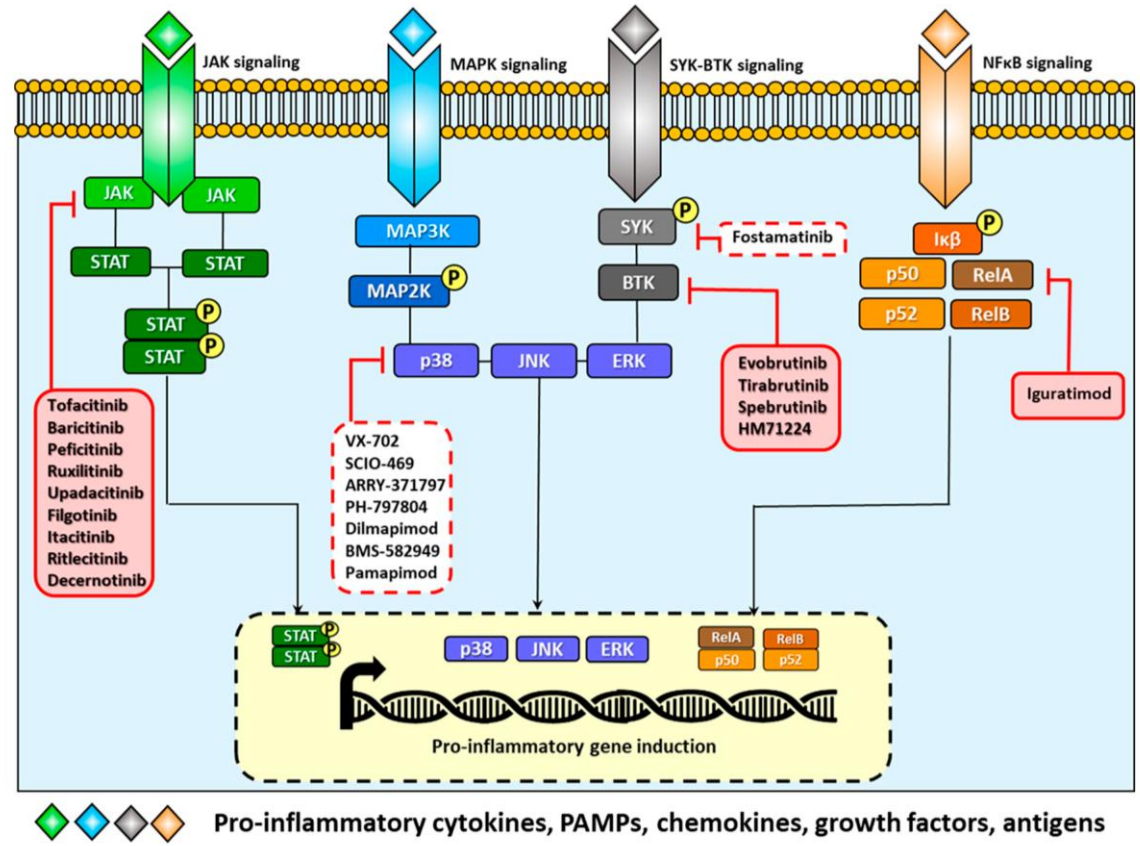
APREMILAST

- E’ un agente sintetico mirato contro la fosfodiesterasi 4.
- L'inibizione della fosfodiesterasi 4 impedisce l'idrolisi dell'adenosina monofosfato ciclico in AMP, con conseguente aumento dei livelli di AMP ciclico. Ciò interessa più vie di segnalazione intracellulare a valle risultando nell'ampia regolazione di più citochine pro - infiammatorie, come TNF-α, interferone, IL-12/23 e IL-17
- E’ approvato per il trattamento dell’**artrite psoriasica**

INIBITORI DELLA JANUS CHINASI (JAK)



Tofacitinib	JAK3/JAK1>>JAK2
Baricitinib	JAK1>JAK2
Upadacitinib	JAK1>>JAK3
Filgotinib	JAK1>>JAK2



Agent	JAK inhibition	Indications	Dosage		Specific safety concerns apart from general monitoring
Tofacitinib	JAK1/JAK3	RA, PsA, UC	RA and PsA	5 mg twice daily	Caution in patients >65 years due to increased risk of infection
			UC	10 mg twice daily during 8–16 weeks, then 5 mg twice daily	Caution in patients at risk for VTE,[a] particularly in those receiving 10 mg twice daily
					Dose adjustment in moderate liver impairment (Child–Pugh B)
					Hematologic contraindications (ALC <750 cells/mm^3, ANC <1000 cells/mm^3, Hb <9 g/dl)
Baricitinib	JAK1/JAK2	RA	4 mg once daily or 2 mg once daily (age >75 years, renal impairment, frequent infections, stabilization of the treated disease, and probenecid treatment) Dose adjustment if creatine clearance 30–60 ml/min Close lipid monitoring Hematologic contraindications (ALC <500 cells/mm^3, ANC <1000 cells/mm^3, Hb <8 g/dl)		Caution in patients at risk for VTE[a]
Upadacitinib	JAK1	RA	15 mg once daily Close lipid monitoring Hematologic contraindications (ALC <500 cells/mm^3, ANC <1000 cells/mm^3, Hb <8 g/dl)		Caution in patients at risk for VTE[a]

