

12° Congresso ECCO
European Crohn's and Colitis Organisation

Malattie infiammatorie croniche dell'intestino

Barcellona, 15 - 18 febbraio 2017

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



**87 PAGINE
17 INTERVISTE
27 ARTICOLI**



INDICE

→ Introduzione	3
→ Linee guida ECCO-EFCCA per i pazienti ora disponibili in 30 lingue	10
→ Crohn: dati di efficacia a lungo termine	15
→ Colite ulcerosa: conferme di efficacia delle nuove terapie	32
→ Nuovi trattamenti per le IBD refrattarie e per le fistole	47
→ Studi dalla real life	57
→ Registri	74
→ Anti-TNF in particolari condizioni fisiologiche e patologiche	80

INTRODUZIONE

Influenza dell'ambiente sull'insorgenza delle malattie infiammatorie intestinali, nuovi test diagnostici sempre più precisi, traduzione in 30 lingue delle linee guida sulla malattia di Crohn e sulla colite ulcerosa, conferme su farmaci dalla real life e nuove promesse dalla sperimentazione clinica. Questi, riassumendo, i temi trattati durante la 12^a edizione del congresso della ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) svoltosi a Barcellona dal 15 al 18 febbraio.

Ambiente e IBD

Domande riguardanti l'influenza dei fattori ambientali sull'insorgenza e la progressione delle malattie infiammatorie intestinali, sono tra le più frequenti formulate dai pazienti.

Per tale motivo il gruppo "Environmental Factors Working Group" della ECCO ha effettuato una ricerca sistematica della letteratura con successiva discussione tra i membri del gruppo di lavoro che ha portato allo sviluppo di una linea guida evidence-based per la pratica clinica. Si tratta di 22 statement utili alla pratica quotidiana nel valutare l'impatto di fattori ambientali su insorgenza e progressione delle IBD (inflammatory bowel diseases).

Considerando la malattia di Crohn (CD) sono stati evidenziati i seguenti fattori di rischio prima dello sviluppo della malattia: fumo di sigaretta, utilizzo di contraccettivi orali, esposizione agli antibiotici, precedente tonsillectomia e, probabilmente, appendicectomia.

Come fattori di rischio per la colite ulcerosa (UC) sono emersi i contraccettivi orali e il trasferirsi in aree con alta prevalenza di malattia.



Prof. Paolo Gionchetti

Malattia di Crohn: epidemiologia e incidenza in Italia e principali unmet needs dei pazienti

GUARDA IL VIDEO

Un'associazione positiva con le IBD, in generale, è stata trovata con parto cesareo, dieta ricca di grassi e proteine animali, additivi alimentari e basso contenuto di fibre, inquinamento dell'aria urbana e carenza di vitamina D.

I dati riguardanti igiene, esercizio fisico, sedentarietà e stagionalità sono in conflitto o mancanti.

I fattori protettivi per la CD identificati sono, invece, allattamento al seno, cessazione dell'abitudine al fumo; mentre l'appendicectomia sembra essere protettiva nei confronti dell'insorgenza di UC.

Test diagnostici

Lo studio Character, i cui risultati sono stati presentati durante il congresso, ha identificato proteine del siero che possono essere utili nell'identificare le IBD e predire il decorso della malattia. Il tutto è basato sul saggio immunologico PEA (Proximity extension assay).



Dott. Vito Annese

Fumo, abitudini dietetiche e antibiotici: importanti fattori di rischio per le malattie infiammatorie intestinali, i dati dalle indagini del gruppo Epicom

GUARDA IL VIDEO

La remissione istologica è emersa come la nuova frontiera per predire meglio gli outcome a lungo termine nella colite ulcerosa.

Questo è confermato, ad esempio, dallo studio TOUCHSTONE su ozanimod che ha evidenziato come le percentuali più alte di remissione clinica si sono osservate nei pazienti che erano in remissione istologica all'inizio dell'estensione e che erano stati trattati con ozanimod per 32 settimane prima dell'estensione stessa; in questo gruppo, oltre il 90% ha raggiunto la remissione clinica.

Come ha evidenziato il prof. Brian Feagan, della University of Western Ontario, London, Ontario, Canada durante il congresso: "la guarigione della mucosa diminuisce il rischio di ricorso alla chirurgia nei pazienti con colite ulcerosa". Il prof. Feagan a tal proposito ha presentato i dati derivanti da uno studio Norvegese pubblicato nel 2007 su Gastroenterology.

La guarigione della mucosa è anche molto importante nel diminuire il rischio di riattivazione della malattia e di ospedalizzazione per UC.

Il congresso ha ribadito il ruolo della calprotectina fecale come marker di malattia migliore per la UC rispetto al CD e predittore di colite ulcerosa dal punto di vista endoscopico. È stato anche sottolineato che la remissione istologica predice meglio le ospedalizzazioni rispetto all'endoscopia; l'istopatologia predice anche lo sviluppo di cancro.

Il problema è che nella pratica clinica non è molto usata perché mancano strumenti validati, manca un gold standard, non c'è allineamento con i patologi sulla severità dell'infiammazione.

Nel 2017 bisognerà sviluppare e validare un indice istologico per la colite ulcerosa.

Traduzione in 30 lingue delle linee guida ECCO-EFCCA

Le linee guida ECCO-EFCCA, redatte in lingua inglese, erano state presentate ad Amsterdam nel corso di una conferenza stampa che aveva preceduto l'apertura del XI Congresso ECCO 2016.

Durante il congresso ECCO 2017 è stata presentata la traduzione del documento nelle 30 lingue dei paesi membri di ECCO-EFCCA con l'obiettivo di superare le barriere linguistiche e colmare le lacune nella conoscenza delle patologie.

La traduzione di queste Linee Guida da un linguaggio medico in un linguaggio accessibile a tutti permetterà di facilitare il dialogo, la comprensione e il coinvolgimento comune nell'adozione delle decisioni.

Sviluppi nelle nuove terapie

L'avvento delle terapie a base di anticorpi monoclonali ha notevolmente migliorato il trattamento delle IBD e ridotto la necessità di resezione soprattutto per il Crohn.

Durante il congresso sono stati presentati dati di sicurezza dell'utilizzo degli anti-TNF in gravidanza, nel bambino e anche nell'anziano oltre che nei pazienti con altre concomitanti patologie come problematiche oncologiche.

Tra i nuovi farmaci ha confermato il suo importante ruolo il vedolizumab, primo anti-integrina specifico per l'alfa4beta7 a livello intestinale. Nel lungo periodo (5 anni) questa molecola è risultata efficace e sicura nei pazienti con malattia di Crohn. Sono state presentate anche nuove analisi post hoc e retrospettive in pazienti con colite ulcerosa.

Anche lo studio IM-UNITI conferma il ruolo di ustekinumab sia nel Crohn che nella colite ulcerosa a due anni. Sempre su questo farmaco, lo studio CERTIFI ci ha insegnato che specifici batteri possono contribuire alla patogenesi e al mantenimento della remissione della malattia. L'analisi dei batteri associati alla remissione della malattia potrebbe essere uno strumento utile per aumentare la probabilità di risposta alle terapie.

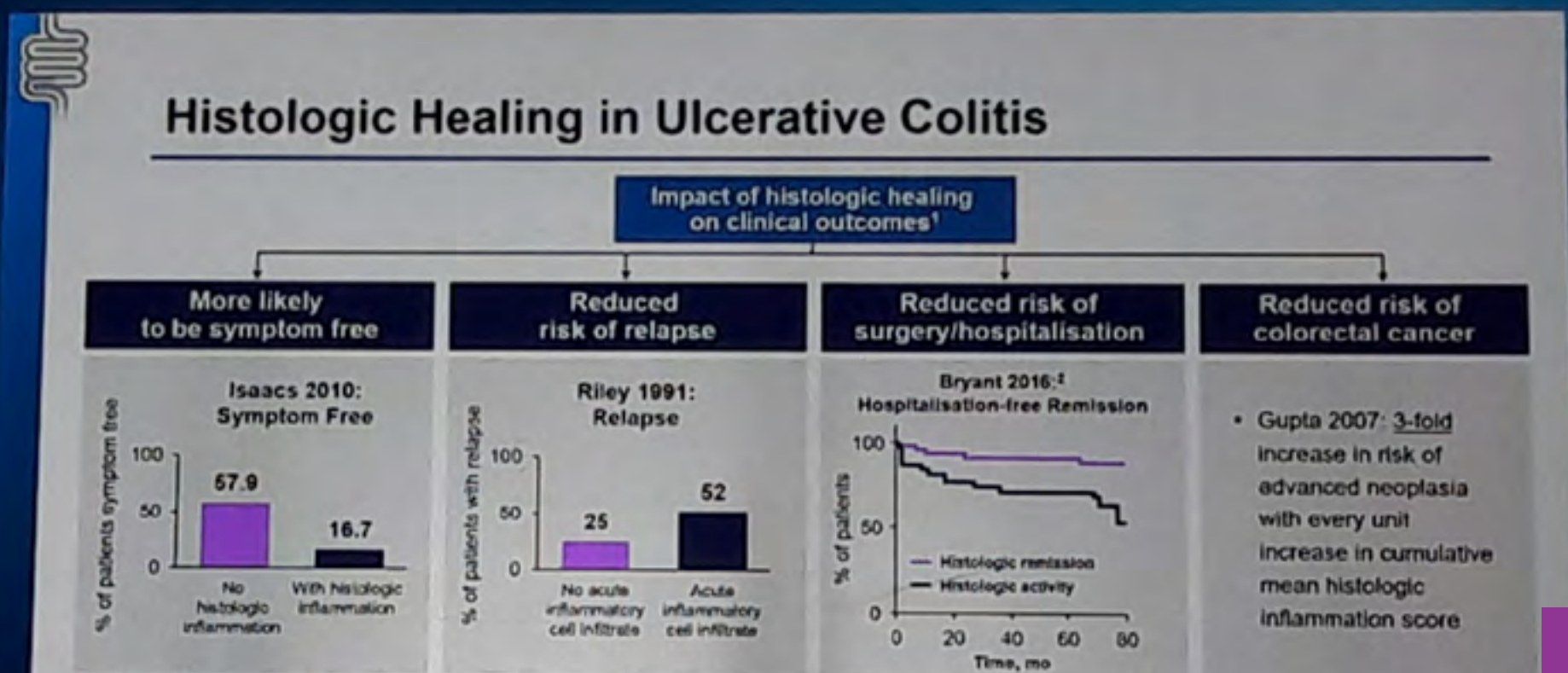
Un altro anti integrina, etrolizumab (anti $\alpha 4\beta 7$ e $\alpha E\beta 7$) ha indotto miglioramenti nei sintomi e nell'infiammazione in pazienti con



GUARDA IL VIDEO

UC refrattari agli anti-TNF, in uno studio di fase 3. Anche abrilumab, anticorpo monoclonale anti integrina $\alpha 4\beta 7$ ha dimostrato una sicurezza favorevole, immunogenicità, PK, farmacodinamica, e profilo di efficacia, adatto per ulteriori test in soggetti con UC.

Per quanto riguarda gli inibitori della janus chinasi (JAK-inhibi-





Dott. Fabio Salvatore Macaluso

IBD, aggiunta dell'immunosoppressore nei pazienti che non rispondono più agli anti-TNF e outcome dei pazienti con pouchite



Prof. Sandro Ardizzone

Colite ulcerosa, nuovi farmaci in arrivo sul mercato e in sperimentazione clinica avanzata

GUARDA IL VIDEO

tor) gli studi di fase 2, come lo studio FITZROY su filgotinib, parlano di efficacia indipendentemente da precedenti trattamenti con anti-TNF. Per tofacitinib gli studi sono in fase 3 ed evidenziano miglioramenti nella qualità di vita dei pazienti con colite ulcerosa da moderata a severa nelle 52 settimane della terapia di mantenimento.

Non sono mancati studi che hanno considerato il paziente nella real life, come il caso dello studio italiano multicentrico su golimumab, anti-TNF approvato per la colite ulcerosa, e che ha evidenziato efficacia e sicurezza nell'indurre la risposta in pazienti nella pratica clinica quotidiana.

Come ha mostrato in una presentazione poster il dott. Fabio Salvatore Macaluso, Azienda ospedaliera ospedali riuniti Villa Sofia-Cervello Palermo, nei pazienti con IBD l'aggiunta di un immunosoppressore è una strategia efficace e sicura per ottimizzare il trattamento nei casi di perdita di risposta alla monoterapia con anti-TNF.

GUARDA IL VIDEO

Quando i trattamenti farmacologici non bastano e la malattia è parecchio aggressiva potrebbe essere utile il trapianto di cellule staminali ematopoietiche che oggi è considerato un'opzione terapeutica di salvataggio. L'analisi di tutta la coorte ASTIC dimostra che il trattamento con cellule staminali è associato a miglioramenti significativi nell'attività clinica della malattia, nella qualità della vita e nell'attività della malattia endoscopica.

Fistole, novità sulla patogenesi e sul trattamento

Ad oggi si sa che le fistole in pazienti con CD si sviluppano come conseguenza di un processo chiamato "transizione dalle cellule epiteliali a mesenchimali" (EMT), probabilmente nelle zone con infiammazione cronica in atto.

Durante l'EMT, le cellule epiteliali intestinali differenziate e residenti (IEC) diventano de-differenziate e acquisiscono un fenotipo mesenchimale. In particolare, IEC downregolano marcatori epiteliali, come la E-caderina e upregolano l'espressione di marcatori mesenchimali quali vimentina o alfa-SMA.

Inoltre, le cellule associate alle fistole acquisiscono marcatori associati all' invasività cellulare che contribuisce allo sviluppo di tratti di fistola invasivi. Le evidenze emergenti suggeriscono la presenza, intorno alle fistole in pazienti CD, di alti livelli di espressione del fattore di necrosi tumorale (TNF), interleuchina (IL) -13 e fattore di crescita trasformante beta (TGF-beta).

Altre evidenze suggeriscono il coinvolgimento della microflora intestinale nello sviluppo della fistola.

Come trattare questi pazienti? Le cellule staminali mesenchimali si stanno rivelando un approccio valido e che sta generando risultati entusiasmanti negli studi clinici. Questo approccio terapeutico ha l'obiettivo di indurre la guarigione del tessuto in cui è presente la fistola e con rigenerazione tissutale. Ad esempio, pazienti con malattia di Crohn hanno raggiunto la remissione sostenuta di fistole perianali complesse refrattarie in seguito al trattamento con cellule staminali mesenchimali Cx601.

Registri e reti

Per monitorare l'appropriatezza ma anche i costi dei farmaci biologici servono casistiche ampie che tengano conto dell'utilizzo dei farmaci nella vita reale. È il caso della rete "Sicilia" sui pazienti con IBD in terapia con biologici nella real life.

Un altro registro italiano, PYRAMID, questa volta nazionale ha escluso per adalimumab il raddoppio del rischio di linfoma nei pazienti trattati.

Emilia Vaccaro

Bibliografia

DOP001 Maaser et al. *European Crohn's and Colitis Organisation topical review on environmental factors in IBDC.*

DOP056 Siegmund B. et al. *Pathophysiology of perianal fistulising disease*

OP022 Kalla R. *Proximity extension assay based proteins show immune cell specificity and can diagnose and predict outcomes in inflammatory bowel diseases: IBD Character study*

Frøslie KF et al. *Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. Gastroenterology. 2007 Aug;133(2):412-22. Epub 2007 Jun 2.*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gastroenterology+2007+133%3A412-22>

Ardizzone S. et al. *Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011 Jun;9(6):483-489.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2010.12.028. Epub 2010 Dec 31.*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21195796>



Le **MICI** in Italia: cosa sono, chi ne soffre, quali sono le terapie

COSA SONO, CHI NE SOFFRE?

➤ Le *Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali* sono patologie a componente infiammatoria e ad andamento recidivante.

➤ Sono conosciute con l'acronimo **MICI**, in italiano o **IBD** (Inflammatory Bowel Diseases) in inglese.

150.000-200.000
italiani
tra i 15 e 40 anni

LE MICI
COLPISCONO:



In Europa sono colpite
da 7 a 12 persone ogni
100mila abitanti,
per un totale di 5mila
nuovi casi l'anno

➤ La **colite ulcerosa** si localizza all'interno dell'intestino crasso, localizzandosi nella mucosa del retto e del colon.

➤ La **malattia di Crohn** può colpire tutto il tratto gastrointestinale. Ogni anno si registrano da **1350 a 2mila** nuovi casi.

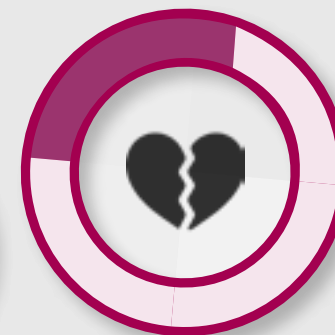
Le MICI provocano:



- diarrea
- febbre
- dimagrimento
- profonda stanchezza
- inappetenza

Sono vere e proprie malattie sociali perché pesano sulle attività quotidiane di chi ne soffre.

Causano ricadute sui costi diretti e indiretti del Sistema Sanitario Nazionale.



CAUSE PRINCIPALI:

squilibrio del sistema immunitario, sbilanciato verso una continua attivazione dell'infiammazione. Molto probabile anche una compartecipazione di fattori ambientali e genetici. Possono contribuire le abitudini alimentari, l'ansia, lo stress e l'esposizione a radicali ossidanti

LINEE GUIDA ECCO-EFCCA PER I PAZIENTI ORA DISPONIBILI IN 30 LINGUE

Cosa vogliono sapere i pazienti con malattie infiammatorie intestinali della loro patologia? È questa la domanda che si sono posti i rappresentanti della European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) e della European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) durante un incontro dal quale era emersa la necessità di avere linee guida a misura di paziente, scritte in un linguaggio semplice, comprensibile dai malati. Le linee guida ECCO-EFCCA, redatte in lingua inglese, erano state presentate ad Amsterdam nel corso di una conferenza stampa che aveva preceduto l'apertura del XI Congresso ECCO 2016.

Ora, il documento è stato tradotto nelle 30 lingue dei paesi membri di ECCO-EFCCA con l'obiettivo di superare le barriere linguistiche e colmare le lacune nella conoscenza delle patologie. L'annuncio della traduzione delle linee guida è stato dato in occasione del congresso ECCO 2017.

Il processo di revisione e traduzione è frutto di una collaborazione tra associazioni rappresentative dei pazienti e associazioni di medici provenienti da ogni paese ed è stato condotto sulla base dei feedback ricevuti nell'ottica di un miglioramento.

A partire da febbraio 2017 le linee guida sono scaricabili dai siti web di ECCO ed EFCCA a seguito di una semplice registrazione del proprio indirizzo e-mail e sono state divulgate e promosse attraverso diversi canali: il sito EFCCA, i siti delle associazioni di persone affette da IBD, ECCO News e Ecco eNewsletter, EFCCA magazine, i giornali dei pazienti e i social media.

“Le traduzioni rappresentano un passaggio chiave per incrementare il numero di pazienti in grado di accedere alle linee guida e di comprendere al meglio queste patologie. Pazienti informati e attivi possono infatti avere un rapporto con i medici migliore e più inclusivo e anche la comunicazione ne risulta ottimizzata. L'obiettivo condiviso resta quello di una migliore qualità delle cure”, spiega **Salvatore Leone**, vicepresidente di EFCCA, che ha collaborato per l'Italia alla stesura delle linee guida ECCO-EFCCA.

Come si è arrivati alle linee guida ECCO-EFCCA

Nel mese di dicembre 2014 ECCO aveva organizzato un incontro con i rappresentanti delle associazioni di pazienti che si occupano di IBD (tutte aderenti ad EFCCA) e rappresentanti nazionali ECCO (infermieri e medici), con l'obiettivo di migliorare la cura dei pazienti e la qualità della vita delle persone affette da malattie infiammatorie intestinali. I pazienti, i medici e gli infermieri si erano riuniti in focus group per confrontarsi su temi di grande rilevanza per i pazienti.

Dall'incontro era emerso un bisogno imminente di linee guida comprensibili dai malati.

A seguito della riunione del dicembre 2014, ECCO ha unito le forze con EFCCA al fine di sviluppare le “linee guida per i pazienti ECCO-EFCCA”.

Sono stati creati due gruppi di lavoro: uno si è occupato della malattia di Crohn e l'altro della colite ulcerosa. I gruppi di lavoro erano composti da pazienti, medici e infermieri provenienti da diversi paesi europei.

I gruppi di lavoro hanno selezionato, tra gli statement più significativi delle linee guida cliniche dell'ECCO, quelli che erano più rilevanti per i pazienti e li hanno 'tradotti' in linguaggio più comprensibile per i malati.

L'obiettivo delle nuove linee guida era quello di aiutare i pazienti a comprendere le più recenti ricerche cliniche e di fornire loro informazioni preziose sulla loro malattia e sulle terapie.

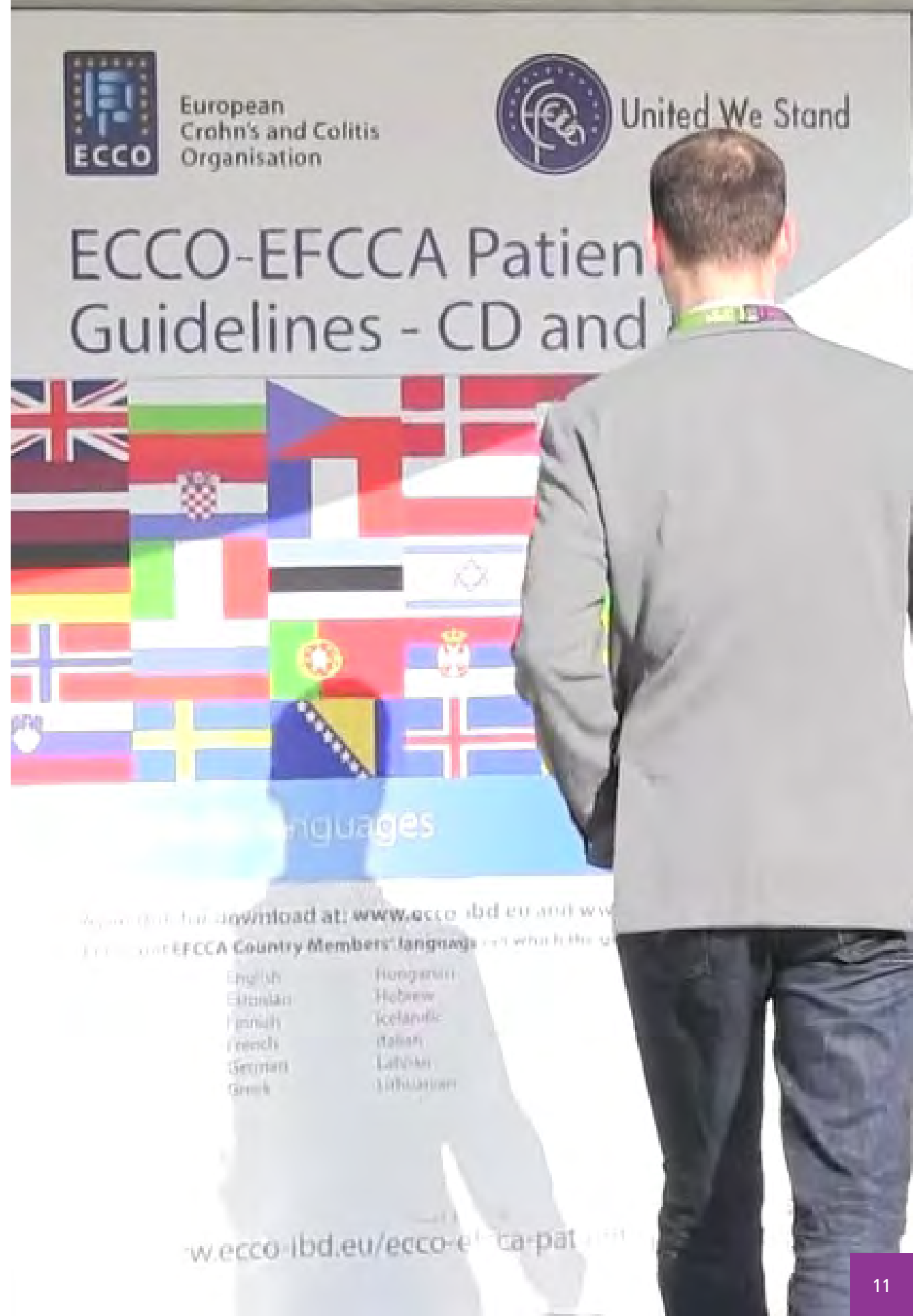
Le linee guida per i pazienti ECCO-EFCCA in lingua inglese erano state presentate ad Amsterdam nel corso di una conferenza stampa che aveva preceduto l'apertura del XI Congresso ECCO 2016.

“Per ogni patologia le linee guida descrivono le alternative disponibili e le relative possibilità di successo in modo che il medico possa orientarsi nella gran quantità di informazione scientifica in circolazione, il paziente abbia modo di esprimere consapevolmente le proprie preferenze e l'amministratore possa compiere scelte razionali in rapporto agli obiettivi e alle priorità locali. Il documento è finalizzato alla riduzione al minimo di quella parte di variabilità nelle decisioni cliniche legata alla carenza di conoscenze e alla soggettività”, spiega Salvatore Leone.

Il passo successivo è stato quello di tradurre il documento nelle 30 lingue dei paesi membri di ECCO-EFCCA con l'obiettivo di superare le barriere linguistiche e colmare le lacune nella conoscenza delle patologie.

Cosa dicono le linee guida ECCO-EFCCA

Le linee guida ECCO-EFCCA per la malattia di Crohn e la colite ulcerosa affrontano i temi di maggior interesse per i pazienti, con un focus su sintomi clinici, approccio diagnostico, gestione della malattia attiva, mantenimento della remissione, chirurgia e gestione della manifestazioni extraintestinali. Le linee guida contengono, inoltre, illustrazioni anatomiche del tratto gastrointestinale e un glossario dei termini tecnici, meno conosciuti dai pazienti.



Malattia di Crohn

Per quanto riguarda la diagnosi della malattia di Crohn, le linee guida affermano che:

- I sintomi della malattia possono essere differenti; spesso includono dolori addominali, perdita di peso e diarrea per più di quattro settimane. Se questi sintomi si verificano specialmente in pazienti giovani il medico deve prendere in considerazione la possibilità di trovarsi di fronte alla MC. Tra i sintomi generali sono comuni la sensazione di fastidio, la fatica, la perdita di appetito o la febbre.
- Non esiste un esame specifico per la diagnosi di MC. La diagnosi si accerta tramite una combinazione di sintomi clinici, esami del sangue, accertamenti radiologici, endoscopici e quadri istologici di biopsie dell'intestino. I test genetici non sono attualmente raccomandati per la diagnosi della malattia.

Il documento affronta la sezione riguardante il trattamento tenendo conto della diversità tra malattia attiva (moderatamente o severamente) o non attiva e localizzazione del problema.

Nel caso del Crohn, il documento parla di trattamento con farmaci immunosoppressori come corticosteroidi, metotressato e anti-TNF e dei possibili effetti collaterali dovuti a questi trattamenti, come il rischio di infezioni. In particolare, secondo il documento:

- La malattia di Crohn ileocecale moderatamente attiva deve essere trattata con budesonide o corticosteroidi sistemici quali il prednisolone o il metilprednisolone. Per i pazienti che non hanno risposto ad un trattamento con steroidi o che non li tollerano, deve essere adottato un trattamento con anti-TNF. Per i pazienti con rare ricadute può essere appropriato iniziare nuovamente una terapia con steroidi associati ad immunosoppressore. Per i pazienti che non rispondono agli steroidi e/o agli anti-TNF, un'opzione appropriata è l'uso di vedolizumab.



- La malattia di Crohn ileocecale in fase attiva di grado severo deve essere inizialmente trattata con corticosteroidi sistemici. Un trattamento con anti-TNF è appropriato per coloro che subiscono ricadute. Per i pazienti che non rispondono agli steroidi e/o agli anti-TNF, un'opzione appropriata è l'uso di vedolizumab. Per alcuni pazienti con rare ricadute può essere appropriato iniziare nuovamente una terapia con steroidi associati ad un immunosoppressore. L'opzione chirurgica deve essere discussa con i pazienti che non rispondono ai trattamenti medici.
- La malattia di Crohn in fase attiva localizzata al colon deve essere trattata con corticosteroidi sistemici. Per coloro che hanno subito ricadute, opzioni appropriate sono rappresentate dall'utilizzo di tiopurine, da un trattamento con anti-TNF o dall'uso di vedolizumab. Nei pazienti che non rispondono al primo trattamento con anti-TNF può essere appropriato l'uso di vedolizumab.
- La malattia di Crohn presente nell'intestino tenue in forma estesa deve essere trattata inizialmente con corticosteroidi

di sistemici. Deve essere inoltre preso in considerazione un trattamento iniziale con anti-TNF. Per pazienti con malattia grave che hanno subito una ricaduta è appropriato un trattamento a base di anti-TNF.

Anche per quanto riguarda il mantenimento della remissione sono indicati i farmaci più adatti e spiegati i motivi delle scelte (sconsigliati i corticosteroidi specie se nel lungo periodo).

Nelle linee guida per il Crohn, si passa quindi alla sezione dedicata alle fistole perianali (diagnostica, trattamento chirurgico e farmacologico) e poi alle manifestazioni extraintestinali come problemi alle ossa, alle articolazioni, prevenzione di trombosi e tromboembolismo venoso.

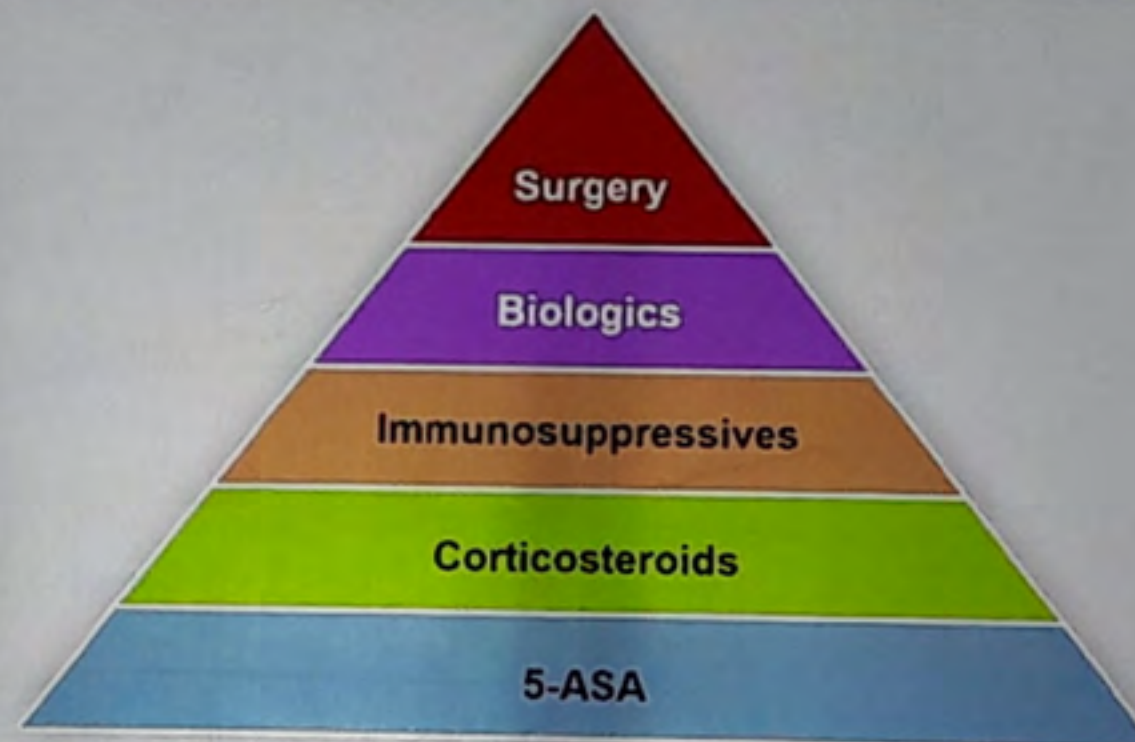
Colite ulcerosa

Per quanto riguarda la diagnosi della colite ulcerosa, le linee guida ECCO-EFCCA affermano che:



European
Crohn's and Colitis
Organisation
ECCO

Step-Care (Therapeutic Pyramid) Is Alive and Well in Ulcerative Colitis



Dignass A, et al. J Crohn's Colitis. 2012;6:991-1030.



- La diagnosi di colite ulcerosa deve essere sospettata dalla presenza di sintomi clinici, quali sangue nelle feci, urgenza, aumento di frequenza delle evacuazioni, tenesmo, dolori addominali, incontinenza e necessità di andare al bagno di notte.
- Quando si sospetta una colite ulcerosa, la colonscopia e le biopsie prelevate nei vari segmenti del colon (incluso il retto), rappresentano i metodi migliori per confermare diagnosi e gravità.

Per quanto riguarda la terapia, le linee guida ci dicono che

- Se un paziente soffre di proctite, l'utilizzo del 5-ASA per uso topico rappresenta il trattamento migliore. Una combinazione del 5-ASA per uso topico e per uso orale sembra essere più efficace rispetto ad un utilizzo singolo.
- Il 5-ASA per uso orale e per uso topico è efficace per la colite ulcerosa sinistra. I corticosteroidi sistemici possono essere utilizzati se il 5-ASA non fornisce benefici.

- La CU grave deve essere trattata con steroidi EV. Può essere usata, da sola, la ciclosporina IV. L'eparina a basso peso molecolare deve essere somministrata per ridurre il rischio di tromboembolia. Un team congiunto di gastroenterologi e chirurghi coloretali deve prendersi cura del paziente.
- Nel caso in cui una CU grave non risponda agli steroidi EV devono essere discusse ulteriori opzioni terapeutiche, inclusa la chirurgia. Ciclosporina o infliximab o tacrolimus possono essere utilizzati come seconda linea di trattamento. Se non si verificano miglioramenti entro 4-7 giorni di terapia di salvataggio, si raccomanda la colectomia.

Anche per quanto riguarda il mantenimento della remissione sono indicati i farmaci più adatti e spiegati i motivi delle scelte. Successivamente viene affrontato il tema della chirurgia e delle complicanze extraintestinali.

In conclusione, negli ultimi 10 anni sono state pubblicate da parte di ECCO numerose linee guida sulla gestione della malattie croniche infiammatorie intestinali. In parallelo l'EFCCA continuava la sua opera di divulgazione di best practice per i pazienti con IBD. Dall'incontro di ECCO ed EFCCA nascono queste linee guida, ben strutturate e rivolte al paziente che ha necessità di conoscere la malattia e tutto l'iter collegato, dalla diagnosi, ai trattamenti adeguati, inclusa una giusta comprensione della terminologia medica.

“La traduzione delle “linee guida per il paziente ECCO-EFCCA”, da un linguaggio medico in un linguaggio accessibile a tutti permette di facilitare il dialogo, la comprensione e il coinvolgimento comune nell'adozione delle decisioni. L'educazione alla salute si è infatti rivelata essere un apporto fondamentale nel trattamento di queste malattie e per la riduzione del loro impatto sullo stile di vita”, spiega Salvatore Leone.

Elisa Spelta

CROHN:

DATI DI EFFICACIA A LUNGO TERMINE

→ Malattie infiammatorie intestinali, trattamento con vedolizumab sicuro ed efficace fino a 5 anni	16
→ Crohn, ustekinumab mantiene risposta clinica e remissione dopo due anni di trattamento	19
→ BOX - Gli studi UNITI-1 e UNITI-2	23
→ BOX - Ustekinumab	24
→ Filgotinib efficace nel Crohn moderato-severo anche nei pazienti già trattati con anti-TNF e anche a 20 settimane	25
→ Miglioramenti sia clinici sia endoscopici nei pazienti con Crohn attivo trattati con mongersen	28
→ Microbioma fecale predice la risposta a ustekinumab?	30

MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI, TRATTAMENTO CON VEDOLIZUMAB SICURO ED EFFICACE FINO A 5 ANNI

Il trattamento a lungo termine con vedolizumab nei pazienti responder con colite ulcerosa (UC) e malattia di Crohn (CD) da moderata a grave è associato a una buona risposta clinica, alla remissione della malattia e a miglioramenti nella qualità di vita per un periodo di 5 anni. È quanto annunciato durante la 12^a edizione del congresso ECCO (European Crohn and Colitis Organisation) conclusosi pochi giorni fa a Barcellona.

Vedolizumab è un anticorpo monoclonale disponibile in commercio anche nel nostro Paese da metà dello scorso anno. È stato il primo farmaco biotecnologico a selettività intestinale, approvato per il trattamento di adulti con colite ulcerosa attiva da moderata a grave e di adulti con malattia di Crohn attiva da moderata a grave che hanno avuto una risposta inadeguata, una perdita di risposta o che si sono dimostrati intolleranti alla terapia convenzionale o a un antagonista del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α).

È un farmaco intelligente perché agisce in maniera selettiva; questo anticorpo umanizzato è, infatti, antagonista dell'integrina $\alpha_4\beta_7$ ad azione diretta intestinale senza alcuna azione immunosoppressiva sistemica rilevata.

I risultati intermedi presentati al congresso ECCO2017 derivano dall'analisi ad interim dello studio GEMINI open-label sull'efficacia e la sicurezza a lungo termine (LTS) di vedolizumab (VDZ) nella malattia infiammatoria intestinale (IBD) di grado da moderata a gravemente attiva.

Di questo studio prospettico, in aperto, è stata presentata durante il congresso ECCO un'analisi ad interim relativa all'efficacia clinica valutata a cinque anni.

Entrando nel merito dello studio, sono stati arruolati 146 pazienti con CD dallo studio GEMINI II e 154 pazienti con UC dallo studio GEMINI I.

Cinquantotto pazienti con CD e 54 pazienti con UC avevano interrotto la terapia prima del cut-off dei dati (11 [19%] e 19 [35%] pazienti che hanno interrotto, rispettivamente, a causa della mancanza di beneficio). Ventisette pazienti con CD e 37 pazienti con UC non hanno raggiunto i cinque anni di valutazione nello studio.

Alla fine sono stati valutati nell'analisi 61 pazienti con CD e 63 pazienti con UC.

I pazienti con CD sono stati valutati per la risposta clinica considerando la diminuzione dell'indice di Harvey-Bradshaw [HBI] ≥ 3 punti rispetto al basale [BL]. La remissione clinica è stata definita come HBI ≤ 4 .

I pazienti con UC sono stati valutati per la risposta clinica a seconda della diminuzione del punteggio Mayo parziale [PMS] ≥ 2 punti e $\geq 25\%$ del cambiamento dal BL, con una diminuzione del punteggio (subscore) del sanguinamento rettale di almeno 1 punto dal BL o del sanguinamento rettale assoluto di almeno 1 punto.

La remissione clinica è stata definita come PMS ≤ 2 con nessun individuo con un subscore > 1 .

Questa analisi ad interim ha evidenziato che i 63 pazienti osservati con UC moderata-grave attiva, nel 98% dei casi avevano raggiunto la risposta clinica, e nel 90% erano in remissione clinica dopo cinque anni di trattamento continuato con VDZ.

Per i 61 pazienti con CD attiva moderata-grave, la risposta clinica è stata raggiunta nel 95% dei casi e per l'89% è stata raggiunta la remissione clinica dopo cinque anni di trattamento continuato col farmaco oggetto dello studio.

L'uso a lungo termine di vedolizumab era anche associato a miglioramenti nella qualità di vita (HRQL, health-related quality of life) che è stata misurata mediante questionario IBD (IBDQ) e la scala Euro Quality of Life-5D visual analogue scale (EQ-5D VAS).

Il profilo di sicurezza è stato coerente con quello precedentemente osservato in una analisi ad interim di tre anni dello studio LTS in pazienti affetti UC e CD attiva da moderata a grave.

“Questi ultimi risultati sottolineano il profilo di sicurezza coerente e l'efficacia di vedolizumab come opzione di trattamento a lungo termine per gli adulti affetti da colite ulcerosa attiva e malattia di Crohn da moderata a grave. È incoraggiante che i dati continuino a mostrare il potenziale beneficio di utilizzo di vedolizumab per le persone colpite da una di queste due malattie croniche”, ha dichiarato la prof.ssa Severine Vermeire, University Hospitals Leuven in Belgio.

Il vedolizumab agisce anche sulla guarigione della mucosa, che è stato ritenuto un outcome importante da molti professori presenti al congresso. Il prof. S. Schreiber dell'University Hospital Schleswig-Holstein, Institute for Clinical Molecular Biology,



Kiel, in Germania ha sottolineato come dalle 52 settimane di mantenimento dello studio GEMINI I emerge che il 51.6-56% dei pazienti nel gruppo VDZ hanno avuto guarigione della mucosa rispetto al 19.8% dei pazienti trattati con placebo. Dati analoghi sono emersi dallo studio long term a 5 anni e da studi nella real life come lo studio VICTORY, presentato sempre nel corso del congresso (vedi box 2).

I dati long term nei pazienti con UC, responder alla settimana 6 di GEMINI 1 e che hanno continuato a rispondere durante lo studio, hanno mostrato che dopo 5 anni il trattamento con VDZ è associato a benefici clinici tra cui risposta clinica, remissione, HRQoL e miglioramenti clinici con profilo di sicurezza coerente con quello precedentemente osservato in un'analisi ad interim a tre anni dello studio OLE.

I risultati di dati del mondo reale sono un importante complemento agli studi randomizzati e controllati al momento di valutare l'efficacia clinica e la sicurezza di vedolizumab nei pazienti con UC e CD da moderata a gravemente.

In una revisione sistematica e meta-analisi del prof. Schreiber sono stati selezionati 98 studi che riportassero l'efficacia reale di vedolizumab. Gli studi si riferivano a 20 coorti in 1.714 pazienti (UC: 703; CD: 1.010) per un periodo di trattamento di un anno.

La maggior parte dei pazienti trattati con VDZ ($\geq 71\%$) avevano avuto una precedente esposizione ad almeno 1 terapia anti-TNF. I dati di risposta clinica dal mondo reale e i tassi di remissione e di sicurezza sostengono un beneficio favorevole nei pazienti con UC e CD.

A dimostrazione dell'efficacia del vedolizumab e del suo profilo di sicurezza durante il congresso è stato presentato anche uno studio europeo multicentrico real life, a cui ha partecipato anche l'Italia, e in cui si evidenzia come tale farmaco sia efficace



 **GUARDA IL VIDEO**

nell'indurre la risposta clinica in pazienti con UC e CD naive al trattamento con anti-TNF in sole 14 settimane.

In conclusione, la terapia con vedolizumab a lungo termine (5 anni) è associata a benefici clinici tra cui risposta e remissione clinica, oltre a miglioramenti nella qualità di vita dei pazienti con malattia infiammatoria intestinale moderatamente-gravemente attiva. Inoltre, la terapia a lungo termine con questo farmaco non è associata ad eventi avversi non previsti e il profilo di sicurezza è coerente con quello osservato in precedenza in un'analisi ad interim di 3 anni dello studio OLE.

Emilia Vaccaro

Biografia

DOP021 Vermeire S. et al. Long-term effectiveness and safety of vedolizumab in patients with Crohn's disease: 5-year cumulative exposure of GEMINI 2 completers rolling into the GEMINI open-label extension study. Abstracts of the 12th Congress of ECCO – European Crohn's and Colitis Organisation

P366 Kopylov U. et al. The efficacy of vedolizumab for induction of clinical response and remission in anti-TNF naive patients with inflammatory bowel disease – a multicenter European real world experience

CROHN, USTEKINUMAB MANTIENE RISPOSTA CLINICA E REMISSIONE DOPO DUE ANNI DI TRATTAMENTO

Conferme a lungo termine per ustekinumab, farmaco ben noto per la terapia della psoriasi e dell'artrite psoriasica, ma con un bagaglio clinico significativo anche nella malattia di Crohn da moderata a grave dove di recente ha ottenuto l'approvazione europea. Il farmaco ha mantenuto risposta clinica e remissione a due anni, senza che siano stati osservati nuovi aspetti da segnalare riguardo alla sicurezza. I nuovi dati dello studio di mantenimento con ustekinumab, IM-UNITI, sono stati presentati al Congresso ECCO.

“Mantenere sotto controllo i sintomi della patologia è fondamentale nel trattamento della malattia di Crohn. Le percentuali di risposta clinica e di remissione a due anni riscontrate nello studio IM-UNITI forniscono ulteriori evidenze del fatto che ustekinumab può essere un'opzione terapeutica efficace per coloro che convivono con questa patologia cronica e spesso debilitante” - ha commentato il Professor **William Sandborn**, Responsabile Gastroenterologia, UC San Diego Health System.

Lo studio IM-UNITI

IM-UNITI è uno studio di Fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli controllato con placebo, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza della terapia di mantenimento con ustekinumab nei pazienti adulti con Malattia di Crohn da moderata a grave, che avevano raggiunto una risposta clinica a 8 settimane dopo una singola infusione endovenosa di ustekinumab negli studi di induzione UNITI-1 ed UNITI-2.



Prof. Ambrogio Orlando

Sicurezza di ustekinumab nel lungo periodo in pazienti con malattia di Crohn moderata-severa

GUARDA IL VIDEO

Questi pazienti (n=397) sono stati randomizzati a ricevere ustekinumab per via sottocutanea alla dose da 90mg ogni 8 settimane o ogni 12 settimane, o placebo, per il periodo di mantenimento (da 0 a 44 settimane), prima di entrare nel periodo di prolungamento di lungo termine (da 44 settimane fino a circa 5 anni). Lo studio è ancora in corso e all'ECCO sono stati presentati i dati a 92 settimane.

I pazienti randomizzati a ustekinumab 90mg somministrato ogni 8 settimane, che avevano soddisfatto i criteri di perdita della risposta tra le settimane 8 e 32, hanno potuto aggiustare il dosaggio una tantum.

L'endpoint principale dello studio era la remissione clinica, definita come un punteggio dell'indice di attività della malattia CDAI (Crohn's Disease Activity Index) inferiore a 150 punti.

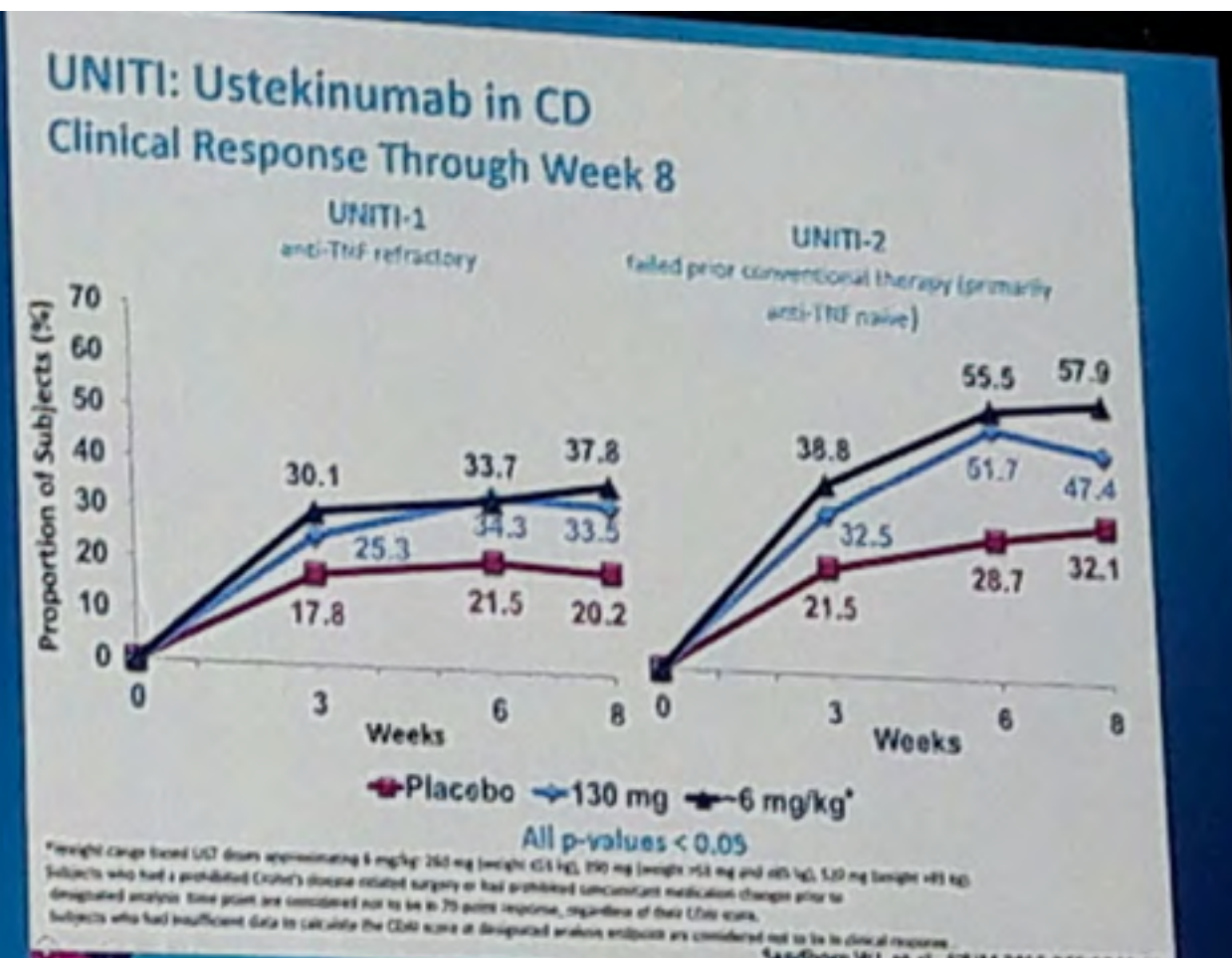
I principali endpoint secondari hanno compreso: risposta clinica misurata come proporzione di pazienti che hanno ottenuto una riduzione di almeno 100 punti nel punteggio CDAI rispetto al basale, remissione clinica senza corticosteroidi, remissione clinica fra i pazienti in remissione all'avvio dello studio IM-UNITI e remissione clinica nel sottogruppo di pazienti refrattari o intolleranti a una o più terapie anti-TNF alfa.

IM-UNITI ha mostrato che una proporzione significativamente maggiore di pazienti nei gruppi di mantenimento con ustekinumab per via sottocutanea era in remissione clinica alla settimana 44 rispetto al placebo.

Anche la risposta clinica alla settimana 44 è stata significativamente maggiore con entrambi i regimi rispetto al placebo. Altri

importanti endpoint secondari di remissione clinica alla settimana 44 tra i pazienti in remissione dopo l'induzione e in remissione senza corticosteroidi erano significativamente maggiori con ustekinumab.

“Gli studi di fase III UNITI-1 e UNITI-2 avevano dimostrato l'efficacia e il profilo di sicurezza favorevole di ustekinumab, ha spiegato Ambrogio Orlando dell'Azienda Ospedaliera “Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello” Palermo. Per valutare la sicurezza di un farmaco, però, non bisogna limitarsi agli studi registrativi che hanno periodi di osservazione brevi, in questo caso di un anno. È necessario valutare la sicurezza in un periodo di tempo più ampio, ad esempio attraverso gli studi di mantenimento e i registri. Dallo studio di prolungamento dei due trial non sono emersi ulteriori problemi di sicurezza, in generale, e neanche comparsa di infezioni, infezioni severe e infezioni opportunistiche. Inoltre, il registro internazionale PSOLAR, che ha incluso 12mila pazienti con psoriasi, ha mostrato che anche nei 300 pazienti arruolati con una malattia di Crohn associata veniva mantenuto il buon profilo di sicurezza del farmaco”.