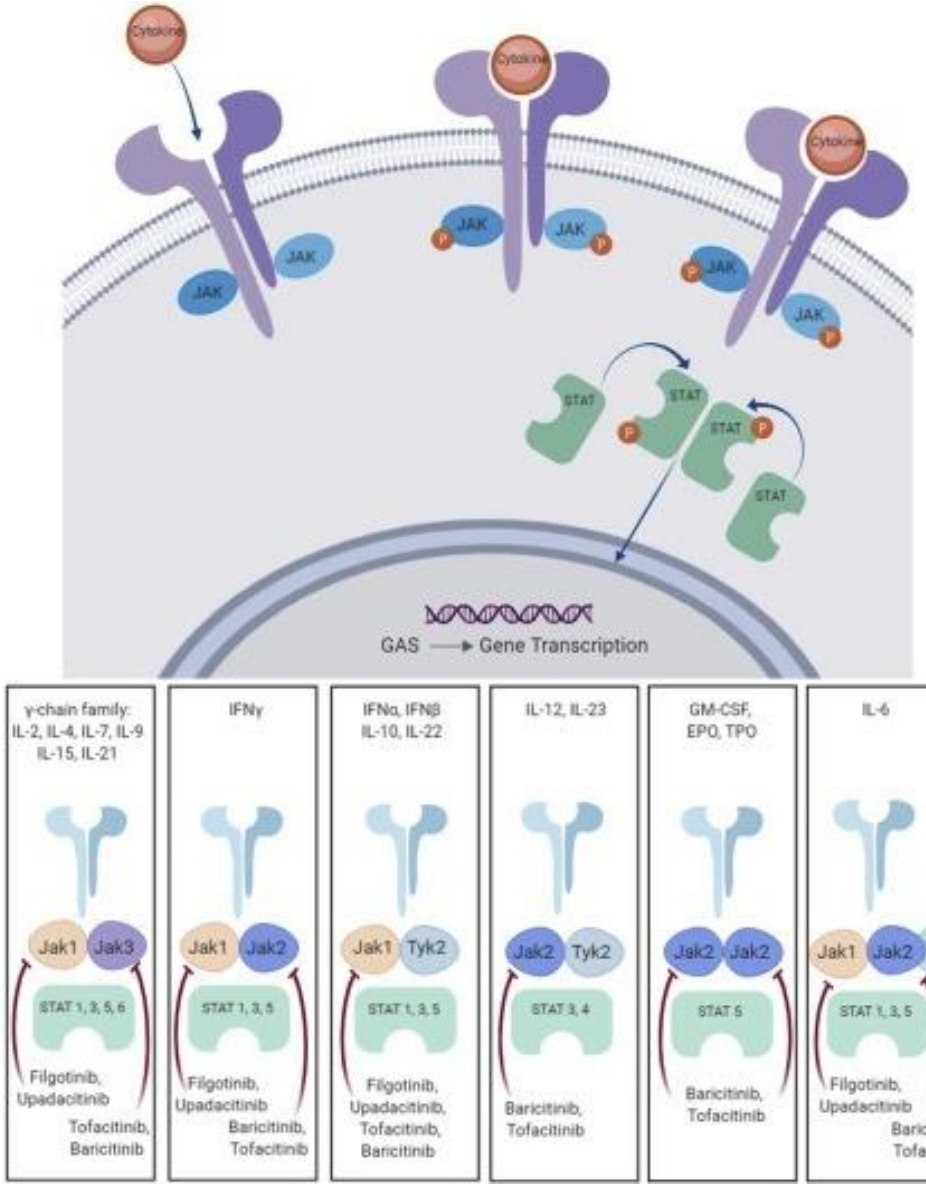
APSO, AX-SPA, DERMATITE ATOPICA, RCU, CROHN