Risultati dello studio IM-UNITI a 96 settimane

Il 97,5% dei pazienti che avevano completato le 44 settimane di trattamento sono entrati nella fase di estensione dello studio.

I dati di efficacia clinica sono stati raccolti ogni 12 settimane e quelli di sicurezza ogni 4 settimane dalla fine della settimana 44 fino a che non è stato tolto il cieco allo studio di mantenimento e successivamente alle visite di dosaggio ogni 8 o 12 settimane nel periodo di prolungamento di lungo termine.

Dei pazienti randomizzati all'inizio della fase di mantenimento, che sono entrati nel periodo di prolungamento di lungo termine e hanno continuato a ricevere ustekinumab, il 72,6% di quelli in terapia con il farmaco ogni 12 settimane e il 74,4% di quelli in terapia con il farmaco ogni 8 settimane ha raggiunto la remissione alla settimana 92.

Dei pazienti che hanno continuato a ricevere ustekinumab fino alla settimana 96, il 79,2% di quelli trattati ogni 12 settimane e l'87,1% di quelli trattati ogni 8 settimane ha raggiunto la remissione a 92 settimane. Per questi pazienti, il tasso di risposta a 92 settimane era rispettivamente pari al 90,9% e al 94,3%.

In tutti i pazienti trattati con ustekinumab, che avevano continuato a ricevere il farmaco fino alla settimana 96, il tasso di remissione e di risposta a 92 settimane era pari al 70,7% e all'84,7%.

Il tasso di eventi avversi, dalla settimana 44 fino alla settimana 96, era comparabile nei pazienti trattati con ustekinumab e in quelli che avevano ricevuto il placebo (eventi avversi, 82,9 vs 91; eventi avversi severi, 14,16 vs 18,2). Tra tutti i pazienti trattati con ustekinumab si sono verificati due decessi (morte improvvisa, asfissia). Sono stati, inoltre, riferiti due casi di tumore, diverso da tumore cutaneo non melanoma fra le settimane 44 e 96, un sarcoma in un paziente trattato con ustekinumab e un carcinoma papillare della tiroide in un paziente che ha ricevuto solo placebo.



 **GUARDA IL VIDEO**

Tabella 1: IM-UNITI Efficacy Assessments ^a at Week 92 Among Randomized Patients who entered LTE				
	Continuos 90 mg UST Q12 wks N=84	Continuos 90 mg UST Q8 wks N=82	Subject with Prior dose-adjustment ^b N=71	All Ustekinumab N=237
Clinical remission (%)	72,6	74,4	53,5	67,5
Clinical response (%)	83,3	80,5	67,6	77,6
Clinical remission and not receiving corticosteroid at week 92 (%)	67,9	63,4	43,3	58,6
Clinical remission in patients refractory or intolerant to TNF-antagonist	19/32 (59,4%)	19/27 (70,4%)	15/32 (46,9%)	53/91 (58,2%)
Clinical remission in patients naïve to TNF-antagonist	29/38 (76,3%)	29/39 (74,4%)	18/28 (64,3%)	76/105 (72,4%)
Median change in CDAI from maintenance baseline	-34,0	-40,0	-24,0	-36,0

^a Patients who had insufficient data at the designated analysis time point are considered not to be in clinical remission or response.

^b Patients who were in clinical response to ustekinumab induction dosing, were randomized, met loss of clinical response criteria from Week 8 through Week 32, and received ustekinumab 90 mg SC q8w.

“I dati a due anni di ustekinumab riguardano una molecola appena approvata in Europa e quindi ci assicurano prima ancora di iniziare ad utilizzare il farmaco, ha spiegato **Marco Daperno** della S.C. Gastroenterologia, Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino. La stabilità è fondamentale per il paziente. I dati presentati a questo congresso confermano che con questo farmaco, una volta ottenuta la risposta, questa viene mantenuta in modo efficace senza un incremento di eventi avversi”.

“I nuovi dati dello studio IM-UNITI dimostrano che i pazienti con malattia di Crohn in terapia con ustekinumab rimangono in remissione per un periodo di due anni, spiega **Flavio Caprioli** della UO di Gastroenterologia, Fondazione IRCSS Ca' Granda - Ospedale Policlinico di Milano. L'efficacia del farmaco è stata dimostrata anche nei pazienti che avevano fallito la terapia con anti TNF e questo dato è molto interessante. Il farmaco è risultato efficace anche nei pazienti che non avevano risposto alle terapie convenzionali, naive agli anti TNF e i pazienti che non avevano risposto alla prima infusione del farmaco hanno invece risposto alla seconda somministrazione. Ustekinumab è un farmaco di nuova generazione che blocca una subunità, la p40, comune a due citochine coinvolte in più patologie auto infiammatorie. Questo differenzia il farmaco dagli altri biologici attualmente disponibili. Per quanto riguarda lo schema di somministrazione, l'induzione con



Dott. Flavio Andrea Caprioli

Efficacia di ustekinumab nella malattia di Crohn, importanza del meccanismo d'azione e dello schema di somministrazione

GUARDA IL VIDEO

una infusione endovenosa permette di raggiungere la remissione in tempi molto rapidi e il mantenimento sottocutaneo permette una migliore tollerabilità e migliora la compliance del paziente”.

Elisa Spelta

Bibliografia

Long term efficacy and safety of Ustekinumab for Crohn's Disease: Results from IM-UNITI long-term extension through 2 years





Gli studi UNITI-1 e UNITI-2

Gli studi UNIT-1 e UNITI-2 sono i due trial registrativi di fase III condotti per valutare efficacia e sicurezza di ustekinumab in due sottopopolazioni di pazienti con malattia di Chron da moderata a grave. I trial sono stati pubblicati sul NEJM.

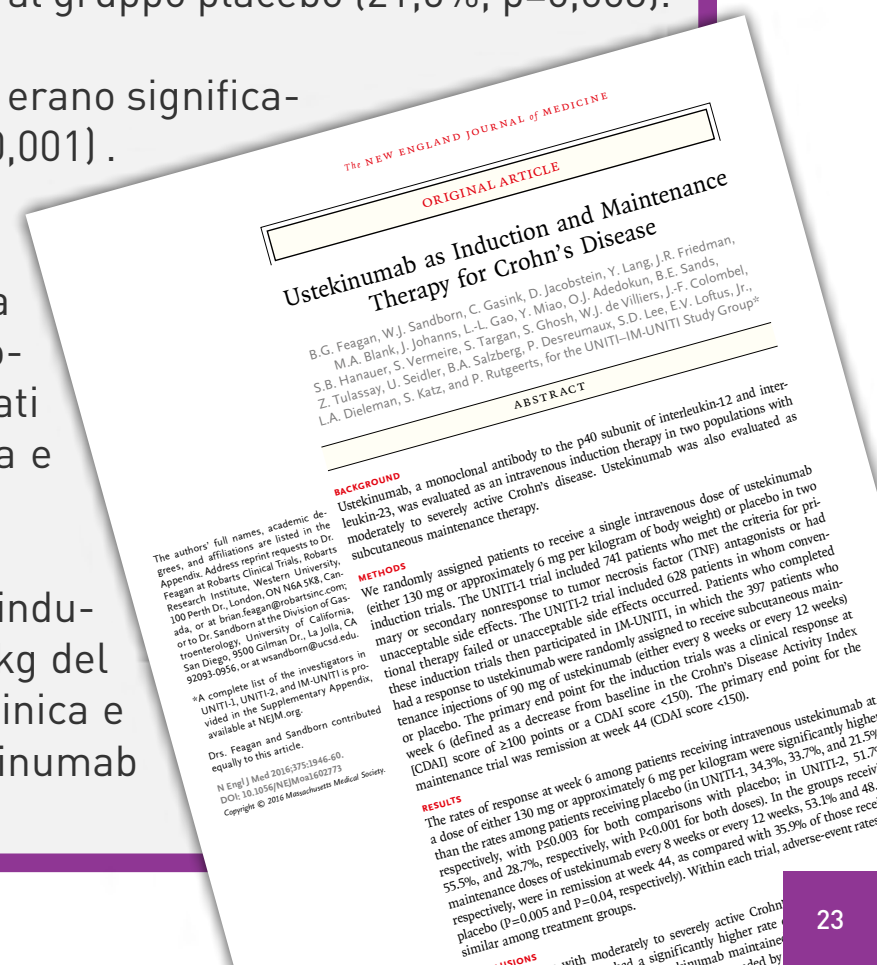
Lo studio UNITI-1 ha arruolato pazienti con malattia di Crohn attiva (CDAI 220-450), che avevano fallito la terapia con anti TNF. Dei partecipanti, 225 sono stati randomizzati a ricevere placebo endovena, 225 a ricevere ustekinumab 130 mg endovena e 225 a ustekinumab ~6 mg/kg endovena.

Lo studio ha dimostrato tassi più elevati di risposta clinica alla settimana 6 per i gruppi di trattamento con ustekinumab (34,3% e 33,7%, rispettivamente con le dosi da 130 mg e ~6 mg/kg del farmaco), rispetto al gruppo placebo (21,5%, $p=0,003$).

I principali endpoint secondari di remissione clinica e di risposta clinica alla settimana 8 erano significativamente più elevati con la terapia di induzione con ustekinumab rispetto al placebo ($p<0,001$).

Lo studio UNITI-2 ha arruolato pazienti con malattia di Crohn attiva (CDAI 220-450), confermata anche da valori di calprotectina fecale > 250 mg/kg o da un'evidenza endoscopica di infiammazione attiva, che non avevano risposto in precedenza alla terapia convenzionale, ma che non avevano fallito la terapia con anti TNF. Dei partecipanti, 200 sono stati randomizzati a ustekinumab 130 mg endovena, 200 a ustekinumab ~6 mg/kg endovena e 200 a placebo endovena.

Lo studio ha dimostrato una maggiore risposta clinica alla settimana 6 con terapia di induzione con ustekinumab (51,7% e 55,5%, rispettivamente con le dosi da 130 mg e 6 mg/kg del farmaco), rispetto al placebo (28,7%, $p < 0,001$). Gli endpoint secondari di remissione clinica e di risposta clinica alla settimana 8 erano significativamente più elevati nei gruppi ustekinumab rispetto al placebo ($p < 0,001$).



Ustekinumab

Meccanismo d'azione

Ustekinumab è un anticorpo monoclonale IgG1k interamente umano che lega con elevata affinità e specificità la sub-unità proteica p40 delle citochine umane IL-12 e IL-23, che si ritiene siano coinvolte nelle malattie immunomediate, inibendone l'attività e impedendone il legame con la rispettiva proteina recettoriale IL-12R β 1 espressa sulla superficie dei linfociti T. Attraverso l'inibizione dell'attività del recettore IL-12R β 1, il farmaco normalizza il signaling mediato da IL-12 e IL-23, l'attivazione cellulare e la produzione di citochine.

Per quali patologie è approvato

Nell'Unione Europea, ustekinumab è approvato per il trattamento della psoriasi a placche, da moderata a grave, in adulti che non hanno risposto, non tollerano o per i quali sono controindicate altre terapie sistemiche, fra cui ciclosporina, metotrexate, psoralene più esposizione a raggi UVA (PUVA). Ustekinumab è anche indicato per il trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave negli adolescenti a partire dai 12 anni di età, con malattia non adeguatamente controllata con altre terapie sistemiche o fototerapie o che non tollerano questi trattamenti.

Inoltre, ustekinumab è approvato in monoterapia o in associazione con metotrexate come terapia dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti, nei quali il precedente trattamento con farmaci antireumatici non biologici (DMARD) si sia rivelato inadeguato. A novembre 2016, la Commissione Europea ha approvato ustekinumab come terapia per adulti con Malattia di Crohn attiva da moderata a grave, per i quali la terapia convenzionale o un antagonista del TNF alfa, non siano efficaci o tollerati o siano controindicati.

Come si assume il farmaco

Il regime di dosaggio raccomandato per il farmaco è una dose di induzione iniziale, in base al peso corporeo, (~6 mg/kg) per via endovenosa (EV). La prima somministrazione di mantenimento per via sottocutanea (SC) di ustekinumab da 90 mg è da somministrarsi alla settimana 8 dopo la dose per via endovenosa. A seguire, si raccomanda una dose ogni 12 settimane. Coloro che non rispondono più ai dosaggi ogni 12 settimane possono trarre vantaggio da un aumento della frequenza della somministrazione ogni 8 settimane. I pazienti possono, di conseguenza, ricevere una somministrazione ogni 8 settimane o ogni 12 settimane, a seconda del parere del medico.

FILGOTINIB EFFICACE NEL CROHN MODERATO-SEVERO ANCHE NEI PAZIENTI GIÀ TRATTATI CON ANTI-TNF E ANCHE A 20 SETTIMANE

Il nuovo inibitore orale selettivo della Janus chinasi 1 (JAK1) filgotinib, frutto della ricerca Gilead, si è dimostrato efficace in pazienti con malattia di Crohn moderata-severa indipendentemente dal fatto che fossero già stati esposti o meno a un anti-TNF. È questo il risultato di un'analisi sui sottogruppi dello studio randomizzato di fase III FITZROY, presentata a Barcellona all'ultimo congresso della European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Da sottolineare che il beneficio si è visto su tutti gli endpoint presi in considerazione nello studio.

Al convegno, inoltre, sono stati presentati dati esplorativi a 20 settimane del trial che mostrano come l'efficacia clinica e i miglioramenti della qualità di vita indotti da filgotinib dopo 10 settimane di trattamento si siano mantenuti anche nelle 10 settimane successive.

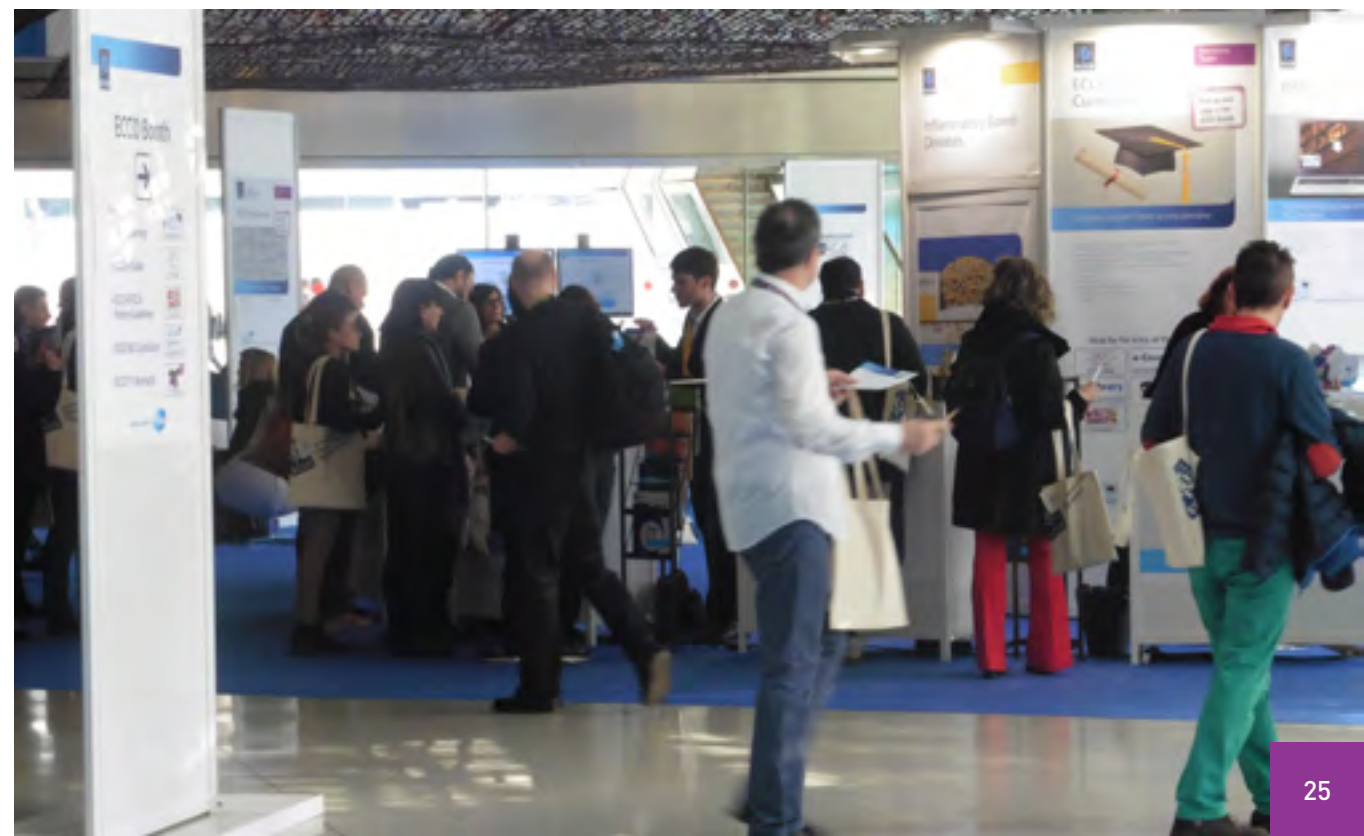
Efficace a prescindere da una precedente esposizione ad anti-TNF

Nel trial, durato in totale 20 settimane, Geert D'Haens, dell'Academic Medical Center di Amsterdam, e gli altri autori hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di filgotinib in un gruppo di 174 pazienti con malattia di Crohn attiva moderata-severa e ulcerazioni confermate endoscopicamente.

Al congresso ECCO dello scorso anno erano stati presentati i risultati ad interim dello studio, che avevano dimostrato come il trattamento di induzione col farmaco per 10 settimane aves-

se portato una maggiore percentuale di pazienti a raggiungere la remissione clinica, con un profilo di sicurezza accettabile, rispetto al placebo. A Barcellona, quest'anno, sono stati presentati i risultati di un'analisi esplorativa sui sottogruppi di pazienti naïve agli anti-TNF e già trattati con questi agenti, relativi alle prime 10 settimane di trattamento.

In questa prima parte dello studio, i partecipanti sono stati trattati in rapporto 3: 1 con filgotinib 200 mg/die o un placebo per 10 settimane. Gli immunosoppressori dovevano essere sospesi prima dell'inizio del trattamento, mentre i pazienti in trattamento con corticosteroidi hanno continuato ad assumerli a dosi stabili fino alla settimana 10.



Oltre alla remissione clinica a 10 settimane, tra gli endpoint figuravano outcome riferiti dai pazienti (PRO: CDAI e IBDQ), l'istopatologia (punteggio D'Haens) e una combinazione di risposta clinica e risposta biologica (indice CDAI e biomarcatori).

Le caratteristiche basali erano simili nei due gruppi, compresi la durata media della malattia (8,3 anni), il punteggio medio dell'indice CDAI (293), il livello medio di proteina C reattiva (15,6 mg/l e nel 41% dei pazienti superiore a 10 mg/l), la percentuale di pazienti in terapia con corticosteroidi per via orale (51%, con una dose media giornaliera di 20,8 mg/die).

Il 42% dei pazienti non era mai stato trattato in precedenza con anti-TNF, mentre il 58% non aveva risposto a un anti-TNF.

I pazienti che hanno raggiunto la remissione clinica (CDAI < 150 punti) alla settimana 10 sono stati il 47% nel gruppo trattato con filgotinib contro il 23% nel gruppo placebo ($P = 0,0077$) e quelli che hanno ottenuto una risposta clinica (riduzione ≥ 100 punti del CDAI) rispettivamente il 59% contro 41% ($P < 0,05$).

Sia la percentuale di remissione clinica sia quella di risposta alla settimana 10 sono risultate più alte nel gruppo filgotinib rispetto al gruppo di controllo indipendentemente dal fatto che i pazienti non fossero mai stati trattati prima con anti-TNF oppure non avessero risposto a un trattamento precedente con questi farmaci. I pazienti che hanno raggiunto la remissione clinica sono risultati il 60% con filgotinib contro 13% con il placebo nel sottogruppo dei pazienti naïve agli anti-TNF e rispettivamente il 37% contro 29% in quello dei non responder a questi agenti.

Anche gli outcome riferiti dai pazienti, tra cui la qualità della vita (misurata con il questionario IBDQ), sono migliorati maggiormente con filgotinib rispetto al placebo in entrambi i sottogruppi di pazienti, così come la combinazione della risposta clinica e di quella biologica.

Inoltre, il punteggio complessivo istopatologico alla settimana 10 ha mostrato una riduzione numericamente maggiore rispetto al basale dopo il trattamento con filgotinib rispetto al placebo sia nei pazienti non trattati in precedenza con inibitori del TNF sia in quelli non responder a tali farmaci (rispettivamente -3,9 contro -0,3 e -3,2 contro -0,7).

Filgotinib si è dimostrato sicuro e ben tollerato e nei due sottogruppi di pazienti – naïve e non responder agli anti-TNF – si sono registrate incidenze simili degli eventi avversi gravi, degli eventi avversi comparsi durante il trattamento che ne hanno portato alla sospensione e delle infezioni, anche se nei non responder l'incidenza degli eventi avversi comparsi durante il trattamento è stata un po' più alta.

Alla luce di questi risultati, D'Haens e i colleghi scrivono nelle loro conclusioni che il trattamento con filgotinib 200 mg per 10 settimane si è dimostrato efficace in pazienti con malattia di Crohn attiva su tutti gli endpoint, a prescindere dal fatto che i pazienti fossero naïve agli anti-TNF o già trattati, con un profilo



di sicurezza simile nei due sottogruppi. “Questi dati suggeriscono che filgotinib ha un profilo rischio/beneficio favorevole sia nei pazienti naïve agli anti-TNF sia in quelli che non hanno risposto a questo trattamento” concludono i ricercatori.

Efficacia mantenuta anche a 20 settimane

I pazienti che hanno mostrato una risposta clinica a filgotinib 200 mg alla settimana 10 sono stati poi nuovamente randomizzati e assegnati al trattamento con filgotinib 200 mg/die (30 pazienti) oppure 100 mg/die (30 pazienti) o un placebo (14 pazienti) per ulteriori 10 settimane, e a Barcellona Séverine Vermeire, dell'Università di Lovanio, in Belgio, ha presentato anche i dati esplorativi di efficacia relativi a questo secondo periodo di trattamento. Da notare che nelle ultime 10 settimane si dovevano obbligatoriamente ridurre in modo graduale i corticosteroidi.

“Nelle settimane dalla 10 alla 20, nonostante la riduzione degli steroidi, abbiamo osservato un buon mantenimento della remissione clinica e della risposta clinica ottenute al termine delle prime 10” ha detto la Vermiere. Alla settimana 20, dal 50 al 71% di coloro che avevano risposto alle prime 10 settimane di filgotinib 200 mg ha mostrato di essere in remissione clinica e dal 67 al 79% ha mostrato una risposta clinica, a seconda che fossero stati trattati con filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg o un placebo nelle successive 10.

Inoltre, ha fatto notare la professoressa, “si è avuto un buon mantenimento della remissione e della risposta clinica anche e soprattutto nel gruppo che nelle ultime 10 settimane di trattamento è stato trattato con il placebo, mentre quello ritrattato con filgotinib 200 mg è andato meno bene”.

Risultati simili si sono osservati anche quando i ricercatori hanno valutato la normalizzazione dei livelli di proteina C reattiva e la risposta biologica.

I responder alle prime 10 settimane di filgotinib 200 mg hanno mantenuto nelle successive 10 anche i miglioramenti della qualità della vita (misurata con il questionario IBDQ), come dimostrato dai punteggi dell'IBDQ, che alla settimana 20 erano almeno di 38,1 punti superiori rispetto quelli basali.

Infine, il protocollo dello studio prevedeva anche che i 22 pazienti che non avevano risposto al placebo nelle prime 10 settimane fossero trattati con filgotinib 100 mg/die nelle successive 10. In questo gruppo, ha riferito la Vermiere, il 32% è risultato in remissione clinica alla settimana 20 e il 59% ha mostrato una risposta clinica. “Questo dosaggio merita di essere ulteriormente valutato” ha detto la specialista, aggiungendo che i dati dello studio FITZROY, nel loro complesso, giustificano l'ulteriore sviluppo del farmaco in trial di fase III che sono già in corso.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

G. D'Haens, et al. Efficacy of filgotinib, a selective JAK1 inhibitor, is independent of prior anti-TNF exposure: subgroup analysis of the phase 2 FITZROY study in moderate-to-severe Crohn's disease. ECCO 2017; abstract OP023.

S. Vermeire, et al. Efficacy of filgotinib, a selective JAK1 inhibitor, is independent of prior anti-TNF exposure: Subgroup analysis of the phase 2 FITZROY study in Moderate-to-Severe Crohn's Disease. ECCO 2017; abstract DOP075.

MIGLIORAMENTI SIA CLINICI SIA ENDOSCOPICI NEI PAZIENTI CON CROHN ATTIVO TRATTATI CON MONGERSEN

In pazienti con malattia di Crohn attiva, il trattamento con l'oligonucleotide antisenso mongersen (GED-0301) per 12 settimane ha portato a miglioramenti clinici ed endoscopici, risultati moderatamente correlati tra loro, in uno studio di fase Ib presentato al congresso della European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) da Brian Feagan, della University of Western Ontario di London, in Canada.

Proprio valutare la correlazione tra benefici clinici ed endoscopici era l'obiettivo di questo nuovo trial, dato che il farmaco, sviluppato da Celgene, ha già dato buona prova di sé sul primo fronte in diversi studi ed è ormai arrivato alla fase III.

Morgensen è un oligonucleotide antisenso attivo per via orale complementare alla sequenza dell'RNA messaggero (mRNA) della proteina Smad7, associata all'infiammazione tipica della malattia e di cui inibisce la sintesi. Tale infiammazione è legata alla presenza di livelli elevati di Smad7, che inibisce la trasduzione del segnale attraverso il pathway della citochina immunosoppressiva TGF- β 1 nell'intestino.

Il farmaco è formulato sotto forma di compressa a rilascio ritardato, gastro-resistente e pH-dipendente che permette di far arrivare il principio attivo al tratto distale gastrointestinale, con un'esposizione sistemica trascurabile.

Lo studio presentato a Barcellona, chiamato CD-001, è un trial multicentrico esplorativo, randomizzato e in doppio cieco, in cui

si sono valutati gli effetti di tre regimi orali a base di mongersen sugli outcome endoscopici e clinici, e sulla correlazione tra di essi, in 63 pazienti con malattia di Crohn attiva (con un punteggio dell'indice CDAI compreso tra 220 e 450).

I partecipanti sono assegnati al trattamento con mongersen 160 mg una volta al giorno per 4, 8 oppure 12 settimane, seguite da un periodo di osservazione della durata di 52 settimane e, per i pazienti idonei, un'ulteriore fase di 24 settimane di estensione del trattamento.

I pazienti arruolati avevano un'età media di 41,5 anni ed erano malati in media da 11,6 anni; il 46% era già stato trattato in precedenza con un'anti-TNF- α e il 33% era stato sottoposto a un intervento chirurgico.

In tutti e tre i gruppi di trattamento il miglioramento degli outcome clinici è stato rapido e si osservato già alla seconda settimana, quando la percentuale di risposta clinica (cioè una diminuzione del CDAI $\geq$ 100) è risultata del 21% nel gruppo trattato col farmaco per 4 settimane, 26% in



quello trattato per 8 settimane e 29% in quello trattato per 12 settimane, quella di remissione clinica (CDAI < 150), rispettivamente del 16%, 17% e 19% e la variazione media rispetto al basale dell'indice CDAI pari a -77,9, -77,2 e -78,6.

Questi miglioramenti sono stati mantenuti in tutti i tre gruppi fino alla settimana 12 di trattamento e i risultati migliori si sono osservati in quello trattato per il periodo più lungo. Infatti, la percentuale di risposta clinica è risultata rispettivamente del 53%, 44% e 67%, quella di remissione clinica del 32%, 35% e 48% e la variazione media rispetto al basale dell'indice CDAI pari a -124, -113 e -133.

Complessivamente, 52 pazienti avevano endoscopie valutabili alla settimana 12; di questi, il 37% ha ottenuto una risposta endoscopica (cioè una riduzione rispetto al basale almeno del 25% del SES-CD dopo 12 settimane), senza differenze significative fra i tre gruppi di trattamento.

La variazione del SES-CD (corretto tenendo conto del CDAI basale, del SES-CD basale e del gruppo di trattamento) ha mostrato una moderata correlazione con la variazione del CDAI ($r = 0,37$; $P = 0,01$).

Va tenuto conto del fatto che il SES-CD è stato sviluppato in pazienti con intatta anatomia del tratto gastrointestinale intatto. Infatti, quando gli autori hanno esaminato la correlazione nei 32 pazienti che non erano stati sottoposti in precedenza all'intervento chirurgico, la correlazione è migliorata ($r = 0,48$, $P = 0,01$).

Sul fronte della sicurezza, ha riferito Feagan, mongersen è risultato generalmente sicuro e ben tollerato; non sono emersi segnali nuovi e l'incidenza degli eventi avversi e quella degli eventi avversi gravi sono state basse e simili nei tre gruppi di trattamento.

Bibliografia

B. Feagan, et al. Correlation of clinical and endoscopic outcomes in patients with active Crohn's disease treated with mongersen (GED-0301). ECCO 2017; abstract OP019.



MICROBIOMA FECALE PREDICE LA RISPOSTA A USTEKINUMAB?

Lo studio CERTIFI è stato condotto per valutare la relazione tra microbioma fecale e fenotipo clinico in soggetti con malattia di Crohn moderata severa in terapia con ustekinumab. In particolare, l'obiettivo dello studio era determinare se il microbioma fecale al basale fosse un fattore predittivo di severità della malattia e di risposta terapeutica e valutare i cambiamenti del microbiota fecale dovuti alla terapia.

CERTIFI è uno studio di fase IIb, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha valutato l'efficacia di ustekinumab in pazienti con malattia di Crohn moderata severa, che non avevano risposto agli anti TNF.

Gli esperti hanno effettuato il sequenziamento della porzione del gene 16S rRNA delle colonie batteriche presenti nei campioni fecali di 350 pazienti con malattia di Crohn, al basale e dopo

trattamento con ustekinumab o placebo. Le sequenze sono state associate alle diverse tipologie di batteri ed è stata valutata la quantità delle varie specie batteriche presenti nei campioni fecali dei pazienti arruolati. La quantità di batteri presenti nei campioni e i dati clinici dei pazienti sono stati inseriti in un algoritmo allo scopo di predire la severità della malattia e la risposta clinica al trattamento con ustekinumab.

La ricchezza del microbioma fecale al basale era correlata significativamente con i parametri clinici, inclusi il CDAI, la frequenza delle evacuazioni e la durata della malattia. I cambiamenti del microbioma erano associati significativamente con la frequenza delle evacuazioni, CRP, lactoferrina fecale, calprotectina fecale, uso di corticosteroidi, durata della malattia e coinvolgimento tissutale. Sono state osservate differenze nel microbioma dei pazienti che avevano risposto al farmaco, rispetto a quelli che

Tabella 1: Relazione tra microbioma alla settimana 0 e variabili cliniche (N=306)

Variabili cliniche	Sommario	Ricchezza in specie (alpha diversità)	Struttura della comunità (beta diversità)
CDAI	Min=154, Median=319, Max=483	Spearman P=0,005 (rho=-0,2)	P=0,3
Frequenza di feci non formate (per settimana)	Min=2, Median=51, Max=100	Spearman P=7 e -04 (rho=-0,2)	P=0,01
Proteina C reattiva (mL/siero)	Min=0,1, Median=11,7, Max=199	Spearman P=0,3 (rho=0,06)	P=0,04
Calprotectina fecale (µg/g)	Min=14, Median=582,5, Max=26070	Spearman P=0,1 (rho=0,08)	P=0,001
Lactoferrina fecale (µg/g)	Min=0,25, Median=83,78 Max=3141	Spearman P=0,03 (rho=0,1)	P=0,001
BMI	Min=15, Median=24, Max=55,3	Spearman P=0,2(rho=0,07)	P=0,2
Peso (Kg)	Min=40, Median=89, Max=150	Spearman P=0,2(rho=0,07)	P=0,09
Età (anni)	Min=18, Median=37, Max=76	Spearman P=0,4(rho=-0,05)	P=0,02
Sesso	F=189, M=117	Wilcoxon P=0,5	P=0,2
Uso di corticosteroidi	No=174, Yes=132	Wilcoxon P=2e-04	P=0,003
Durata della malattia (anni)	Min=0,48, Median=10,44, Max=44,92	Spearman P=7e-05 (rho=-0,2)	P=0,001
Coinvolgimento tissutale	Colon=85, Colon-Ileum=148, Ileum=73	Kruskal-Wallis P=0,1	P=0,001

non avevano risposto, alla settimana 6 e tra i pazienti remittenti e non remittenti. Il microbioma dei pazienti che avevano risposto e dei pazienti remittenti aveva subito cambiamenti nel tempo, al contrario di quanto osservato nei pazienti che non avevano risposto al trattamento. La specie di batterio *Faecalibacterium* era più abbondante nei pazienti che avevano risposto e nei remittenti. Utilizzando l'algoritmo, le differenze nel microbioma al basale e i dati clinici erano in grado di predire la risposta a ustekinumab con un valore AUC pari a 0,85.

In conclusione, la possibilità di predire la risposta al trattamento attraverso l'analisi del microbioma ha il potenziale di fornire uno strumento importante per guidare la terapia dei pazienti con malattia di Crohn. Inoltre, i risultati dello studio dimostrano che specifici batteri possono contribuire alla patogenesi e al mantenimento della remissione della malattia. L'analisi dei batteri associati alla remissione della malattia potrebbe essere uno strumento utile per aumentare la probabilità di risposta alla terapia antinfiammatoria

Elisa Spelta

Bibliografia

The fecal microbiome as a tool for monitoring and predicting response outcomes in ustekinumab-treated, anti-TNFα refractory Crohn's Disease patients: Results from the CERTIFI study



COLITE ULCEROSA: CONFERME DI EFFICACIA DELLE NUOVE TERAPIE

- Remissione sostenuta con vedolizumab, conferme da un'analisi post hoc 33
- Remissione istologica predittiva della remissione clinica nei pazienti con colite ulcerosa trattati con ozanimod 36
- Tofacitinib efficace come mantenimento nella colite ulcerosa, sicuro a lungo termine nella malattia di Crohn 38
- BOX - Le Janus chinasi (JAK): che cosa sono e perché può essere utile bloccarle 43
- Colite ulcerosa, con etrolizumab rapido miglioramento di sintomi e biomarker infiammatori nei pazienti refrattari/intolleranti agli anti-TNFα 44



REMISSIONE SOSTENUTA CON VEDOLIZUMAB, CONFERME DA UN'ANALISI POST HOC

I pazienti con colite ulcerosa che hanno raggiunto la remissione clinica dopo 14 settimane di trattamento con vedolizumab nello studio GEMINI 1, continuando questa terapia fino a 52 settimane, mantengono nel 60% dei casi la remissione sulla base del punteggio PMS (punteggio parziale Mayo) e sulla base del punteggio parziale relativo al sanguinamento rettale. È quanto mostrato dallo studio tedesco del gruppo del prof. S. Schreiber dell'University Hospital Schleswig-Holstein, Institute for Clinical Molecular Biology, Kiel, in Germania.

“La colite ulcerosa è una malattia cronica, progressiva in cui il trattamento precoce con una terapia efficace e ben tollerata può aiutare nel raggiungimento della guarigione completa della mucosa nel lungo periodo” ha evidenziato in una delle sue presentazioni al congresso ECCO il prof. Schreiber sottolineando come VDZ è raccomandato dalle linee guida ECCO come terapia biologica di prima linea per i pazienti con UC moderata-severa.

Vedolizumab (VDZ) è risultato più efficace del placebo nell'induzione della remissione e nel mantenimento in pazienti (pts) con UC moderatamente a gravemente attiva nello studio GEMINI 1. La remissione sostenuta è un obiettivo terapeutico fondamentale nei pazienti con colite ulcerosa (UC).

In questa analisi post hoc è stata valutata la remissione sostenuta durante la fase di mantenimento dello studio GEMINI 1.

L'analisi ha inclusi pazienti partecipanti allo studio GEMINI 1, che avevano ricevuto placebo o VDZ per 6 settimane come fase di induzione della remissione di malattia e sono successiva-

mente stati inseriti nella fase di mantenimento della durata di 46 settimane con placebo o VDZ.

I pazienti ammissibili potevano poi essere arruolati in una estensione, open-label (OLE), dello studio per ricevere VDZ ogni 4 settimane.

L'obiettivo primario era quello di valutare la remissione sostenuta (remissione alle settimane 26, 38 e 52) nei soggetti che avevano raggiunto la remissione alla settimana 14.

La remissione è stata definita come 1) remissione clinica (PMS ≤ 2 punti con nessun individuo con subscore > 1 punto) o 2) subscore del sanguinamento rettale pari a 0. Per le analisi, per alcuni pazienti alcuni dati erano mancanti e cioè nei soggetti che avevano ricevuto VDZ in mantenimento e avevano interrotto prima della settimana 52 e poi sono entrati nella fase OLE; per questi sono stati utilizzati i dati OLE).

Il Mayo Score clinico, o parziale (PMS - Partial Mayo Score), utilizza i tre componenti non-invasivi del Mayo Score completo (frequenza di evacuazione, sanguinamento rettale e giudizio complessivo). Viene quindi escluso il punteggio relativo ai rilievi endoscopici, e il punteggio massimo si riduce da 12 a 9 punti.

Questo indice semplificato mantiene una buona correlazione con il Mayo Score endoscopico completo nell'identificare la risposta clinica percepita dai pazienti. L'indice considera tre parametri clinici, a ciascuno dei quali viene assegnato un punteggio da 0 a 3 in base alla valutazione clinica.

In totale, 620 pazienti hanno ricevuto VDZ (responder e non responder alla settimana 6) e 149 hanno ricevuto placebo durante lo studio GEMINI 1.

Le caratteristiche dei pazienti erano sostanzialmente simili tra i gruppi di trattamento.

Dalla settimana 4 in poi, una percentuale significativamente più alta di pazienti in trattamento con VDZ erano in remissione clinica rispetto al placebo nelle popolazioni naive agli anti-TNF.

La significatività è stato raggiunta alla settimana 26 dalle popolazione che avevano fallito un precedente trattamento con anti-TNF.

Alla settimana 14, 203 (33%) pazienti che stavano ricevendo VDZ e 30 (20%) di quelli in terapia con placebo erano in remissione clinica sulla base del PMS, mentre questo numero aumentava a 293 (47%) per il gruppo VDZ e 43 (29%) per il gruppo placebo sulla base del punteggio parziale sul sanguinamento rettale.

Considerando tutti i pazienti in remissione alla settimana 14, il gruppo VDZ ha avuto una più alta percentuale di pazienti con la remissione sostenuta rispetto al placebo considerando entrambi i punteggi, PMS e sanguinamento rettale (vedi **tabella 1**).

La significatività è stata raggiunta in entrambe le popolazioni complessiva e naive agli anti-TNF, e una tendenza simile è stata osservata nella popolazione che aveva fallito il trattamento con anti-TNF.

In conclusione, secondo quanto emerge da questo studio la settimana 6 potrebbe essere troppo presto per accertare il pieno vantaggio clinico di VDZ. Questo farmaco ha mostrato una differenza significativa rispetto al placebo nella proporzione di pazienti che hanno raggiunto la remissione clinica nel breve periodo (esempio la settimana 4) sia per le popolazioni naive agli anti-TNF che complessivamente.

Gli autori sottolineano che la valutazione del beneficio clinico dovrebbe essere fatta dopo 10-14 settimane. In pazienti con re-

Tabella 1. Pazienti in remissione alla settimana 14 che hanno mantenuto la remissione alle settimane 26, 38, 52.

The vedolizumab treatment group included Week 6 responders and non-responders to vedolizumab induction therapy who received vedolizumab Q4W or Q8W during the maintenance phase. Remission was defined as partial Mayo Score ≤ 2 points with no individual subscore >1 point, or rectal bleeding subscore = 0
 *Non-overlapping 95% CIs for vedolizumab compared with placebo.
 Pts, patients; Q4W, every 4 weeks; Q8W, every 8 weeks; TNF, tumour necrosis factor.

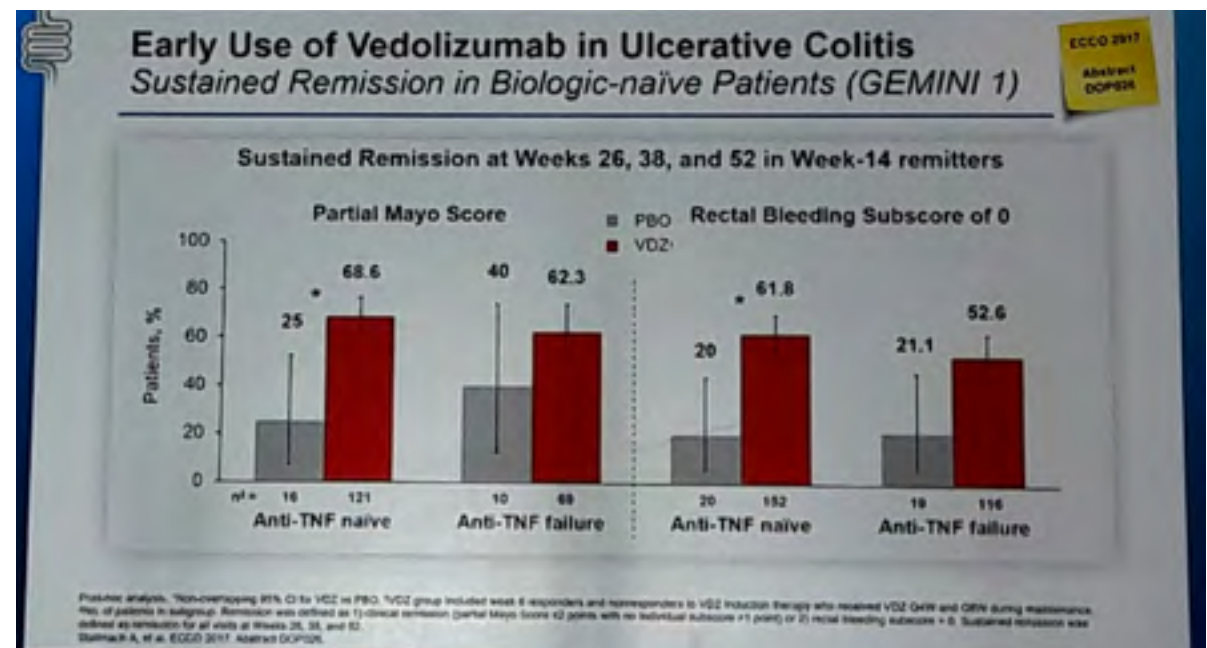
	Placebo (n=149)		Vedolizumab (n=620)	
	Pts in remission at Week 14 (n)	Pts with sustained remission, n (%) [95% CI]	Pts in remission at Week 14 (n)	Pts with sustained remission, n (%) [95% CI]
Partial Mayo Score				
Overall	30	8 (26,7) [10,8–42,5]	203	135 (66,5) [60,0–73,0]
Anti-TNT-naïve	16	4 (25,0) [7,3–52,4]	121	83 (68,6) [60,3–76,9]
Anti-TNT failure	10	4 (40,0) [12,2–73,8]	69	43 (62,3) [50,9–73,8]
Rectal bleeding subscore = 0				
Overall	43	9 (20,9) [8,8–33,1]	293	166 (56,7) [51,0–62,3]
Anti-TNT-naïve	20	4 (20,0) [5,7–43,7]	152	94 (61,8) [54,1–69,6]
Anti-TNT failure	19	4 (21,1) [6,1–45,6]	116	61 (52,6) [43,5–61,7]

missione alla settimana 14 in Gemini 1, il 60% che hanno continuato il trattamento con VDZ ha mantenuto la remissione sostenuta sulla base del punteggio PMS e del punteggio parziale del sanguinamento rettale. Lo studio mostra che il vedolizumab va continuato per almeno 10 settimane per avere un rilevante beneficio clinico e che i pazienti non responsivi alla settimana 6 potrebbero beneficiare di una terapia continuata nel tempo mentre i pazienti che rispondono già dopo le 6 settimane mostrano benefici dalla terapia subito dopo l'inizio della stessa.

Emilia Vaccaro

Bibliografia

DOP026. Stallmach A. et al. Sustained remission with vedolizumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: a GEMINI 1 post hoc analysis of week 14 remitters. Abstracts of the 12th Congress of ECCO – European Crohn's and Colitis Organisation



REMISSIONE ISTOLOGICA PREDITTIVA DELLA REMISSIONE CLINICA NEI PAZIENTI CON COLITE ULCEROSA TRATTATI CON OZANIMOD

Nei pazienti con colite ulcerosa trattati con ozanimod 1 mg, la remissione istologica è predittiva della remissione clinica. Lo evidenziano i risultati dell'estensione in aperto dello studio di fase II TOUCHSTONE, presentati al congresso della European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), a Barcellona, da Brian Feagan, della University of Western Ontario di London, in Canada. Inoltre, Tutti i pazienti, sia quelli non trattati con ozanimod sia quelli trattati col farmaco nella fase randomizzata dello studio, hanno mostrato ulteriori miglioramenti della remissione clinica continuando il trattamento con ozanimod nella fase di estensione e i primi hanno mostrato un rapido miglioramento della remissione clinica nelle prime 8 settimane di trattamento col farmaco nell'estensione in aperto.

Ozanimod è un potente modulatore orale del pathway del recettore della sfingosina 1-fosfato 1 (S1P1R) ed è attualmente allo studio per il trattamento di patologie del sistema immunitario, tra cui la sclerosi multipla recidivante e le malattie infiammatorie intestinali.

L'estensione in aperto dello studio TOUCHSTONE ha fornito ai clinici l'opportunità di esaminare l'impatto della remissione istologica sull'attività della colite ulcerosa nell'ambito della valutazione a lungo termine dell'efficacia e della sicurezza di ozanimod 1 mg.

Pubblicato nel 2016 sul New England Journal of Medicine, TOUCHSTONE è un trial randomizzato, in doppio cieco, controllato con

placebo, in cui si sono valutate l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di due dosi di ozanimod (0,5 mg e 1 mg) in 199 pazienti con colite ulcerosa moderata-severa arruolati da 57 centri di 13 Paesi.

Lo studio ha dimostrato che ozanimod ha indotto e mantenuto la risposta clinica, la remissione clinica (definita come un Geboes score < 2), la guarigione endoscopica della mucosa e la remissione istologica (definita come un punteggio del sanguinamento rettale = 0 e un punteggio della frequenza di evacuazione ≤ 1) a 8 e 32 settimane.

Il trial ha coinvolto in totale 197 pazienti, assegnati in rapporto 1:1:1 al trattamento con ozanimod 0,5 mg/die, ozanimod 1 mg/die o un placebo. Dei 197 pazienti randomizzati, 170 (l'86%) sono entrati nella fase di estensione in aperto dello studio, nella quale sono stati trattati con ozanimod 1 mg/die, e rispettivamente 131 (il 77%) e 105 (il 62%) hanno completato le valutazioni alle settimane 44 e 80.



Dei pazienti che sono entrati nell'estensione in aperto, il 27% era in remissione istologica e il 34% in remissione clinica al momento dell'entrata. La percentuale di remissione clinica è salita al 62% alla settimana 32 dell'estensione in aperto, ed è risultata il 62% alla settimana 44 e il 55% alla settimana 80.

Alla settimana 44 e alla settimana 80 erano in remissione clinica rispettivamente l'83% e l'80% di coloro che erano in remissione clinica all'inizio dell'estensione in aperto contro il 55% e il 46% di coloro che non lo erano.

La percentuale di pazienti in remissione clinica è aumentata durante l'estensione, indipendentemente dal trattamento effettuato nella parte randomizzata dello studio e dal fatto che i pazienti fossero o meno in remissione istologica all'inizio dell'estensione in aperto.

Tuttavia, le percentuali più alte di remissione clinica si sono osservate nei pazienti che erano in remissione istologica all'inizio dell'estensione e che erano stati trattati con ozanimod per 32 settimane prima dell'estensione stessa; in questo gruppo, oltre il 90% ha raggiunto la remissione clinica. Al contrario, le percentuali più basse si sono osservate nei pazienti naïve a ozanimod e non in remissione istologica all'inizio dell'estensione; in questo sottogruppo, la percentuale di remissione clinica è passata dal 13%, al momento dell'ingresso nell'estensione, al 50% alla settimana 8, raggiungendo un picco del 56% alla settimana 32.

In generale, il trattamento con ozanimod per 32-36 settimane ha portato alla remissione clinica nell'80% dei pazienti. Quanto alla sicurezza e tollerabilità, Feagan ha riferito che la maggior parte degli eventi avversi comuni riscontrati durante l'estensione sono stati le riacutizzazioni della colite ulcerosa, il mal di schiena, le infezioni delle vie aeree superiori, l'anemia e la rinfaringite, mentre nel 3% dei pazienti si sono registrati aumenti transitori asintomatici dell'ALT o dell'AST di oltre tre volte il limite superiore di normalità.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

W. Sandborn, et al. Histological remission is predictive of improved clinical outcomes in patients with ulcerative colitis: results from the TOUCHSTONE open-label extension. ECCO 2017; abstract OP014



TOFACITINIB EFFICACE COME MANTENIMENTO NELLA COLITE ULCEROSA, SICURO A LUNGO TERMINE NELLA MALATTIA DI CROHN

Tofacitinib si è dimostrato sicuro ed efficace come terapia di mantenimento per 52 settimane in pazienti con colite ulcerosa da moderatamente a gravemente attiva che hanno risposto alla terapia di induzione con tofacitinib nello studio randomizzato di fase III OCTAVE Sustain, appena presentato al 12° congresso della European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) a Barcellona. Al convegno sono stati presentati anche i risultati relativi a sicurezza e tollerabilità a lungo termine dell'estensione in aperto di fase IIb su pazienti con malattia di Chron moderata-severa.

Tofacitinib è un inibitore orale della Janus chinasi (JAK) attualmente approvato in molti Paesi come un trattamento di seconda linea per l'artrite reumatoide da moderata a grave. Tuttavia, i ricercatori ne stanno studiando le potenzialità anche come trattamento per le malattie infiammatorie intestinali.

Mantenimento efficace nella colite ulcerosa

Nello studio OCTAVE Sustain, Julian Panes, della Clinica Universitaria di Barcellona, e altri autori hanno testato l'impiego di tofacitinib come terapia di mantenimento nei pazienti che avevano completato gli studi di fase III OCTAVE Induction 1 e 2, due trial con identico disegno nei quali si sono valutate sicurezza ed efficacia dell'inibitore di JAK nell'induzione della remissione in pazienti colite ulcerosa da moderatamente a gravemente attiva già trattati senza successo con corticosteroidi, azatioprina, 6-mercaptopurina e/o inibitori del TNF.

I due studi sono stati presentati al congresso ECCO dello scorso anno e hanno dimostrato che il trattamento con tofacitinib 10 mg due volte al giorno (BID) è in grado di indurre rapidamente la remissione in questa popolazione di pazienti.