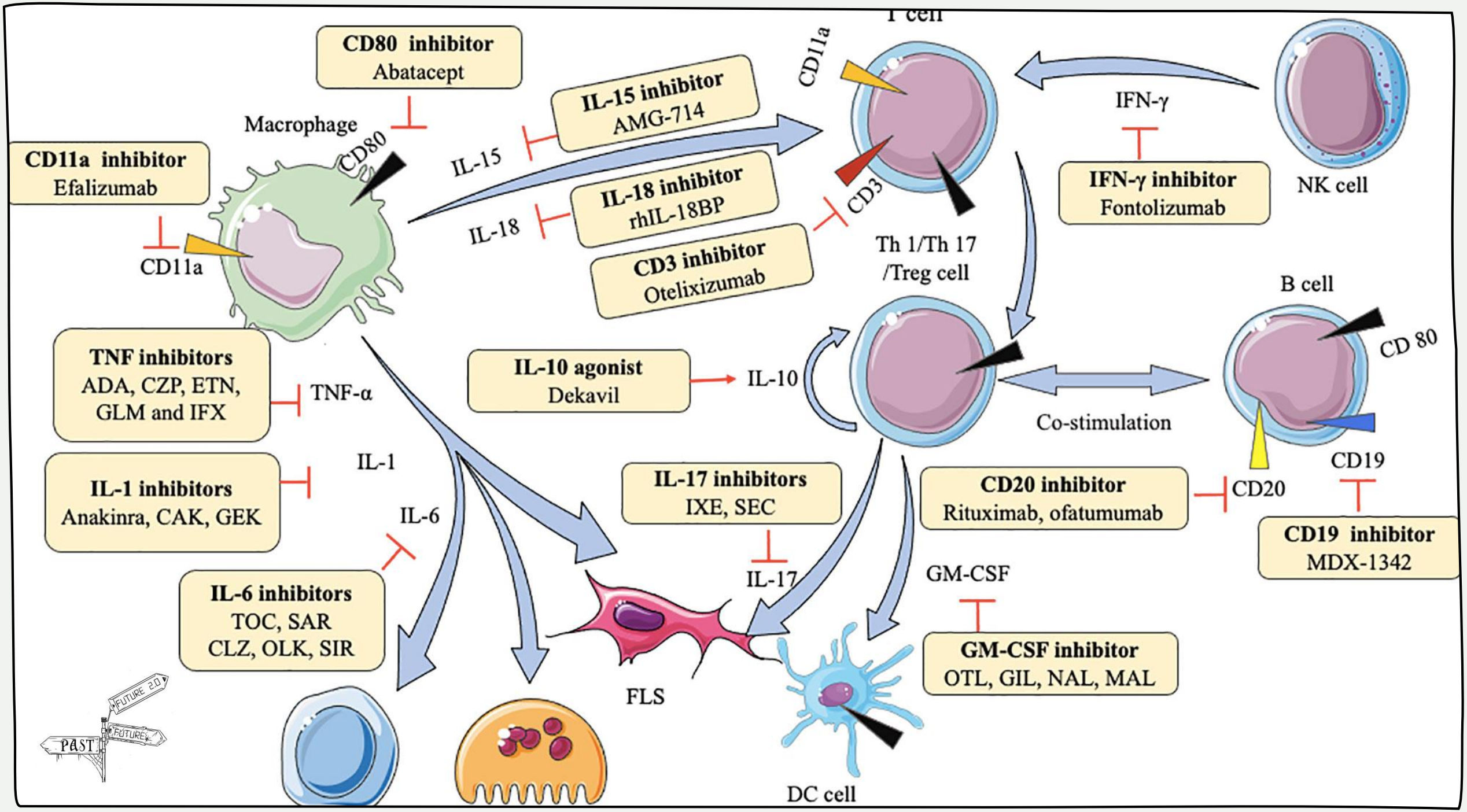
FILGOTINIB

E’ un inibitore reversibile della famiglia delle JAK competitivo con l’adenosina trifosfato (ATP) che inibisce in via preferenziale l’attività delle JAK1

E’ indicato per il trattamento di:

- **artrite reumatoide** in fase attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). Può essere usato in monoterapia o in associazione a metotrexato (MTX)
- **colite ulcerosa** in fase attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno avuto una perdita di risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un medicinale biologico




CD80 inhibitor
Abatacept
Macrophage
CD80
CD11a inhibitor
Efalizumab
CD11a
IL-15 inhibitor
AMG-714
IL-15
IL-18 inhibitor
rhIL-18BP
IL-18
CD3 inhibitor
Otelixizumab
CD3
CD11a
T cell
IFN-γ
IFN-γ inhibitor
Fontolizumab
NK cell
Th 1/Th 17
/Treg cell
B cell
CD 80
TNF inhibitors
ADA, CZP, ETN,
GLM and IFX
TNF-α
IL-10 agonist
Dekavil
IL-10
Co-stimulation
IL-1
IL-1 inhibitors
Anakinra, CAK, GEK
IL-6
IL-6 inhibitors
TOC, SAR
CLZ, OLK, SIR
IL-17 inhibitors
IXE, SEC
IL-17
FLS
CD20 inhibitor
Rituximab, ofatumumab
CD20
CD19
CD19 inhibitor
MDX-1342
GM-CSF
GM-CSF inhibitor
OTL, GIL, NAL, MAL
DC cell
FUTURE 2.0
PAST
FUTURE