L'analisi presentata ora a Barcellona ha riguardato 593 pazienti che avevano mostrato una risposta clinica (definita come una riduzione rispetto al basale di almeno 3 punti e di almeno il 30% del Mayo score più una riduzione del subscore del sanguinamento rettale almeno pari a 1 o un subscore assoluto del sanguinamento rettale ≤ 1).

I partecipanti sono stati nuovamente randomizzati e assegnati in rapporto 1:1:1 al trattamento con un placebo o tofacitinib 5 o



10 mg BID (le due dosi testate negli studi OCTAVE Induction 1 e 2) per 52 settimane. Inoltre, era consentito un trattamento concomitante con corticosteroidi, mentre erano proibiti i biologici e gli immunomodulatori.

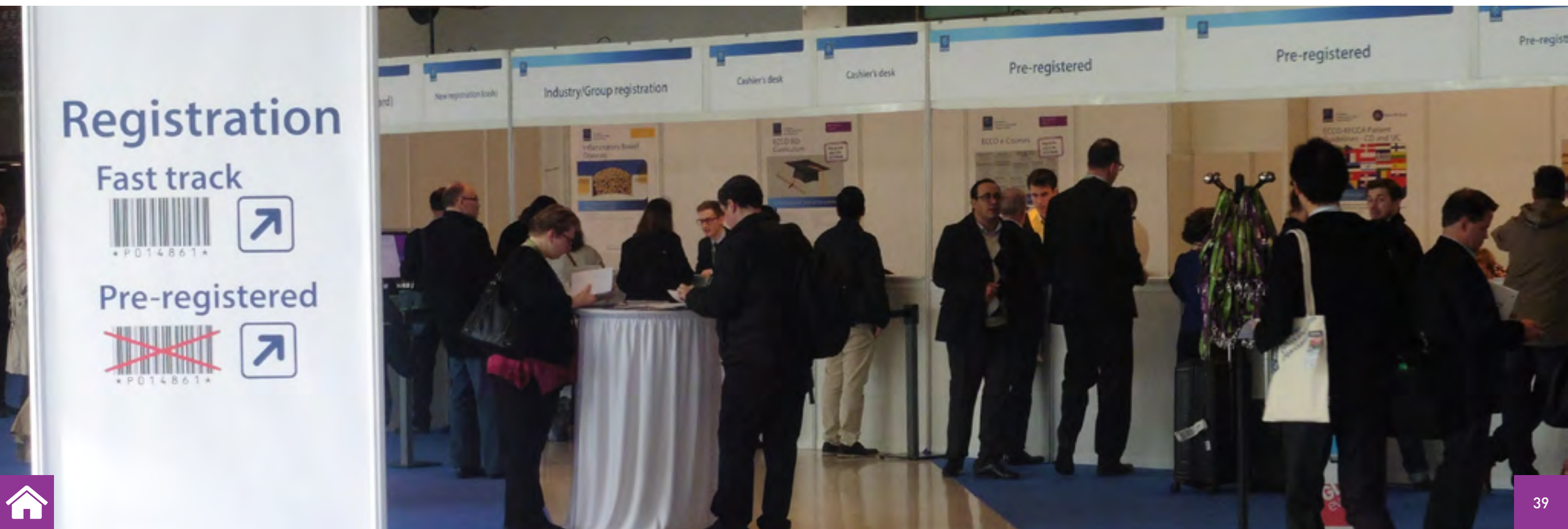
L'endpoint primario era la remissione (Mayo score totale ≤ 2 , nessun subscore > 1 , subscore del sanguinamento rettale pari a 0) a 52 settimane, mentre gli endpoint secondari chiave erano la guarigione della mucosa (Mayo subscore endoscopico ≤ 1) a 52 settimane e la remissione sostenuta senza steroidi (remissione alle settimane 24 e 52, senza che il paziente assumesse steroidi per almeno 4 settimane prima di ogni visita) nei pazienti che erano in remissione al basale.

Al termine delle 52 settimane di mantenimento, entrambi i dosaggi testati di tofacitinib sono risultati significativamente superiori al placebo nel mantenimento della remissione a 52 settimane (+ 23,2% con 5 mg e +29,5% con 10 mg rispetto al placebo) e anche sugli endpoint secondari: guarigione della mucosa (rispettivamente + 24,2% e +32,6%), remissione senza steroidi

di (+30,3% e +42,2%), risposta clinica e remissione sostenuta, guarigione duratura della mucosa e risposta clinica sostenuta ($P < 0,001$ per tutti gli endpoint).

Tra coloro che erano in remissione al basale, in entrambi i gruppi trattati con tofacitinib si è registrata una percentuale più alta di pazienti con remissione sostenuta senza steroidi rispetto al gruppo di controllo ($P < 0,001$ per entrambi i confronti).

Sul fronte della sicurezza, non sono emersi dati nuovi rispetto a quanto riportato in precedenza negli studi sull'artrite reumatoide e le incidenze degli eventi avversi, degli eventi avversi gravi e delle infezioni gravi sono risultate simili nei tre gruppi, ha riferito Panes. Tuttavia, "è importante sottolineare che l'incidenza del peggioramento della colite ulcerosa è stata quasi due volte più frequente nel gruppo placebo" ha sottolineato l'autore. Tra gli eventi avversi di particolare interesse Panes ha menzionato l'herpes zoster, che è risultato più comune nei gruppi trattati col farmaco, con un aumento dose-dipendente dell'incidenza.



Nonostante le infezioni siano risultate più frequenti con tofacitinib rispetto al placebo, ha poi osservato Panes, anche le interruzioni dovute a eventi avversi o a una risposta clinica insufficiente sono risultate numericamente inferiori (quasi la metà) nei due gruppi trattati col farmaco e le variazioni dei lipidi e dei livelli di creatina chinasi sono risultate coerenti con i risultati di studi su tofacitinib in altre popolazioni.

Inoltre, non ci sono stati decessi e casi di tumori (tranne tumori cutanei diversi dal melanoma) o perforazioni intestinali nei due gruppi trattati con il JAK-inibitore.

Miglioramento mantenuto della qualità di vita

In una comunicazione poster, sono stati presentati anche altri risultati dello studio OCTAVE Sustain che dimostrano come i miglioramenti clinicamente e statisticamente significativi della qualità di vita (misurati con i questionari IBDQ and SF-36) ottenuti con la terapia di induzione con tofacitinib 5 e 10 mg rispetto al placebo perdurino anche nelle 52 settimane di mantenimento.

All'inizio dello studio OCTAVE Sustain, il punteggio medio totale dell'IBDQ andava da 166,7 a 167,7 nei tre gruppi di trattamento e quelli medi delle componenti fisica e mentale dell'SF-36 variavano rispettivamente tra 49,3 e 50,5 e 47 e 49,0.

I pazienti trattati con i due diversi dosaggi di tofacitinib hanno mostrato variazioni minime del punteggio totale dell'IBDQ dall'inizio del mantenimento fino al termine delle 52 settimane, mentre nel gruppo placebo tale punteggio si è ridotto in modo significativo ($P < 0,0001$ per entrambi i confronti).

Inoltre, una percentuale significativamente maggiore dei pazienti trattati con tofacitinib 5 o 10 mg BID ha raggiunto la remissione IBDQ (cioè un punteggio totale ≥ 170) rispetto al placebo dalla settimana 8 fino alla settimana 52 ($P < 0,001$ per entrambi i confronti) e la risposta IBDQ (un aumento di 16 punti del pun-



teggio totale dell'IBDQ al basale dello studio OCTAVE Sustain) rispetto al placebo dalla settimana 8 fino alla settimana 52 ($P < 0,001$ per entrambi i confronti).

I pazienti trattati con i due diversi dosaggi di tofacitinib hanno mostrato variazioni minime rispetto al basale del punteggio delle componenti fisiche dell'SF-36 alle settimane 24 e 52, con una differenza significativa rispetto ai controlli trattati con il placebo ($P < 0,001$ per entrambi i confronti), così come del punteggio delle componenti mentali dell'SF-36 alle settimane 24 e 52 ($P < 0,001$ per entrambi i confronti).

Sicurezza e tollerabilità a lungo termine nel Crohn

In un terzo lavoro presentato da Panes a Barcellona sono stati riportati i risultati di sicurezza e tollerabilità a lungo termine dell'estensione in aperto di 48 settimane di due studi di fase IIb in cui si è valutata l'efficacia di tofacitinib rispettivamente nell'indurre e mantenere la remissione clinica in pazienti con malattia di Crohn moderata-grave.

L'estensione ha coinvolto pazienti che avevano completato lo studio di mantenimento o lo avevano abbandonato a causa del fallimento del trattamento. I pazienti in remissione clinica (62) quelli, cioè, con un CDAI < 150) alla settimana 26 nello studio di mantenimento sono stati trattati con tofacitinib 5 mg BID, tutti gli altri (88) con 10 mg BID e dopo 8 settimane di trattamento era consentito un singolo aggiustamento della dose da 5 a 10 mg BID o viceversa a discrezione dei medici. L'obiettivo primario dell'estensione era valutare la sicurezza a lungo termine del farmaco, ma sono stati valutati anche endpoint esplorativi di efficacia.

I pazienti che hanno effettuato il cambio di dosaggio sono stati 22 nel gruppo trattato con 5 mg e tre in quello trattato con 10 mg, mentre quelli che hanno completato lo studio sono stati rispettivamente 43 e 45.



GUARDA IL VIDEO

L'incidenza degli eventi avversi è risultata simile nei due gruppi (79% nel gruppo trattato con 5 mg e 76,1% in quello trattato con 10 mg), così come quella delle infezioni (rispettivamente 50% e 47,7%). Gli eventi avversi più comuni sono stati la malattia di Crohn (rispettivamente 33,9% e 19,3%), la rinofaringite (12,9% e 8%) le infezioni del tratto urinario (12,9% e 8%).

Eventi avversi gravi si sono manifestati nell'8,1% dei pazienti trattati con 5 mg e nel 19,3% di quelli trattati con 10 mg, "quasi il doppio in questo secondo gruppo, e ciò che ha inciso molto su quest'aumento è stato il peggioramento della malattia di Crohn, verificatosi rispettivamente nel 4,8% e 10,2% dei pazienti" ha osservato Panes.

"Anche il numero di interruzioni dello studio è risultato più alto nel gruppo trattato con il dosaggio più alto" ha riferito l'autore. I pazienti che hanno interrotto lo studio a causa di eventi avversi diversi dal peggioramento della malattia attribuito a una risposta clinica insufficiente, per lo più infezioni, sono stati rispettivamente il 4,8% e 11,4%, "ma è importante sottolineare che

l'incidenza delle infezioni che hanno portato ad abbandonare lo studio è stata simile nei due gruppi: 3,2% contro 3,4%" ha sottolineato Panes.

Durante l'estensione non ci sono stati né decessi, né perforazioni intestinali né casi di tumore, tranne un basalioma nel gruppo trattato con 10 mg.

Per quanto riguarda l'efficacia, al termine delle 48 settimane l'87,9% dei pazienti trattati con 5 mg e il 55,6% di quelli trattati con 10 mg erano in remissione, con una variazione media de CDAI rispetto al basale rispettivamente di -4,8 e -121,9 punti.

Sulla base di questi risultati, Panes e i colleghi concludono che in generale i due gruppi di trattamento hanno mostrato un'inciden-

za simile degli eventi avversi, anche se l'incidenza di quelli gravi e la percentuale di abbandoni dovuti ad eventi avversi è risultata più alta nel gruppo trattato con 10 mg di farmaco. Nel complesso, comunque, lo studio non ha evidenziato nuove problematiche di sicurezza rispetto a quanto riportato nei trial precedenti.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

W.J. Sandborn, et al. Efficacy and safety of oral tofacitinib as maintenance therapy in patients with Moderate to Severe Ulcerative Colitis: Results from a phase 3 randomised controlled trial. ECCO 2017; abstract OP032.

J. Panes, et al. Maintenance of quality of life improvement in a Phase 3 study of tofacitinib for patients with moderately to severely active Ulcerative Colitis. ECCO 2017; abstract P467.

J. Panes, et al. Long-term safety and tolerability of oral tofacitinib in patients with Crohn's Disease: Results from a phase 2 open-label 48-week extension study. ECCO 2017; abstract OP031.



LE JANUS CHINASI (JAK): CHE COSA SONO E PERCHÉ PUÒ ESSERE UTILE BLOCCARLE

Tra i nuovi farmaci in fase di sperimentazione più promettenti per il trattamento delle malattie infiammatorie intestinali (IBD) vi sono gli inibitori delle Janus chinasi (JAK).

Le JAK costituiscono una famiglia di tirosin chinasi non recettoriali costituita da quattro membri (JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2) che trasducono segnali mediati da numerose citochine attraverso il pathway JAK-STAT.

Il legame di queste citochine ai loro recettori sulla superficie cellulare porta alla dimerizzazione e all'attivazione delle JAK, seguita dalla fosforilazione e dall'attivazione di fattori di trascrizione chiamati STAT (Signal Transducers of Activated Transcription).

Una volta attivati e fosforilati, gli STAT migrano quindi dal citosol al nucleo, dove modulano l'espressione di gruppi di geni specifici che a loro volta influiscono su svariati aspetti del funzionamento cellulare, tra cui la crescita, la maturazione, il differenziamento e la sopravvivenza, oltre alle risposte immuni e infiammatorie.

Le funzioni cellulari associate alla risposta immunitaria nelle IBD sono regolate da molte citochine differenti, che a loro volta, attraverso i rispettivi recettori, trasducono il segnale attraverso diverse combinazioni di JAK.

Per esempio, le citochine IL-12 e IL-23 trasducono il segnale attraverso la combinazione di JAK2 e TYK2 e regolano le risposte immunitarie innate, il differenziamento delle cellule Th1 e Th17 e la produzione di citochine proinfiammatorie. L'IFN- γ è una citochina importante nella risposta intestinale contro i patogeni batterici e attiva la combinazione JAK1/JAK2. Le citochine IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21, trasducono il segnale attraverso l'attivazione della combinazione JAK1/JAK3 e sono associate alla modulazione della funzione immunitaria adattativa, tra cui la maturazione delle cellule B e il differenziamento delle cellule Th1, Th2 e Th17. L'IL-13 trasduce il segnale attraverso JAK1 e JAK2 o TYK2 e gioca un ruolo importante nell'alterazione della funzione di barriera caratteristica delle IBD.

Il pathway JAK-STAT è, quindi, fondamentale sia per le risposte immunitarie innate sia per quelle adattative nelle IBD e svolge ruoli critici nel differenziamento delle cellule T, nello sviluppo delle cellule B e nella produzione del muco e degli anticorpi necessari per mantenere le difese anti-virali e anti-batteriche a livello della superficie della mucosa.

Pertanto, un blocco delle JAK mediante farmaci mirati che colpiscono in modo selettivo questi enzimi inibisce la trasduzione del segnale attraverso il loro pathway e si traduce in una modulazione della risposta immunitaria e adattativa nelle IBD. In questo modo, gli inibitori delle JAK possono essere efficaci nell'interrompere il ciclo cronico dell'infiammazione gastrointestinale.

Oltre alla inibizione diretta della trasduzione del segnale attraverso il pathway JAK-STAT, il blocco delle JAK può anche determinare l'inibizione a valle della sintesi delle citochine coinvolte, riducendo la produzione di citochine attivatrici, come ad esempio l'IL-17, che nella patogenesi delle IBD ha un ruolo importante di stimolazione della sintesi dell'IL-23.

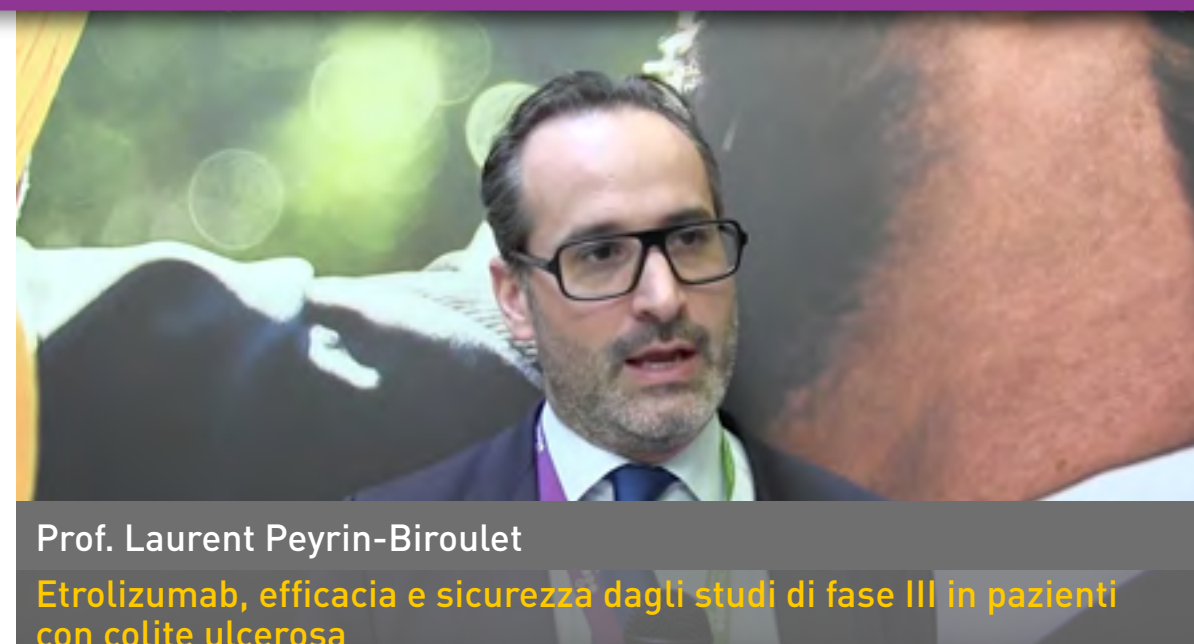
Alessandra Terzaghi

COLITE ULCEROSA, CON ETROLIZUMAB RAPIDO MIGLIORAMENTO DI SINTOMI E BIOMARKER INFIAMMATORI NEI PAZIENTI REFRATTARI/INTOLLERANTI AGLI ANTI-TNF α

Il trattamento con l'anticorpo monoclonale etrolizumab ha portato a un miglioramento rapido, già a partire dalla quarta settimana, e significativo dei sintomi e dei biomarker infiammatori in un gruppo di pazienti con colite ulcerosa moderata-grave refrattari o intolleranti agli anti-TNF α , nella coorte sottoposta all'induzione in aperto dello studio di fase III HICKORY. I primi risultati del trial sono stati presentati al congresso della European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) a Barcellona, da Laurent Peyrin-Biroulet, dell'Université de Lorraine di Vandœuvre-lès-Nancy, in Francia.

Etrolizumab, ha spiegato il professore, è un anticorpo monoclonale umanizzato anti- $\beta 7$, che agisce, in particolare, bloccando la subunità $\beta 7$ delle integrine $\alpha 4\beta 7$ e $\alpha E\beta 7$, impedendo la migrazione dei linfociti dai vasi sanguigni della mucosa intestinale. Il farmaco ha dato risultati molto promettenti - buona efficacia, associata un buon profilo di tollerabilità - nello studio di fase II EUCALYPTUS.

Pertanto, Peyrin-Biroulet e i colleghi hanno voluto metterlo alla prova su scala più ampia nello studio HICKORY, un trial multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, in cui si sono valutate efficacia e sicurezza di etrolizumab durante l'induzione e il mantenimento in pazienti con colite ulcerosa moderata-grave refrattari o intolleranti agli anti-TNF α .



 **GUARDA IL VIDEO**

Al congresso sono stati presentati i risultati relativi alla coorte sottoposta all'induzione in aperto. "Questo è il limite principale dell'analisi, perché non c'era braccio di controllo e finora non sono stati analizzati i dati endoscopici" ha detto Peyrin-Biroulet ai nostri microfoni.

In questa coorte (lo studio ne prevede una seconda nella quale, durante l'induzione, i pazienti sono trattati in cieco con il farmaco o un placebo) gli autori hanno arruolato 130 pazienti, trattati in aperto con etrolizumab 105 mg ogni 4 settimane per 14 setti-

mane, nei quali sono state valutate le variazioni dei sintomi e dei biomarker infiammatori. Il trial prevede poi una seconda fase di mantenimento, randomizzata, della durata di 52 settimane, in cui i pazienti sono trattati nuovamente con etrolizumab o un placebo.

Il miglioramento sintomatico è stato valutato sulla base della variazione dei punteggi medi settimanali del sanguinamento rettale e della frequenza delle evacuazioni (ciascuno su una scala da 0 a 3), ricavati da un diario elettronico compilato giornalmente dai pazienti, mentre i livelli dei biomarker - calprotectina fecale (CF) e proteina C-reattiva (PCR) - sono stati misurati al basale e dopo 14 settimane o al momento dell'eventuale interruzione anticipata del trattamento).

Dei 130 pazienti trattati, il 97% ha ricevuto tutte le dosi di induzione, l'80% aveva al basale un punteggio endoscopico della Mayo Clinic pari a 3 e il 45% era già stato trattato con almeno due anti-TNF. "Si trattava, dunque, di pazienti gravi, nei quali gli anti-TNF non hanno funzionato" ha rimarcato lo specialista.

"Il messaggio principale dello studio" ha detto Peyrin-Biroulet "è che i partecipanti hanno ottenuto un miglioramento clinicamente significativo dei sintomi già dopo 4 settimane e fino alla fine del periodo di induzione". Infatti, circa il 30% dei pazienti ha raggiunto la remissione del sanguinamento rettale dopo un mese e la percentuale è salita a circa il 50% alla fine delle 14 settimane, mentre i pazienti in remissione in termini di frequenza di evacuazione delle feci sono risultati rispettivamente circa 10% e il 25%.



European
Crohn's and Colitis
Organisation

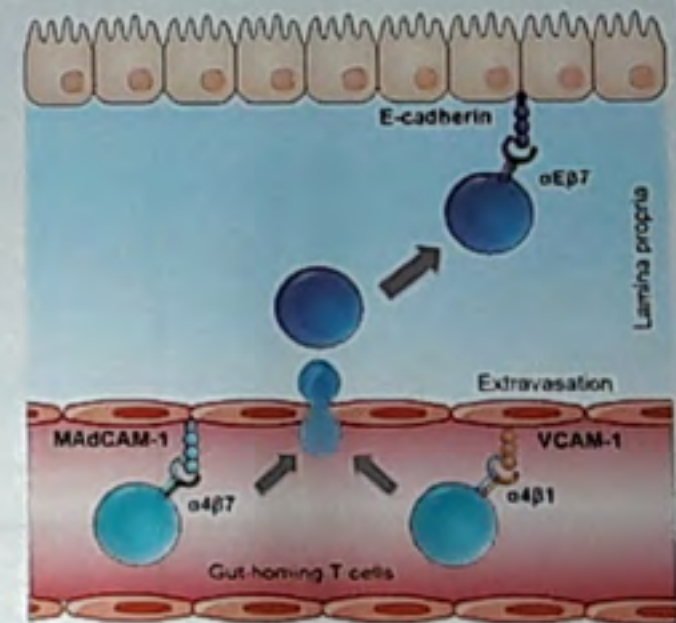


Laurent Peyrin-Biroulet



Etrolizumab background

- Etrolizumab is a subcutaneously administered anti- $\beta 7$ mAb blocking the $\alpha 4\beta 7$ and $\alpha E\beta 7$ integrins
- In the Phase 2 EUCALYPTUS trial, etrolizumab was well tolerated and efficacious in patients with moderate-to-severe UC¹



UC, ulcerative colitis.

¹Vermeire S et al. Lancet. 2014;384:309-18.

Image adapted from Harsai J, Agace WW. J Intern Med. 2012;272(5):411-429; Vermeire S et al. Lancet. 2014;384(9940):309-18.

12th Congress of ECCO



Fatto importante, i punteggi del sanguinamento rettale e dell'evacuazione delle feci sono migliorati indipendentemente dall'estensione della malattia e dal numero di anti-TNFα provati in precedenza.

Nel complesso, dopo 14 settimane di trattamento, i livelli della CF e della PCR sono diminuiti in media rispettivamente del 57% (IC al 95% 42-69) e del 33% (da 15 a 47) e le riduzioni maggiori si sono viste nei pazienti che al termine dell'induzione avevano raggiunto la remissione in termini di sanguinamento rettale (69% per la CF e 49% per la PCR) e di frequenza di evacuazione delle feci (83% per la CF e 54% per la PCR). “Dal momento che non abbiamo dati endoscopici, è importante aver dimostrato che l'efficacia clinica si è associata a una riduzione significativa dei due biomarker infiammatori” ha sottolineato l'autore.

In questa coorte, ha proseguito il professore, etrolizumab si è dimostrato sicuro e ben tollerato, e non sono emerse problematiche nuove inerenti la sicurezza. Gli eventi avversi più comuni sono stati colite ulcerosa (11%), rinofaringite (10%), cefalea (8%) e affaticamento (6%).

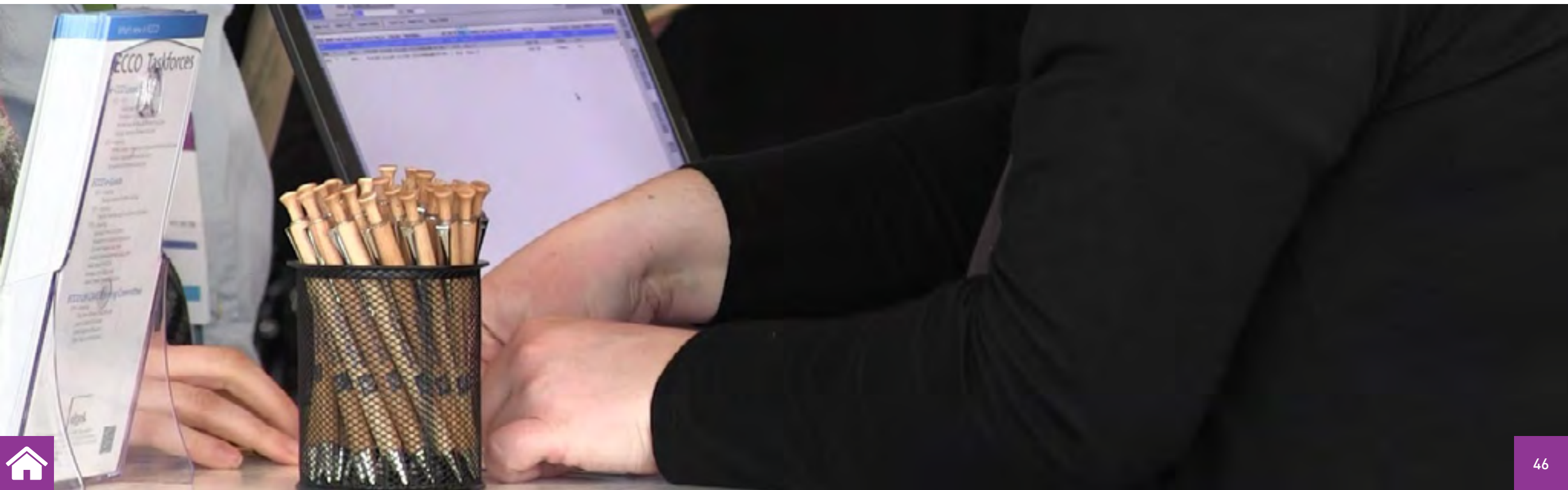
Inoltre, solo il 2% dei pazienti ha dovuto interrompere il trattamento a causa del peggioramento della malattia e non ci sono stati decessi né casi di anafilassi o leucoencefalopatia multifocale progressiva.

“Questi risultati confermano quanto avevamo già visto nello studio di fase II e che le integrine rappresentano un buon target terapeutico” ha detto Peyrin-Biroulet, aggiungendo che lo studio è ancora in corso e gli sperimentatori sperano di avere presto i risultati a un anno.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

L. Peyrin-Biroulet, et al. Etrolizumab treatment leads to early improvement in symptoms and inflammatory biomarkers in anti-TNF-refractory patients in the open-label induction cohort of the phase 3 HICKORY study. ECCO 2017; abstract OP011.



NUOVI TRATTAMENTI PER LE IBD REFRATTARIE E PER LE FISTOLE

- Fistole perianali nella malattia di Crohn, guarigione mantenuta nel lungo periodo grazie alle cellule staminali mesenchimali (cx601) 48
- BOX - Nuovi approcci terapeutici alle fistole perianali nella malattia di Crohn, focus sulle cellule staminali mesenchimali del tessuto adiposo 52
- Trapianto di cellule staminali ematopoietiche nella malattia di Crohn, dati incoraggianti per i pazienti non responsivi ad altre terapie 54

FISTOLE PERIANALI NELLA MALATTIA DI CROHN, GUARIGIONE MANTENUTA NEL LUNGO PERIODO GRAZIE ALLE CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI (Cx601)

I pazienti con malattia di Crohn hanno raggiunto la remissione sostenuta di fistole perianali complesse refrattarie in seguito al trattamento con di cellule staminali mesenchimali Cx601. Lo studio presentato dal prof. Julián Panes, ha evidenziato come dopo 52 settimane la fistola rimanga chiusa in oltre il 50% dei pazienti.

La malattia di Crohn (CD), a decorso recidivante, è caratterizzata da una flogosi transmurale, che può essere complicata, nel suo decorso, dall'insorgenza di stenosi, perforazioni, formazione di ascessi e fistole.

Da un punto di vista clinico, a livello perianale ciò si palesa con una grande varietà di quadri clinici coinvolgenti la cute perianale (skin tags, emorroidi, eczemi) o il canale anale (ulcerazioni, ragadi, stenosi) e con flogosi suppurative che comportano la formazione di ascessi e fistole coinvolgenti il perineo o gli organi vicini (retto-vaginali, etc.).

“Le fistole sono una complicazione disastrosa che si verifica nel 20-50% dei pazienti con CD e nella maggior parte dei casi sono peri-anali. È un problema che, per la sua gestione, coinvolge molti specialisti” ha sottolineato il prof. Michael Kamm, professore di gastroenterologia presso il St Vincent's Hospital e la University of Melbourne in Australia.



Prof. Alessandro Armuzzi

Cellule staminali mesenchimali del tessuto adiposo, nuova speranza per i pazienti con fistole perianali

 **GUARDA IL VIDEO**

Un fistola semplice è definita tale quando è bassa (superficiale, intersfinterica o transfinterica originante a livello o al di sotto della linea dentata), con un unico orifizio esterno ed in assenza di segni o sintomi che suggeriscano la presenza di un ascesso. Si parla di fistola complessa quando questa è inter, sopra o extrasfinterica, o quando origina al di sopra della linea dentata, con orifizi esterni spesso multipli, in presenza di ascessi o segni di fluttuazione.

La concomitanza di una stenosi o di una fistola retto-vaginale classifica una fistola come complessa, così come la presenza

di lesioni attive a livello rettale. È chiaro che la presenza di una fistola complessa ha un valore predittivo negativo sul tipo di decorso clinico e sulla possibilità di trattamento chirurgico.

Le terapie esistenti per le fistole perianali sono associate a un tasso di fallimento elevato e poche sono state valutate in studi randomizzati e controllati (RCT) che utilizzano endpoint severi.

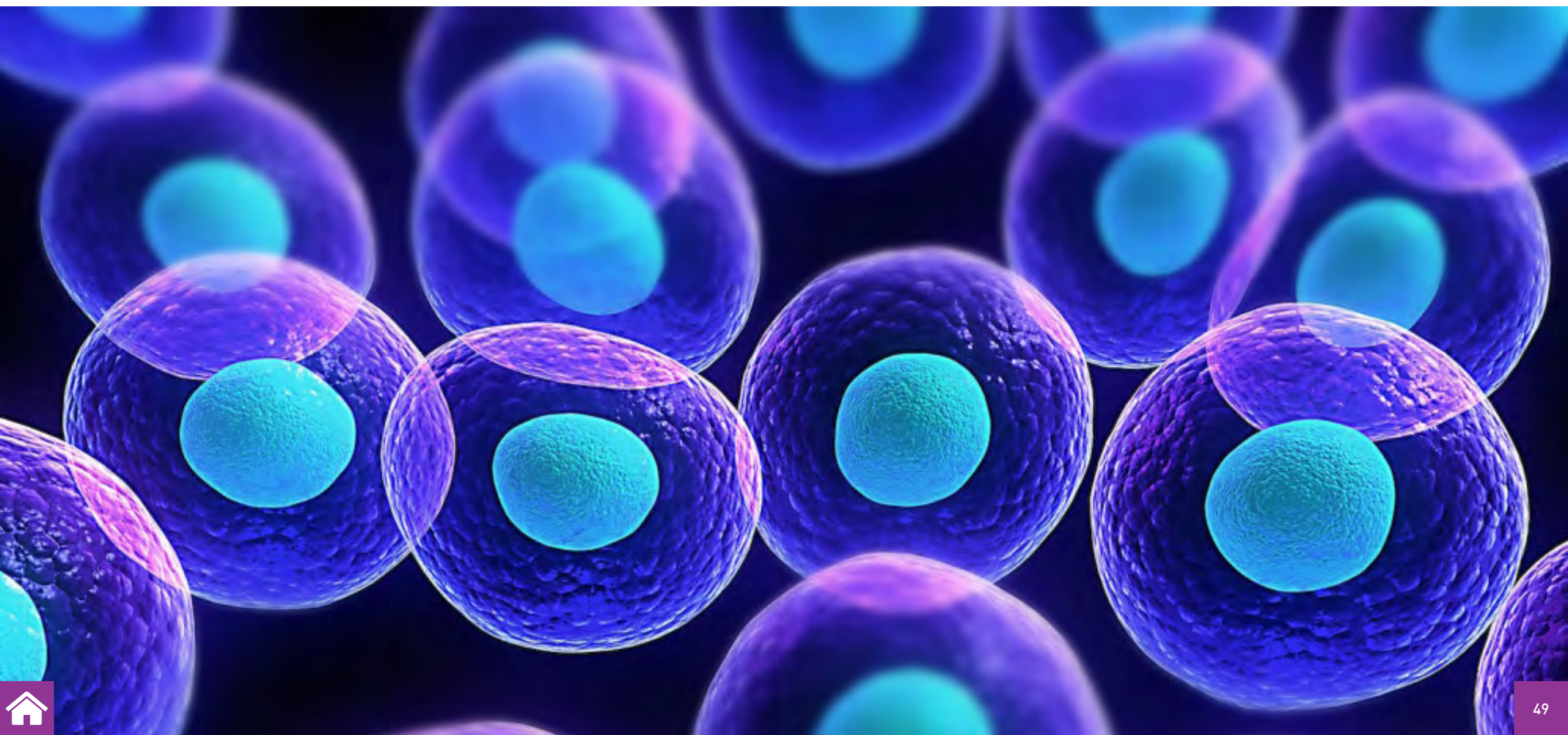
C'è necessità di una terapia che conduca alla chiusura e guarigione della fistola, sostenuta nel tempo; meglio se una terapia locale.

Le cellule staminali mesenchimali hanno proprietà immunomodulanti, promuovono la generazione di cellule T regolatorie,

partecipano ai processi di riparazione del tessuto, e hanno mostrato risultati promettenti nella guarigione delle fistole perianali nei pazienti con malattia di Crohn in recenti studi.

Nello specifico, Cx601 è una sospensione di cellule staminali mesenchimali espanse allogeneiche derivate dal tessuto adiposo (eASC) somministrate a livello locale tramite iniezione perilesionali attorno alla fistola. Questa terapia è in fase di sviluppo per il trattamento delle fistole perianali complesse in pazienti con malattia di Crohn.

La società ha ricevuto designazione di farmaco orfano per Cx601 dall'Agenzia europea per i medicinali nel 2009, per il trattamento



delle fistole anali e TiGenix ha annunciato che ha presentato una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio all'Agenzia europea per i medicinali nel marzo 2016, con una decisione prevista per quest'anno. L'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici ha anche emesso lo status di farmaco orfano al composto nel settembre 2016, e TiGenix prevede di iniziare uno studio globale di fase cruciale 3 per la registrazione degli Stati Uniti e di richiedere lo status fast track negli Stati Uniti quest'anno, secondo quanto riportato in una comunicato stampa.

Questi dati evidenziano che l'efficacia e la sicurezza di una singola somministrazione di Cx601 sono stati mantenuti per 1 anno di follow-up. È importante notare, inoltre, che la definizione di remissione combinata utilizzato nello studio ADMIRE-CD, che comprende sia la valutazione clinica e radiologica con risonanza magnetica, è più rigoroso rispetto ai criteri comunemente utilizzati in precedenti su larga scala, studi clinici randomizzati valutando fistole perianali nella malattia di Crohn, basata solo sulla valutazione clinica. “

Lo studio di fase 3, in doppio cieco, randomizzato e controllato, è stato svolto presso l'Hospital Clinic dal prof. Julián Panes e dai suoi colleghi che hanno assegnato in modo casuale 212 pazienti (49 ospedali in 7 Paesi europei più Israele) con malattia di Crohn luminale inattiva o lievemente attiva e con complesse fistole perianali refrattarie al trattamento, a ricevere una singola iniezione di Cx601 o placebo, insieme allo standard di trattamento di cura.

Il chirurgo, che ha somministrato 120 milioni di eASC o placebo in tutti i tratti della fistola, non era in cieco, mentre il gastroenterologo che ha valutato l'effetto terapeutico era in cieco rispetto al trattamento.

Panes e colleghi hanno riportato in precedenza risultati intermedi alla settimana 24 durante la scorsa edizione del congresso ECCO (2016).

«I primi risultati sono stati pubblicati su Lancet l'anno scorso e qui alla ECCO 2017 abbiamo avuto modo di ascoltare i risultati dell'estensione del trial ad un anno» ha dichiarato ai microfoni di pharmastar il prof. Alessandro Armuzzi, responsabile IBD unit, complesso integrato Columbus, Fondazione Policlinico Gemelli Università Cattolica, Roma.

Alla settimana 24, una percentuale maggiore di pazienti trattati con Cx601 aveva raggiunto la remissione clinica e radiologica combinata (51,5% contro il 35,6% per i controlli; $p=0,021$), e tali benefici sono stati mantenuti fino alla settimana 52 (56,3% vs 38,6%; $p=0.01$) nella popolazione intention-to-treat modificata. Una percentuale maggiore ha anche mantenuto la remissione clinica alla settimana 52 (59,2% vs 41,6%; $p=0.013$).

Inoltre, tra i pazienti che hanno raggiunto la remissione clinica e radiologica combinata alla settimana 24, un numero maggiore di pazienti trattati con Cx601 ha evitato la ricaduta alla settimana 52 rispetto ai controlli (75% vs 55,9%).

«In pratica ad 1 anno oltre il 50% dei pazienti che avevano chiuso le fistole a 6 mesi hanno mantenuto la chiusura stessa a 52 settimane» ha proseguito il prof. Armuzzi.

I tassi di eventi avversi correlati al trattamento di ogni tipo sono stati leggermente più alti nel gruppo Cx601 rispetto al gruppo placebo (76,7% vs 72,5%). Nove pazienti in ciascun gruppo si sono ritirati a causa di eventi avversi. Sette pazienti in ciascun gruppo hanno sperimentato gravi eventi avversi correlati al farmaco, che hanno portato al ritiro dalla sperimentazione per sei pazienti nel gruppo Cx601 e sette pazienti nel gruppo placebo.

«Da quanto abbiamo evinto da questo studio non sembrano esserci differenze negli effetti avversi tra cui ha avuto somministrata la sostanza attiva e chi ha avuto la soluzione salina, con

un tasso di eventi avversi simile tra i due gruppi e non preoccupante» ha sottolineato il prof. Armuzzi.

“Le fistole perianali sono seri problemi per i pazienti con malattia di Crohn. Non penso che sia troppo presto per provare questo nuovo trattamento, e penso che dovremmo cercare di farlo nella pratica clinica il più rapidamente possibile, perché l'entità del beneficio, in quella che è una popolazione molto refrattaria, sembra essere abbastanza buona”, ha sottolineato il dr. James Lindsay, consulente in gastroenterologia presso la St. Barts e il London NHS Trust nel Regno Unito.

In conclusione, come ha osservato il prof. Armuzzi: «Se questo prodotto avrà l'opinione positiva del regolatorio europeo ci sarà

la possibilità di usarlo in quei pazienti che hanno già effettuato tutte le terapie a disposizione per il trattamento delle fistole perianali complesse in questa malattia che è una condizione estremamente disabling. Importante sottolineare che sembra che una singola somministrazione di questa sostanza a livello del tessuto perifistolare possa garantire, quando funziona, una remissione sostenuta nel tempo».

Emilia Vaccaro

Bibliografia

OP009 Panes J. et al. Long-term efficacy and safety of Cx601, allogeneic expanded adipose-derived mesenchymal stem cells, for complex perianal fistulas in Crohn's Disease: 52-week results of a phase III randomised controlled trial.



Nuovi approcci terapeutici alle fistole perianali nella malattia di Crohn, focus sulle cellule staminali mesenchimali del tessuto adiposo

Per la guarigione delle fistole perianali, oggi ci sono diversi trattamenti sia medici che chirurgici/endoscopici in fase di valutazione anche se per molti di essi le evidenze sono scarse o contraddittorie. Il prof. Alessandro Armuzzi, responsabile IBD unit, complesso integrato Columbus, Fondazione Policlinico Gemelli Università Cattolica, Roma durante una sessione del congresso ECCO ha fatto una carrellata dei trattamenti principali che abbiamo cercato di riassumere, evidenziando quando e se realmente efficaci.

Il micofenolato mofetile è un immunosoppressore per la profilassi del rigetto acuto di trapianto in caso di trapianto di reni, cuore o fegato. Il suo utilizzo è stato valutato nella malattia di Crohn (CD) anche per la chiusura delle fistole perianali ma dai lavori presenti in letteratura emergono limitate evidenze di efficacia.

Il fattore umano ricombinante stimolante le colonie di granulociti e di macrofagi (GM-CSF). È un agente derivato dal lievito e che viene oggi ottenuto per tecnologia del DNA ricombinante a partire da *Saccharomyces cerevisiae*. In genere viene utilizzato come immunostimolante per la ripresa delle cellule mieloidi dopo chemioterapia.

L'idea, del suo utilizzo nel CD, era stimolare l'immunità intestinale e ripristinare la funzione dei neutrofili che sembra danneggiata nei pazienti con Crohn. Gli studi condotti su questo agente hanno però mostrato una scarsa efficacia sulle fistole.

L'ablazione attraverso laser ad anidride carbonica è stato per ora valutato in uno studio a singolo braccio su 27 pazienti portando alla completa guarigione della fistola in 11 pazienti in 19 mesi. Resta comunque un approccio sperimentale e da continuare a valutare.

Le cellule staminali mesenchimali che è un approccio in valutazione da alcuni anni e che sta generando risultati entusiasmanti negli studi clinici. Questo approccio terapeutico ha l'obiettivo di indurre la guarigione del tessuto in cui è presente la fistola e con rigenerazione tissutale.

Le cellule adulte mesenchimali originano dal mesoderma e possono differenziarsi successivamente nei diversi tessuti. Sono efficaci nel trattamento di diverse patologie, inclusi disordini immuni e non immuni. Queste cellule vengono estratte dal tessuto adiposo umano (midollo osseo, muscoli, polmoni) purificate, espanse e nel caso del paziente con fistola possono promuovere il crosstalk con le cellule immuni nell'area che circonda la fistola.

«È una metodica che bisogna fare insieme al proprio chirurgo colon-rettale»-ha precisato il prof. Armuzzi per pharmastar- «perché dopo una prima revisione della cavità della fistola e pulizia e drenaggio dell'ascesso, bisogna chiudere l'orifizio interno della fistola a livello del retto e poi dall'orifizio esterno tramite una siringa si inietta nel tessuto perilesionale una quota di queste cellule staminali che avrebbero la funzione di interagire con le sostanze prodotte dall'infiammazione nel tessuto perilesionale e stimolare la guarigione e la fibrosi della fistola. Tutto ciò sembra essere avvenuto con CX601 guardando i risultati del trial a 52 settimane».

È stato proposto un meccanismo d'azione nella rigenerazione del tessuto a livello della fistola: le cellule iniettate a livello periluminale della fistola, a questo livello vengono attivate dall'interferone gamma presente a livello dell'infiammazione e innescando l'attivazione di numerosi fattori solubili (come citochine) che a loro volta attivano la proliferazione di cellule coinvolte nell'infiammazione che vanno a stimolare la differenziazione delle cellule immature del sistema immunitario che a quel punto vanno a diminuire l'infiammazione presente intorno alla fistola. In tal modo si promuove la guarigione del tessuto attraverso angiogenesi e chemoattrazione.

L'efficacia di queste cellule è stata valutata in 6 ospedali spagnoli in uno studio (fase clinica 1/2) di 24 settimane, in aperto, su 24 pazienti e a singolo braccio. Alla settimana 0 sono state somministrate 20 milioni di eASC ai pazienti e alla settimana 12 altri 40 milioni di eASC se la fistola non era completamente chiusa.

I risultati hanno mostrato che il trattamento è ben tollerato e che nel 56.3% dei pazienti si è avuta una chiusura completa della fistola.

Gli studi di fase 3 hanno mostrato sia dopo 24 settimane che dopo 52 settimane efficacia del trattamento nel 49.5% e 54.2% (popolazione ITT), rispettivamente e superiorità significativa rispetto al placebo.

In conclusione, ci sono diversi trattamenti farmacologici, medici e chirurgici in fase di valutazione per la guarigione delle fistole perianali ma nella maggior parte dei casi le evidenze sono scarse o contraddittorie. Nel caso delle cellule staminali mesenchimali del tessuto adiposo esistono trial clinici che ne dimostrano efficacia e sicurezza anche nel lungo periodo.

TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE NELLA MALATTIA DI CROHN, DATI INCORAGGIANTI PER I PAZIENTI NON RESPONSIVI AD ALTRE TERAPIE

Per i pazienti con malattia di Crohn refrattaria, il trapianto di cellule staminali ematopoietiche è considerato un'opzione terapeutica di salvataggio quando altri trattamenti hanno fallito. Questa terapia potrebbe migliorare le attività della malattia e la qualità della vita resettando il sistema immunitario. È quanto emerge da un'analisi di follow-up dello studio Autologous Stem Cell Transplantation International Crohn Disease (ASTIC) trial.

“Per alcuni pazienti, per fortuna pochi, la malattia di Crohn può essere molto refrattaria nel senso che non rispondono più a nessuna delle terapie disponibili e spesso questi pazienti hanno subito più di un intervento oppure hanno una localizzazione di malattia tale per cui l'intervento non è proponibile. Già nel 2004-2005 una casistica americana aveva dimostrato che il trapianto autologo con cellule ematopoietiche poteva far raggiungere la remissione della malattia con una migliore qualità di vita. Anche presso l'Ospedale Sacco abbiamo valutato questo approccio e nel breve termine abbiamo ottenuto dei risultati davvero lusinghieri” ha evidenziato il prof. Sandro Ardizzone, Direttore dell'UOC di Gastroenterologia e Endoscopia, A.S.S.T. Fatebenefratelli Sacco.

In questo nuovo studio, i ricercatori dell'Hôpital Saint-Louis a Parigi hanno trovato prove che suggeriscono che il trattamento può cambiare il repertorio delle cellule T, da una risposta im-



Prof. Sandro Ardizzone

Trapianto di cellule staminali ematopoietiche per i pazienti con malattia di Crohn

 **GUARDA IL VIDEO**

munitaria eccessiva agli antigeni nel lume intestinale a uno stato più calmo, meno reattivo.

“Pensiamo che la remissione prolungata indotta da trapianto autologo di cellule staminali potrebbe essere collegata ad un reset del sistema immunitario adattativo”, ha sottolineato il dr. Mathieu Allez, gastroenterologo e autore dello studio.

Questo studio fornisce informazioni relative alla fisiopatologia della malattia di Crohn, e insieme ad altri risultati potrebbe aiuta-

re nell'ottenere marcatori migliori dell'azione delle terapie in uso sui target. Questo serve anche ad avere la certezza che le terapie lavorino a lungo termine per ripristinare il sistema immunitario.

I risultati preliminari dello studio ASTIC hanno mostrato che il tasso di remissione della malattia prolungato a 12 mesi non è stato significativamente più elevato nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali per i soggetti con malattia grave, refrattaria rispetto ai soggetti di controllo che avevano ricevuto la terapia convenzionale (8,7% vs 4,5%; $p=0.6$).

Un numero significativamente maggiore di pazienti nel gruppo di trattamento rispetto al gruppo di controllo, è stato in grado di interrompere la terapia immunosoppressiva per almeno gli ultimi 3 mesi del periodo di studio di 12 mesi (60,9% vs 22,7%; $p=0.01$).

Il numero di eventi avversi gravi è stato due volte superiore nel gruppo cellule staminali rispetto al gruppo di controllo, e un destinatario di trapianto è deceduto.

Per esplorare l'effetto del trattamento sul repertorio delle cellule T nella mucosa intestinale infiammata, il dr. Allez e i suoi colleghi hanno valutato i campioni di biopsie della mucosa ileale e/o del colon raccolti da 15 pazienti al basale, prima della mobilitazione delle cellule staminali, e di nuovo da 6 a 12 mesi dopo il trapianto.

Il team ha utilizzato la quantificazione dei cloni del recettore delle cellule T (TCR) per studiare il repertorio delle cellule T di ogni campione, e correlare i risultati con esiti clinici ad 1 anno e le risposte endoscopiche, globali e per segmento.

I cloni TCR sono stati monitorati e sono state confrontate le somiglianze prima e dopo il trapianto utilizzando l'indice Morisita-Horn, che è una misura della diversità biologica.

L'alta produttività del sequenziamento genetico è stata utilizzata per identificare espansioni monoclonali nel vano cellule T nella mucosa di pazienti al basale.



I ricercatori hanno scoperto che i cloni espansi rappresentano dal 5% al 30% del repertorio totale, suggerendo una risposta immunitaria iperattiva. In un campione bioptico ileale da un paziente, per esempio, sono stati identificati 7300 sequenze TCR, di cui 4498 erano uniche.

Al basale, il punteggio endoscopico Simple per la malattia di Crohn (SES-CD) per questo paziente era 24, che indica un alto grado di coinvolgimento della mucosa nel Crohn. Un anno dopo il trapianto, il suo punteggio era sceso a 7, indicando una significativa guarigione della mucosa, che è stata associata al ripristino del repertorio delle cellule T.

In generale, circa il 20% di specifiche sequenze TCR visualizzate al basale persisteva dopo il trapianto, ma l'indice Morisita-Horn basso, a 0,17, indica "un profondo azzeramento del repertorio TCR."

Questi risultati dimostrano che nella mucosa ileale e/o colica infiammata di pazienti con malattia di Crohn refrattari sono presenti "espansioni clonali" e il trapianto di cellule staminali autologhe induce un ripristino significativo delle T-cell nella mucosa.

"Questi risultati non supportano l'uso diffuso di trapianto di cellule staminali ematopoietiche autologhe nei pazienti con malattia di Crohn refrattaria," hanno sottolineato i ricercatori nel loro rapporto dei risultati preliminari pubblicato su JAMA (JAMA 2015; 314: 2524-2534.).

L'analisi di tutta la coorte ASTIC, che sarà probabilmente pubblicato entro la fine dell'anno, dimostra che il trattamento con cellule staminali è associato a miglioramenti significativi nell'attività clinica della malattia, nella qualità della vita e nell'attività della malattia endoscopica.