Clinical and epidemiological research

Etanercept in patients with inflammatory hand osteoarthritis (EHOA): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Margreet Kloppenburg [1, 2], Roberta Ramonda [3], Klaus Bobacz [4], Wing-Yee Kwok [1], Dirk Elewaut [5, 6], Tom W J Huizinga [1], Féline P B Kroon [1], Leonardo Punzi [3], Josef S Smolen [4], Bert Vander Cruyssen [5], Ron Wolterbeek [7], Gust Verbruggen [5], Ruth Wittoek [5]

Correspondence to Professor Margreet Kloppenburg, Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden 2300 RC, The Netherlands; g.kloppenburg@lumc.nl



Osteoarthritis

Efficacy of tocilizumab in patients with hand osteoarthritis: double blind, randomised, placebo-controlled, multicentre trial

Pascal Richette [1, 2], Augustin Latourte [1, 2], Jérémie Sellam [3], Daniel Wendling [4], Muriel Piperno [5], Philippe Goupille [6], Yves-Marie Pers [7], Florent Eymard [8, 9], Sébastien Ottaviani [10], Paul Ornetti [11, 12], René-Marc Flipo [13], Bruno Fautrel [14, 15], Olivier Peyr [16], Jean Pierre Bertola [17], Eric Vicaut [18], Xavier Chevalier [8, 9]

Correspondence to Professor Pascal Richette, service de rhumatologie, Hôpital Lariboisière, Paris, Île-de-France, France; pascal.richette@aphp.fr

International Nonproprietary Names (INN) for biological and biotechnological substances

(a review)

La nomenclatura degli anticorpi monoclonali è uno schema di denominazione utilizzato per assegnare il nome generico (o non - proprietario) agli anticorpi monoclonali.

Questo schema di denominazione è utilizzata sia dall'Organizzazione Mondiale della Sanità con l'International Nonproprietary Names (INN) che dagli Stati Uniti con lo United States Adopted Names (USAN) per i prodotti farmaceutici.

In generale, è scelta la radice della parola per identificare le classi di farmaci, questa è posta nel finale della parola. Tutti i nomi di un anticorpo monoclonale terminano con lo desinenza (-MAB). A differenza di molti altri prodotti farmaceutici, la nomenclatura di un anticorpo monoclonale usa differenti parti della parola precedente (morfemi) a seconda della struttura e funzione. Questi sono ufficialmente chiamate come sotto-radici (substems) e talvolta erroneamente come infissi (infixes).

Name of the group	Stem
Antimicrobial, bactericidal permeability increasing polypeptides (see item 3.1)	*-ganan* (pre-stem)
Antisense oligonucleotides (see item 3.2)	*-rsen*
Aptamers, classical and mirror ones (see item 3.4)	*-apt-*
Blood coagulation cascade inhibitors (see item 3.5)	*-cogin*
Blood coagulation factors (see item 3.6)	*-cog*
Colony stimulating factors (see item 3.11)	*-stim*
Enzymes (see item 3.12)	*-ase*
Erythropoietin type blood factors (see item 3.13)	*-poetin*
Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) inhibiting peptides (see item 3.15)	*-relix*
Growth factors and tumour necrosis factors (TNF) (see item 3.16)	*-ermin*
Growth hormone (GH) derivatives (see item 3.17)	*som-*
Heparin derivatives including low molecular weight heparins (see item 3.19)	*-parin*
Hirudin derivatives (see item 3.20)	*-irudin*
Immunomodulators, both stimulant/suppressive and stimulant (see item 3.21)	*-imod*
Interleukin receptor antagonists (see item 3.24)	*-kinra*
Interleukin type substances (see item 3.25)	*-kin*
Monoclonal antibodies (see items 2.9 and 3.26)	*-mab*
Oxytocin derivatives (see item 3.27)	*-tocin*
Peptides and glycopeptides (see item 3.28)	*-tide*
Pituitary hormone-release stimulating peptides (see item 3.29)	*-relin*
Receptor molecules, native or modified (see item 3.31)	*-cept*
Small interfering RNAs (see item 3.32)	*-siran-*
Substances for cell therapy (see items 2.6 and 3.8)	*-cel*
Substances for cell-based gene therapy (see items 2.7 and 3.9)	*-gene & -cel*
Substances for gene therapy (see items 2.5 and 3.7)	*-gene*
Synthetic polypeptides with a corticotropin-like action (see item 3.33)	*-actide*
Vasoconstrictors, vasopressin derivatives (see item 3.36)	*-pressin*




THANK
YOU