Bibliografia

OP004 Le Bourhis L. et al. Resetting of the mucosal T cell repertoire after hematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn's disease.

STUDI DALLA REAL LIFE

- Dalla vita reale conferme per il trattamento a lungo termine con ustekinumab 58
- BOX - Come predire la risposta al vedolizumab nei pazienti con colite ulcerosa? Ce lo dicono i dati dell' US VICTORY consortium 60
- Nuovi dati confermano l'efficacia di golimumab, anche nella vita reale 62
- Colite ulcerosa: adalimumab efficace contro le manifestazioni extra-intestinali nella real life; aumentare la dose strategia efficace per recuperare risposta e remissione 65
- BOX - Real life: vedolizumab mantiene la remissione della malattia, i dati dalla coorte tedesca 67
- BOX - Apparato respiratorio, ridotte infezioni da vedolizumab 69
- Biosimilare di infliximab, sicurezza ed efficacia dimostrati da studio italiano 71



DALLA VITA REALE CONFERME PER IL TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE CON USTEKINUMAB

Al Congresso ECCO è stata presentata la prima esperienza di vita reale di lungo termine con ustekinumab per il trattamento di pazienti con malattia di Crohn.

Pauline Wils della Università di Lille, in Francia, ha presentato i dati di uno studio multicentrico osservazionale retrospettivo, condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di ustekinumab somministrato sottocute e identificare i fattori predittivi della sopravvivenza senza fallimento della terapia in pazienti con malattia di Crohn refrattari agli anti TNF.

Nello studio, più del 50% dei pazienti arruolati ha mantenuto la terapia durante i due anni di follow up, senza perdita di risposta, intolleranza o ricorso alla chirurgia e con un buon profilo di sicurezza.

Lo studio, a cui hanno partecipato 20 centri appartenenti al consorzio GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives), ha analizzato tutti i pazienti con malattia di Crohn refrattari alla terapia con anti TNF, in trattamento con ustekinumab sottocute nel periodo compreso tra marzo 2011 e dicembre 2014.

L'outcome principale dello studio era l'assenza di fallimento della terapia, dove il fallimento era inteso come interruzione del trattamento a causa di perdita di risposta, intolleranza o necessità di ricorso alla chirurgia. Lo studio ha anche valutato i fattori

predittivi di fallimento della terapia a due anni e la sicurezza del trattamento.

In totale, fino a dicembre 2014, 122 pazienti con malattia di Crohn hanno ricevuto la terapia di induzione con ustekinumab sottocute. Di questi, 88 hanno risposto al trattamento durante il primo anno di terapia e sono stati seguiti fino a novembre 2016. Di questi soggetti (64 donne, età media pari a 32,5 anni, con una durata media della malattia pari a 11,8 anni), tutti avevano fallito la terapia precedente con almeno un anti TNF e due terzi erano stati sottoposti in precedenza a resezione intestinale. Al momento dell'introduzione di ustekinumab, 13 soggetti erano in terapia con farmaci immunosoppressori e 13 con steroidi.

Il tempo medio di trattamento con ustekinumab era pari a 2,2 anni. Il 78,4% dei pazienti non ha mostrato fallimento della terapia a 1 anno, il 65,8% a due anni e il 54,7% a tre anni. L'interruzione del trattamento per perdita di risposta è stato osservato nel 36% dei pazienti, l'interruzione per intolleranza nel 5%, per remissione nel 6% e per gravidanza in una paziente. Cinque pazienti sono stati sottoposti a resezione intestinale durante il follow up.

Nelle analisi univariate, la terapia concomitante con farmaci immunosoppressori al momento dell'introduzione di ustekinumab e il sesso femminile erano associati alla sopravvivenza senza fallimento del trattamento a due anni ($P=0,07$ e $P=0,05$, rispettivamente).

Nelle analisi multivariate, non è stato osservato alcun fattore predittivo di sopravvivenza senza fallimento della terapia.

Per quanto riguarda la sicurezza, il 24% dei pazienti arruolati ha presentato un evento avverso ed è stato osservato un caso di adenocarcinoma anale durante il follow up.

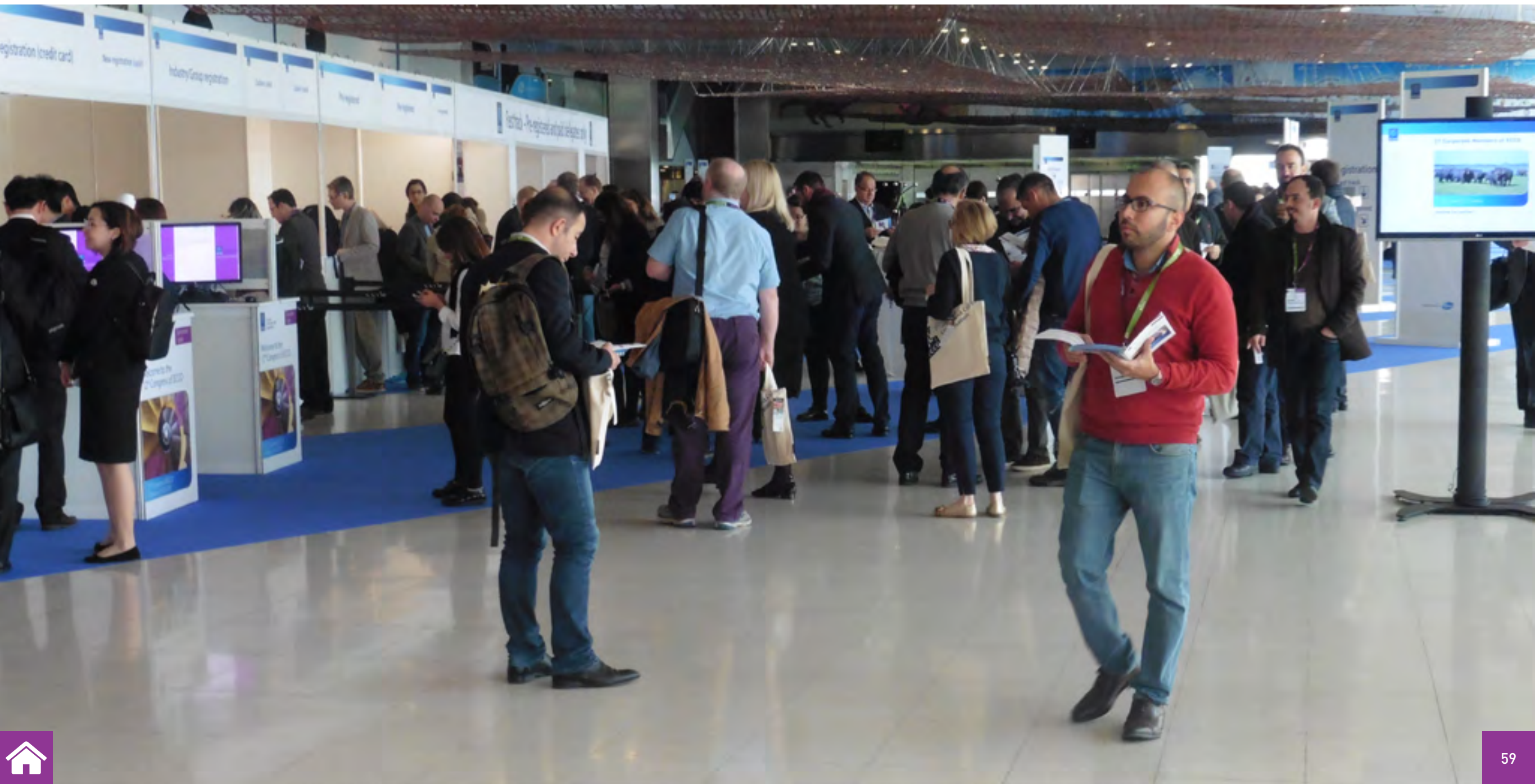
In conclusione, più del 50% pazienti ha mantenuto ustekinumab durante il follow up senza perdita di risposta, intolleranza o ri-

corso alla chirurgia, con un buon profilo di sicurezza. Nelle analisi multivariate non è stato osservato alcun fattore predittivo di sopravvivenza senza fallimento della terapia.

Elisa Spelta

Bibliografia

Long-term efficacy and safety of ustekinumab in refractory Crohn's Disease patients: A multicenter retrospective experience



Come predire la risposta al vedolizumab nei pazienti con colite ulcerosa? Ce lo dicono i dati dell' US VICTORY consortium

I pazienti naive al trattamento con anti-TNF rispondono meglio al vedolizumab, mentre nei soggetti che hanno già usato questi farmaci la risposta alla terapia di induzione è migliore in cui ha avuto meno trattamenti. È quanto evidenziato da un'analisi condotta dall'US VICTORY consortium.

Vedolizumab (VDZ) è ora ampiamente utilizzato per la colite ulcerosa moderatamente-gravemente attiva (UC), per tale motivo sarebbe di utilità clinica quantificare i risultati e identificare i predittori di risposta.

Per rispondere a questa necessità è stato condotto uno studio multicentrico di collaborazione in pazienti con UC. I pazienti che stavano iniziando il trattamento con VDZ sono stati riuniti da 9 siti accademici.

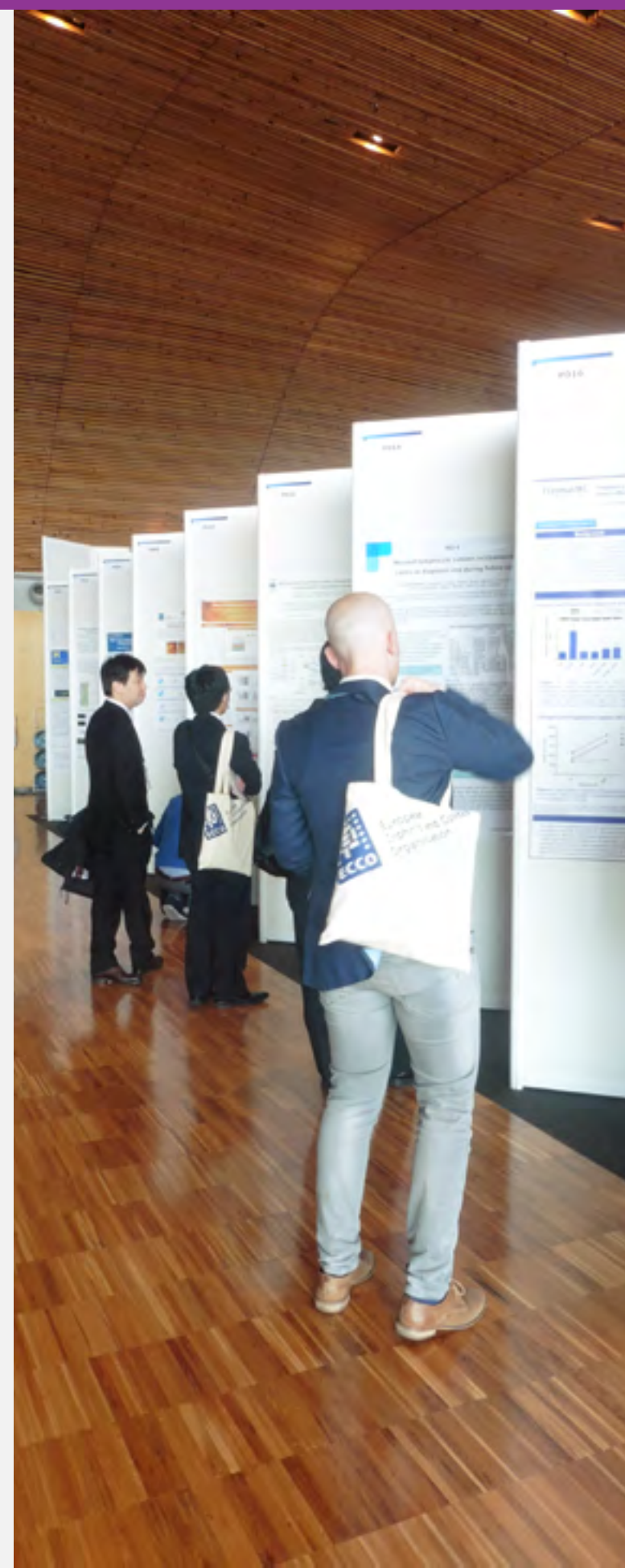
Le analisi hanno incluso pazienti con malattia attiva moderata-grave (sottopunteggio Mayo endoscopico pari a 2 o 3) entro 12 settimane prima di iniziare VDZ, e almeno un follow-up.

La risposta è stata, sulla base della valutazione globale del medico, clinicamente significativa quando c'era almeno il 50% di riduzione dell'attività dei sintomi, e la remissione era significativa quando si aveva la completa risoluzione di tutti i sintomi UC-correlati.

La guarigione della mucosa è stata definita come sotto-punteggio Mayo endoscopico pari a 0 o 1. La risposta all'induzione è stata valutata entro 4 settimane dal completamento della 3^o dose di VDZ.

Per quantificare i risultati del trattamento e identificare i predittori dei risultati sono stati utilizzati il tempo necessario al verificarsi di un determinato evento e l'analisi Cox di rischio proporzionale.

L'hazard ratio (HR) con intervalli di confidenza al 95% (CI) superiore a 1 indicava una maggiore probabilità per il raggiungimento del risultato.



L'analisi ha incluso 180 pazienti con UC (52% maschi; mediana follow-up, 9,4 mesi).

Al basale sono stati usati steroidi in concomitanza (n=69, 38%), oppure tiopurine (n=21, 12%), o entrambi steroidi e tiopurine (n=39, 22%). La risposta cumulativa, la remissione e i tassi di guarigione della mucosa a 6 e 12 mesi sono presentati in **Tabella 1**.

Tabella 1: Cumulative rates for Treatment Outcome at 6 and 13 Months								
	6 months				12 months			
	Entire Cohort	Prior TNF-antagonist			Entire Cohort	Prior TNF-antagonist		
		0 (n=53)	1 (n=85)	2+ (n=42)		0 (n=53)	1 (n=85)	2+ (n=42)
Clinical response	53%	67%	50%	41%	73%	77%	75%	64%
Steroid-free response	27%	26%	26%	31%	49%	54%	49%	43%
Clinical remission	37%	50%	33%	28%	51%	61%	51%	40%
Steroid-free remission	22%	22%	19%	28%	41%	52%	35%	41%
Mucosal healing (Mayo 0 or 1)	35%	30%	36%	39%	77%	70%	83%	58%
Mucosal healing (Mayo 0)	20%	21%	19%	22%	53%	56%	59%	33%

All' analisi multivariata, l'esposizione agli anti-TNF è stato associato prima con una riduzione della probabilità di ottenere una risposta clinica significativa (HR, 0,58; 95% CI, 0,39-0,86) e della remissione clinica (HR, 0,55; 95% CI, 0,35-0,88), ma non alla risposta libera da steroidi (HR, 0,72; 95% CI, 0,38-1,37), alla remissione libera da steroidi (HR, 0,63; 95% CI, 0,31-1,29), o alla guarigione della mucosa (HR, 1,00; 95% CI, 0,56-1,80).

Il raggiungimento di una risposta significativa all' induzione (HR 1,98, 95% CI 1,15-3,39) è stata associata con il raggiungimento della guarigione della mucosa.

In conclusione, una parte sostanziale dei pazienti con UC può ottenere la remissione clinica, la remissione libera da steroidi, e la guarigione della mucosa nel giro di 12 mesi nella pratica di routine. L'entità della risposta sembra essere più elevata nei pazienti naive agli anti-TNF-rispetto a quelli già trattati in precedenza e in questi ultimi dipende dal numero di antagonisti del TNF già utilizzati. La risposta alla terapia di induzione è stata associata alla successiva guarigione della mucosa in pazienti VDZ.

Biografia

DOP023 Dulai P. et al. Predictors of clinical and endoscopic response with vedolizumab for the treatment of moderatelyseverely active ulcerative colitis: results from the US VICTORY consortium

NUOVI DATI CONFERMANO L'EFFICACIA DI GOLIMUMAB, ANCHE NELLA VITA REALE

L'anticorpo monoclonale anti TNF α golimumab è uno dei farmaci biologici di cui si è più parlato al congresso ECCO.

Tra i numerosi dati presentati sul farmaco emerge uno studio multicentrico italiano che ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'anticorpo monoclonale nella vita reale, in 104 pazienti con colite ulcerosa provenienti da 14 centri del Sud Italia.

I partecipanti allo studio sono stati arruolati a partire da giugno 2015. L'età media dei soggetti arruolati era pari a 28,9 anni e la durata media della loro malattia era di 9,1 anni. Dei pazienti arruolati, 64 presentavano una pancolite, 36 una colite distale e 4 una proctite. All'arruolamento, Mayo score medio totale ed endoscopico, ESR, proteina C reattiva e calprotectina fecale erano rispettivamente pari a 8, 2, 25 e 1. L'87% dei pazienti non avevano mai fumato o erano ex fumatori e il 54% erano naive alla terapia con anti TNF α .

Le indicazioni per il trattamento con golimumab erano: la resistenza agli steroidi in 17 pazienti, la dipendenza agli steroidi in 64 pazienti, le manifestazioni extraintestinali in 7 pazienti e il fallimento degli anti TNF α in 16 pazienti. Il 19% dei partecipanti ha ricevuto una terapia concomitante con immunosoppressori.

Dopo tre mesi di terapia con golimumab, un totale di 48 pazienti (46%) ha risposto al farmaco (riduzione del Mayo score pari ad almeno 3 punti) e 37 di questi soggetti ha ottenuto la remissione clinica della malattia (Mayo score totale $\leq$ 2).

Dopo tre mesi di terapia è stata osservata una riduzione significativa del valore medio del Mayo score totale (5, $p < 0,0001$) del Mayo score endoscopico (1,5, $p < 0,0001$) e dei livelli di proteina C reattiva (0,5, $p < 0,01$).

Nelle analisi univariate per i fattori predittivi di risposta al trattamento (genere, durata della malattia, fumo, anti TNF precedenti e terapia combinata), solo i pazienti naive agli anti TNF α erano associati a migliori outcome ($P = 0,01$).

Per quanto riguarda la sicurezza, sono stati osservati 7 eventi avversi (non severi) in totale. Sei pazienti che non avevano risposto al farmaco sono stati sottoposti a colectomia. Tutti questi soggetti erano refrattari alla terapia con altri anti TNF α .

Questo studio dimostra che golimumab è efficace e sicuro nell'induzione della risposta in pazienti con colite ulcerosa nella pratica clinica.

Un altro studio italiano condotto da un team di esperti dell'Azienda ospedaliero universitaria Careggi di Firenze ha valutato l'efficacia e il profilo di tollerabilità di golimumab in pazienti con colite ulcerosa nella forma moderata-severa, naive e pretrattati con farmaci biologici.

Lo studio ha arruolato i pazienti afferenti al centro di Firenze tra marzo 2015 e novembre 2016. In totale sono stati analizzati 27 soggetti, 11 naive alla terapia con anti TNF α e 16 che avevano già fallito il trattamento con infliximab, adalimumab o entrambi.

I partecipanti hanno ricevuto 200 mg sottocute di golimumab alla settimana 0, 100 mg alla settimana 2 e 50 o 100 mg ogni 4 settimane in base al peso corporeo.

Gli outcome principali dello studio erano la risposta clinica e il tasso di eventi avversi.

La durata media della terapia con golimumab era pari a 3 mesi in entrambi i gruppi di pazienti.

Nel 27% dei pazienti naive e nel 25% dei pazienti pretrattati sono stati osservati eventi avversi, la maggior parte dei quali erano infezioni alla pelle o di tipo genito-urinario. Sono stati osservati due casi di carcinoma a cellule basali.

Il tasso generale di remissione della malattia era pari al 45% nei soggetti naive e al 25% nei soggetti pretrattati.

La principale causa di interruzione della terapia con il farmaco era la mancanza o la perdita di risposta. Tre dei pazienti che non avevano risposto alla terapia sono stati sottoposti a colectomia.

In conclusione, nello studio, la remissione clinica è stata ottenuta in circa la metà dei pazienti naive, ma solo in circa un quarto dei pazienti pretrattati, con un tasso simile di eventi avversi. Anche se i dati devono ancora essere confermati, lo studio dimostra che la terapia con golimumab sembra portare a un miglior controllo della malattia nei pazienti naive alla terapia con biologici.

Golimumab è un anticorpo monoclonale approvato per il trattamento di pazienti con colite ulcerosa nella forma moderata severa della malattia. Ad oggi non esistono trial clinici formali condotti per valutare il farmaco nella malattia di Crohn.



European
Crohn's and Colitis
Organisation



All'ECCO è stato però presentato uno studio condotto da un team di esperti dell'Università di Toronto che ha valutato l'efficacia di golimumab in pazienti con malattia di Crohn refrattaria alla terapia con anti TNF.

Si tratta di uno studio retrospettivo osservazionale che ha valutato i pazienti trattati presso un singolo centro per la cura delle IBD tra marzo 2010 e settembre 2016.

La risposta clinica, l'outcome principale dello studio, è stata definita come una riduzione dei sintomi e dei marker biologici della malattia, senza il ricorso alla chirurgia o all'introduzione di farmaci immunomodulatori.

Lo studio ha incluso 45 pazienti con un follow up medio pari a 22 mesi dopo l'inizio della terapia con golimumab.

Il regime di induzione era spesso più elevato rispetto al protocollo standard, con una dose cumulativa (settimana 0 e 2) uguale o superiore a 400 mg e 600 mg rispettivamente nel 75% e nel 21% dei pazienti. Tutti i partecipanti avevano fallito almeno due terapie con anti TNF. Nel 64% dei pazienti il fallimento agli anti TNF era associato a perdita di risposta e nel 23% era dovuto a eventi avversi.

Il 71% dei partecipanti ha ottenuto una risposta clinica a 6 mesi. La percentuale di mantenimento della risposta per 12 e 36 settimane dopo l'inizio della terapia con golimumab era rispettivamente pari al 79% e al 65%. Il 73% dei partecipanti ha ottenuto miglioramenti endoscopici e il 47% miglioramenti mucosali a 1 anno.

Lo studio dimostra l'efficacia di golimumab in pazienti con malattia di Crohn refrattari ad almeno due terapie con anti TNF e la maggioranza dei pazienti ha mantenuto la risposta iniziale fino a 3 anni. Come spiegano gli autori, per confermare questi risultati e per stabilire la dose ottimale del farmaco dovranno essere condotti trial clinici formali randomizzati e controllati.

Elisa Spelta

Bibliografia

F. Bossa et al., Efficacy and safety of golimumab in ulcerative colitis. Preliminary data from a multicenter Italian study Abstract P621 ECCO 2017-03-09

T. Greener et al., The unfinished symphony: golimumab is efficient in patients with refractory Crohn's disease. Abstract P615 ECCO2017

B. Orlandini et al., Prospective evaluation of clinical efficacy and safety of golimumab in biologic experienced and naïve patients with moderate to severe ulcerative colitis: experience from a tertiary referral centre. Abstract P407 ECCO 2017

COLITE ULCEROSA: ADALIMUMAB EFFICACE CONTRO LE MANIFESTAZIONI EXTRA-INTESTINALI NELLA REAL LIFE; AUMENTARE LA DOSE STRATEGIA EFFICACE PER RECUPERARE RISPOSTA E REMISSIONE

Il trattamento con adalimumab è in grado di ridurre le manifestazioni extraintestinali nei pazienti con colite ulcerosa moderata-grave nella pratica clinica. Lo dimostrano i risultati dello studio multicentrico INSPIRADA, nel quale oltre il 60% dei pazienti ha mostrato una risoluzione di tali manifestazioni entro la settimana 26. Questo e altri risultati dello studio sono stati presentati a Barcellona in occasione dell'ultimo convegno della European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO).

Le manifestazioni extraintestinali sono comuni nei pazienti con colite ulcerosa e possono avere un impatto significativo sulla morbilità del paziente e la sua qualità della vita.

Nello studio INSPIRADA, gli autori hanno, quindi, valutato gli effetti di adalimumab su questo endpoint e su altri outcome clinici, sui costi delle cure, sulla soddisfazione per il trattamento e sulla produttività lavoro in un gruppo di 461 pazienti trattati secondo l'usuale pratica clinica.

Al basale, 88 pazienti (il 19,1%) avevano manifestazioni extraintestinali, la più comune delle quali è risultata l'artrite (presente in 84 pazienti su 88), mentre pioderma gangrenoso, eritema nodoso e uveite sono risultati decisamente meno frequenti. La percentuale complessiva di pazienti con una qualsiasi manife-

stazione extraintestinale è diminuita in modo significativo ($P < 0,001$) nel corso del tempo, scendendo al 13,2% dopo 2 settimane, 11,7% dopo 8 settimane e 10,8% dopo 26 settimane.

Inoltre, tra coloro che avevano manifestazioni extraintestinali al basale, la percentuale di coloro che hanno ottenuto una risoluzione di tali manifestazioni è aumentata nel tempo, passando dal 39,8% dopo 2 settimane al 52,3% dopo 8 e al 63,6% dopo 26.

“Che adalimumab possa essere un farmaco efficace nel trattare le manifestazioni di pazienti con IBD era già noto. In questa sottoanalisi dello studio INSPIRADA si è ottenuta una conferma post-marketing di questo dato e la percentuale complessiva di risposta è stata molto buona” ha commentato Ambrogio Orlando, dell'Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello di Palermo, uno dei centri partecipanti allo studio.

Un'altra analisi dei dati dello studio INSPIRADA, relativa a 129 pazienti, mostra che in coloro che hanno perso la risposta, aumentare la dose del farmaco è una strategia efficace per recuperare la risposta e la remissione.

È stato dimostrato che sebbene adalimumab sia efficace nell'indurre e mantenere la remissione clinica nei pazienti con colite

ulcerosa moderata-grave, alcuni pazienti possono perdere la risposta iniziale e potrebbero beneficiare di un aumento della dose. In quest'analisi dello studio, gli autori hanno valutato l'effetto di questa strategia su vari outcome.

I partecipanti erano trattati con adalimumab 160 mg alla prima somministrazione, 80 mg dopo 2 settimane e successivamente con 40 mg ogni 2 settimane fino alla settimana 26. Nei pazienti che alla settimana 8 o in seguito perdevano la risposta, i clinici potevano aumentare il dosaggio, passando a 40 mg ogni settimana.

Innanzitutto, alla settimana 26, il 64% di coloro in cui si era aumentato il dosaggio ha ottenuto un miglioramento dell'indice di risposta al trattamento (SCCAI), mentre nel 33% si è ottenuta addirittura la remissione.

“Quindi, l'ottimizzazione del trattamento con una dose escalation in coloro che non avevano risposto adeguatamente o avevano perso la risposta ha determinato un recupero importante sia della risposta sia delle remissione” ha osservato Orlando.

“Questo si è tradotto, ovviamente, anche in miglioramenti significativi rispetto al basale della produttività lavorativa, delle prestazioni nelle attività quotidiane, della qualità di vita e della soddisfazione per il trattamento” ha sottolineato il professore.

Fatto importante, il profilo di sicurezza del farmaco nel gruppo in cui si era incrementata la dose è risultato in linea con quello osservato nel gruppo in cui tale aumento non era stato necessario.

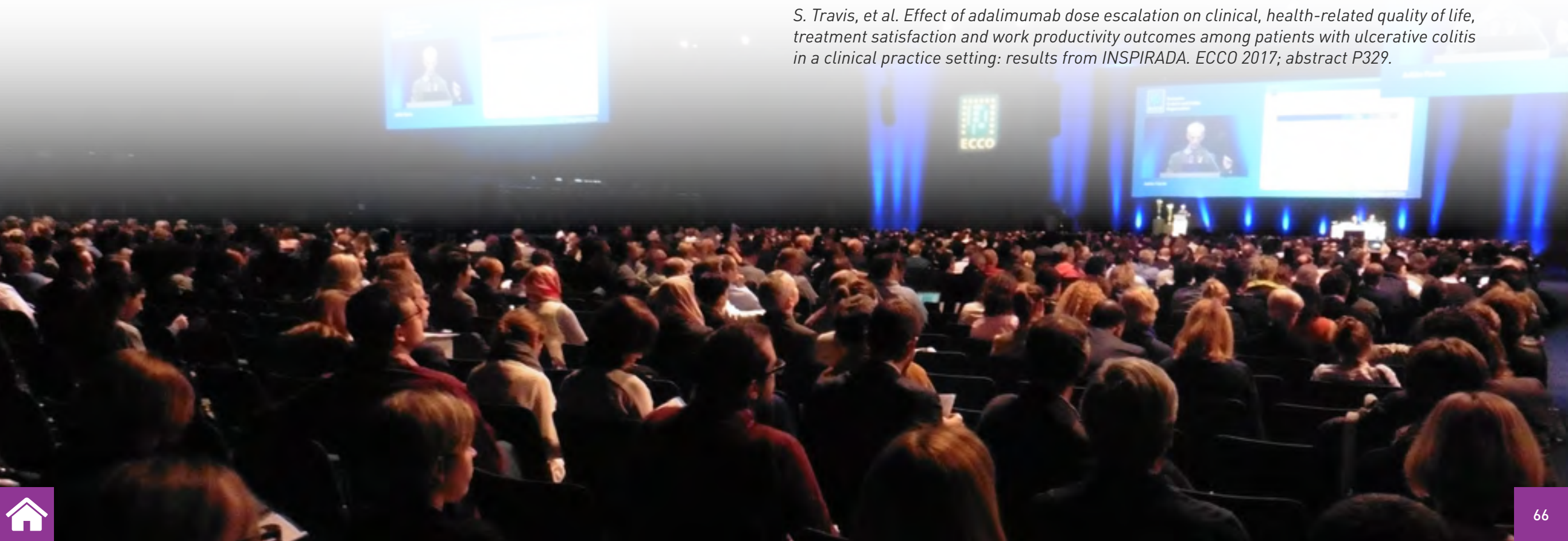
“Pertanto,” ha concluso Orlando “nei pazienti con colite ulcerosa che perdono la risposta, la dose escalation di adalimumab è un'opzione efficace per recuperare una buona percentuale di remissione e una percentuale ancora più elevata di pazienti che, dopo l'ottimizzazione, rispondono al farmaco”.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

S. Travis, et al. Effect of adalimumab on extraintestinal manifestations among patients with ulcerative colitis in a clinical practice setting: results from INSPIRADA. ECCO 2017; abstract DOP018.

S. Travis, et al. Effect of adalimumab dose escalation on clinical, health-related quality of life, treatment satisfaction and work productivity outcomes among patients with ulcerative colitis in a clinical practice setting: results from INSPIRADA. ECCO 2017; abstract P329.



Real life: vedolizumab mantiene la remissione della malattia, i dati dalla coorte tedesca

Pazienti con malattia di Crohn (CD) o colite ulcerosa (UC), naïve ai biologici, continuano per un tempo più lungo il trattamento con vedolizumab (VDZ) mostrando tassi di interruzione, switch ad altri farmaci e risposta simili ai pazienti trattati con anti-TNF. Lo studio sottolinea anche che i pazienti rispondono meglio al VDZ se non sono mai stati trattati con altri farmaci biologici anche se in tutti i casi vedolizumab ha mostrato di essere più efficace rispetto agli anti-TNF. È quanto emerge da un'analisi retrospettiva di una coorte tedesca.

I dati real life riguardanti la risposta di pazienti trattati con VDZ come prima/seconda linea di trattamento con biologico sono limitati.

In questo studio è stata valutata l'efficacia di VDZ in pazienti tedeschi in confronto al trattamento con anti-TNFα.

Impostazione dello studio

Si tratta di uno studio retrospettivo, una revisione di pazienti con CD e UC naïve ai biologici o che erano stati trattati con un solo anti-TNF in tredici centri gastroenterologici tedeschi e avevano iniziato il trattamento con VDZ o un anti-TNF (adalimumab, infliximab, golimumab) da luglio 2014 a ottobre 2015.

Sono state analizzate le caratteristiche dei pazienti e l'efficacia del trattamento con VDZ/anti-TNFα.

La risposta al trattamento a 12 mesi è stata definita come parziale, completa o malattia stabile oppure in assenza di documentazione, è stato considerato un cambiamento positivo dal basale nella valutazione dello stato generale medico e dei risultati endoscopici.

Nell'analisi sono stati inclusi 313 pazienti (47% VDZ, 53% anti-TNFα) da 13 siti; il 49% dei pazienti nel gruppo VDZ e il 62% nel gruppo anti-TNFα avevano CD.

Il 22.4% dei pazienti trattati con VDZ e il 65.7% di quelli che ricevevano anti-TNFα erano naïve ai biologici.

Il tempo medio di follow up è stato pari a 1.4 (0.4) anni. L'età media era di 41 (13.7) anni nel gruppo VDZ e 38.5 (12.6) per i pazienti trattati con anti-TNFα.

Nei pazienti naïve ai biologici, la media della durata del trattamento in anni era pari a 1.5 (0.1–1.9) considerando VDZ e 1.2 (0.3–2.1) per i pazienti in trattamento con anti-TNFα.

Risultati dell'analisi

Il 18.2% dei soggetti trattati con vedolizumab e il 18.3% di quelli con anti-TNF α hanno interrotto il trattamento soprattutto a causa della scarsa risposta o inadeguato controllo dei sintomi; il 9.1% dei pazienti nel gruppo VDZ e il 10.1% di quelli in anti-TNF α hanno cambiato biologico.

L'85.8% dei VDZ e l'81.3% dell'anti-TNF α con dati accettabili avevano documentazione fino a 12 mesi di trattamento.

Tra i pazienti trattati in precedenza con un biologico, il range medio di durata del trattamento era di 1.2 anni (0–2.1) per VDZ e 1.2 (0–2.2) per l'anti-TNF α .

Il 28.1% del gruppo VDZ e il 21.1% degli anti-TNF α hanno interrotto il trattamento per mancanza di risposta o non adeguato controllo dei sintomi; il 17.5% VDZ e il 12.3% dei pazienti in anti-TNF α hanno cambiato a un nuovo biologico.

L'80.4% dei pazienti in VDZ e il 66.7% di quelli in anti-TNF α avevano documentazione fino ai 12 mesi di trattamento.

Messaggio derivante dall'analisi

In conclusione, questa analisi retrospettiva tedesca sottolinea che i pazienti in trattamento con vedolizumab continuano la terapia per un tempo più lungo rispetto ai pazienti in trattamento con anti-TNF α ma hanno simili percentuali di interruzione, di cambio di terapia e di risposta al trattamento.

Un numero maggiore di pazienti trattati con VDZ interrompe il trattamento se ha subito un precedente trattamento con biologici o uno switch rispetto ai pazienti nel gruppo VDZ ma naive alla terapia con biologici.

In pazienti precedentemente esposti a biologici, la terapia con vedolizumab è collegata a una più alta percentuale di risposta rispetto agli anti-TNF α .

Bibliografia

DOP022.Ehehalt R. et al. Vedolizumab and anti-TNF α treatment effectiveness in patients with IBD treated in Germany: a retrospective chart review.



Apparato respiratorio, ridotte infezioni da vedolizumab

Infezioni del tratto respiratorio inferiore (LRTIs) sono infrequenti nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale (IBD) trattati con vedolizumab in un contesto del mondo reale. I dati derivano da una revisione dei dati sulla sicurezza, post marketing, effettuata dall'azienda Takeda che ha sviluppato tale farmaco.

È stato segnalato che l'incidenza annuale di polmonite è di 13.8/1000 pazienti affetti da IBD rispetto a 7.6/1000 nei soggetti sani (IRR 1,82; 95% CI: 1,75-1,88).

Quali sono le infezioni LRT più frequenti nei pazienti in trattamento con VDZ? E quanto sono frequenti?

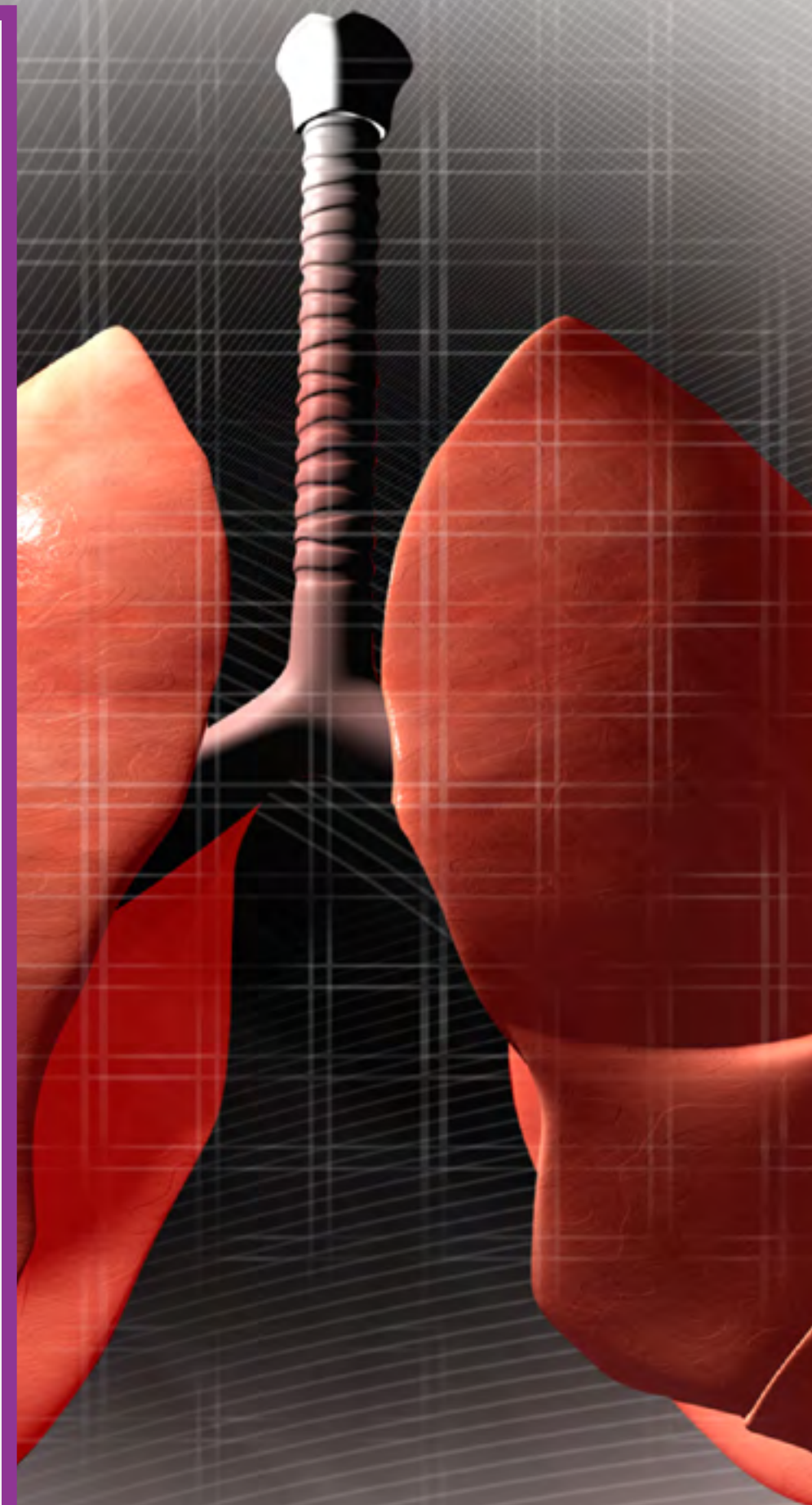
Per rispondere a queste domande l'azienda Takeda è effettuata una revisione dei dati di sicurezza nel periodo maggio 2014-maggio 2016 nel setting post-marketing.

L'esposizione a vedolizumab, stimata durante il periodo al quale si riferisce il rapporto sulla sicurezza, è stata di 46,978 pazienti-anno, come riferito durante il congresso ECCO dalla dr.ssa Fatima Bhayat, del Takeda Development Centre Europe di Londra.

Sebbene nei pazienti in trattamento con VDZ sono riscontrate infezioni del tratto respiratorio, la selettività intestinale di questa molecola può diminuire il rischio di infezioni rispetto alle terapie che producono immunosoppressione sistemica come gli anti-TNF-alfa.

In questo riesame della sicurezza, l' LRTI più frequente è stata la polmonite, che rischiava di essere un riflesso di bias di eventi più gravi rispetto agli eventi non-gravi nel post-marketing.

Tra i 106 pazienti con LRTI, sono stati osservati 34 casi gravi di polmonite e 20 casi non gravi, che equivale a circa 1 caso per 1.000 pazienti-anno di terapia.



Il trattamento con VDZ è proseguito dopo l'evento in oltre la metà dei casi di LRTI riportati, tra cui la polmonite.

La rinofaringite era l'infezione del tratto respiratorio superiore più frequentemente documentata, che è in linea con i risultati degli studi clinici effettuati su tale farmaco.

La dr.ssa Bhayat ha sottolineato che la nasofaringite è anche comunemente riportata con il trattamento a base di anti-TNF alfa e nella popolazione generale.

Non sono state identificate altre tipologie di infezioni del tratto respiratorio inferiore dall'esperienza post-marketing con VDZ.

Gli svantaggi potenziali dello studio sono quelli tipicamente associati con le segnalazione post-marketing, come ad esempio il carattere volontario della segnalazione, il livello incoerente di dettaglio per quanto riguarda la storia del paziente (compresa la chirurgia e il fumo), i tempi di primo accesso ai farmaci, e la conseguente difficoltà a stabilire una causalità di associazione tra farmaco ed evento.

Bibliografia

P668 Bhayat F. et al. *Post-Marketing Experience of Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease: Analysis of Pneumonia and Other Respiratory Tract Infections.*



BIOSIMILARE DI INFLIXIMAB, SICUREZZA ED EFFICACIA DIMOSTRATI DA STUDIO ITALIANO

Lo studio PROSIT-BIO, pubblicato di recente sulla rivista *Inflammatory Bowel Diseases*, ha registrato un elevato profilo di sicurezza ed efficacia sia nei soggetti nuovi al trattamento con un biologico, sia in quelli già esposti ad altri anticorpi monoclonali, dimostrando la sostanziale sovrapponibilità tra infliximab originator e il suo biosimilare.

Lo studio “real life”, condotto in condizioni di pratica clinica quotidiana, ha coinvolto 31 centri italiani e 547 pazienti (di cui 27 pediatrici) con colite ulcerosa e morbo di Crohn, ai quali è stato somministrato il biosimilare di infliximab.

Contenere la spesa pubblica, assicurando comunque ad ogni paziente le cure più efficaci, è una delle grandi sfide che la sanità pubblica oggi deve affrontare: una sfida che coinvolge anche le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), la cui incidenza e prevalenza nel mondo è aumentata di circa 20 volte negli ultimi 10 anni. Il ricorso ai farmaci biosimilari può rappresentare un’opzione “cost-effective”, in grado di contribuire alla sostenibilità del sistema sanitario senza rinunciare alla qualità delle terapie.

Le malattie infiammatorie intestinali sono patologie immuno-mediate con un decorso cronico o ricorrente, che alterna periodi di latenza a fasi di riacutizzazione, compromettendo gravemente la qualità di vita. Si calcola colpiscano 2,5-3 milioni di europei, di cui 200.000 in Italia, con un trend in continua crescita e un esordio in età giovanile, fra i 15 e i 30 anni. La terapia farmacologica ha l’obiettivo di indurre la remissione, evitando la ricomparsa dei sintomi e la progressione della malattia verso



Dott. Gionata Fiorino

Esperienza italiana sul biosimilare di infliximab, dallo studio PROSIT efficacia e sicurezza anche nel lungo periodo

 **GUARDA IL VIDEO**

complicanze che richiedono il ricorso alla chirurgia. Nonostante gli indubbi benefici sui pazienti, i medicinali biotech anti-TNF oggi vengono somministrati a non più di 12-15.000 italiani, anche a causa dei loro considerevoli costi: nel 2015 la spesa per il SSN ha superato i 115 milioni di euro.

“Negli ultimi 15 anni, la terapia delle MICI è stata rivoluzionata dall’entrata in prontuario dei farmaci biologici, anticorpi monoclonali che bloccano specifiche molecole responsabili dell’infiammazione intestinale”, dichiara Gionata Fiorino, gastroenterologo e medico ricercatore presso il Centro per la Ricerca e la Cura delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali di Humanitas. “Purtroppo queste terapie comportano costi elevati dovuti alla ricerca, allo sviluppo e alla produzione su larga scala. Scaduto il brevetto di infliximab, primo anticorpo monoclonale



introdotto per le MICI, EMA ha approvato CT-P13, il suo biosimilare: dal punto di vista farmacologico è equivalente all'originator ma, essendo prodotto da cellule viventi, ha una struttura molecolare che può variare leggermente, senza tuttavia alterare il profilo di efficacia, sicurezza ed immunogenicità”.

Un'ulteriore conferma della sovrapponibilità tra CT-P13 e l'originator emerge proprio dallo studio osservazionale multicentrico PROSIT-BIO, condotto tra il 2015 e il 2016 in 31 centri italiani di riferimento per le MICI. Sono stati reclutati 547 pazienti totali, dei quali 313 con malattia di Crohn e 234 con colite ulcerosa: 311 naïve ai farmaci biotech, 139 già esposti in precedenza alla terapia con anti-TNF (sospesa da oltre 6 mesi) e 97 sottoposti alla sostituzione di infliximab originator con il biosimilare (switch).

“Obiettivo principale dello studio – spiega Flavio Caprioli, ricercatore universitario in Gastroenterologia presso l'Università degli Studi di Milano e gastroenterologo presso la Fondazione IRCCS Ospedale Policlinico di Milano - era verificare la sicurezza del trattamento con CT-P13 nei malati di MICI. L'efficacia del farmaco, misurata attraverso la percentuale di pazienti con fallimento primario alla terapia, perdita di risposta o interruzione della cura, è stata valutata come obiettivo secondario.

I risultati hanno confermato la sicurezza di CT-P13 sia nei soggetti naïve che in quelli sottoposti allo switch elettivo a biosimilare: l'incidenza di effetti collaterali, principalmente reazioni infusionali e manifestazioni cutanee, è risultata comparabile (7,4% nei naïve e 12,4% nello switch) e simile a quanto riportato

in letteratura per l'originator. I dati hanno inoltre dimostrato che anche l'efficacia del biosimilare di infliximab è comparabile a quella del prodotto di riferimento: si è osservato un tasso di fallimento primario al farmaco del 10% nei pazienti naïve, dell'11% in quelli precedentemente esposti ad anti-TNF e in nessun soggetto sottoposto a switch.

Nel complesso - continua Caprioli - i risultati del PROSIT-BIO, ad oggi la coorte numericamente più rilevante di soggetti con MICI trattati con la molecola CT-P13, confermano l'elevata sicurezza ed efficacia del biosimilare sia nei pazienti naïve sia in quelli sottoposti a switch elettivo da infliximab originator, e sono del tutto comparabili con i dati esistenti in letteratura per il biologico di riferimento. Questi risultati, in associazione ad altri studi osservazionali e a studi randomizzati di switch pubblicati e in corso, come il NOR-SWITCH, potranno condurre a una sempre maggiore fiducia verso il trattamento con i biosimilari in pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche dell'intestino".

"Se all'inizio i clinici hanno avuto un atteggiamento cauto, interrogandosi sull'effettiva equivalenza tra biosimilare e originator - interviene Fiorino - questa percezione col tempo si è capovolta, quando CT-P13 è entrato nella pratica clinica e gli specialisti hanno cominciato a fare esperienza sul campo. I vari studi tuttora in corso o pubblicati di recente, come PROSIT-BIO, hanno avvalorato la totale equivalenza in termini di efficacia, sicurezza e immunogenicità, convincendo la comunità dei gastroenterologi.

Lo dimostrano le due web survey condotte da ECCO - European Crohn's Colitis Organisation, su medici esperti di MICI e prescrittori di terapia biologica: se, nel 2013, solo il 12,6% si sentiva molto o del tutto a proprio agio nell'utilizzo dei biosimilari e il 6% li riteneva intercambiabili con il farmaco di riferimento, nel 2015 le percentuali sono salite rispettivamente al 46,6% e al 44,4%. Nel 2016 anche ECCO ha aggiornato la propria posizione, in un nuovo Position Paper che elimina ogni timore residuo sull'uso dei biosimilari nelle MICI, sia per i pazienti naïve sia per chi è già in trattamento con originator, quando la loro bioequivalenza è garantita da EMA".

Bibliografia

Fiorino G. et al., "The PROSIT-BIO Cohort: A Prospective Observational Study of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Infliximab Biosimilar", *Inflamm Bowel Dis* 2017 Feb; 23(2):233-243.

Burisch J. et al., "The burden of inflammatory bowel disease in Europe", *Journal of Crohn's and Colitis* (2013) 7, 322-337.

OP005 Guidi L. et al. The PROSIT cohort of infliximab biosimilar in IBD: A prolonged follow-up on the efficacy and safety across Italy.

P679 Gompertz M. et al. Infliximab biosimilar CT-P13 in Inflammatory Bowel Disease patients that require intensification treatment

DOP062 Jørgensen K. K. et al. Biosimilar infliximab (CT-P13) is not inferior to originator infliximab: Explorative IBD subgroup-analyses in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis from the NOR-SWITCH trial.

REGISTRI

- Efficacia dei biologici nelle IBD nella real life: i risultati della Rete Sicilia 75
- Adalimumab: 4 studi ne confermano efficacia e sicurezza 77

EFFICACIA DEI BIOLOGICI NELLE IBD NELLA REAL LIFE: I RISULTATI DELLA RETE SICILIA

Per ottimizzare la gestione dei pazienti con malattie infiammatorie intestinali (IBD) è molto importante disporre di una rete che consenta di monitorare l'appropriatezza, i costi e gli outcome clinici dei farmaci biologici. Risponde a questi obiettivi la Rete Siciliana, una tra le casistiche più ampie di pazienti con IBD in terapia con biologici nella real life, di cui al congresso di Barcellona sono stati presentati i primi interessanti risultati di efficacia.

“La rete è formata da sei centri hub e 10 centri spoke” ha spiegato ai nostri microfoni il professor Ambrogio Orlando, dell'Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello di Palermo, che è il centro hub coordinatore. “Dal gennaio 2013, quando è stata istituita, al gennaio 2017, sono stati inseriti nel network 1578 pazienti, con 1151 casi incidenti, di cui 808 con malattia di Crohn, 335 con colite ulcerosa e 8 con colite non classificata” ha aggiunto Orlando.

Al congresso, Orlando e i colleghi hanno presentato i dati di efficacia a 12 e 52 settimane di trattamento, utilizzando come outcome la remissione e la risposta.

“Analizzando i dati, è emersa, innanzitutto, un'appropriatezza prescrittiva omogenea in tutti i centri della rete e questo è un fatto estremamente importante” ha sottolineato il professore.

Per quanto riguarda l'efficacia, nei pazienti con malattia di Crohn, adalimumab è risultato leggermente più efficace di infliximab e decisamente più efficace di vedolizumab in termini di successo terapeutico (remissione più risposta clinica) a 12 settimane (79,8% contro 71,8% e 47,2%; rispettivamente $P = 0,005$



Prof. Ambrogio Orlando

Biologici e biosimilari nella malattia di Crohn: dati di aderenza al trattamento e di efficacia dalla rete siciliana

 **GUARDA IL VIDEO**

e $P < 0,001$) e si è confermato più efficace di infliximab a 52 settimane (65,4% contro 56%).

“Questi risultati sono legati probabilmente al fatto che, da un lato, infliximab paga la sua maggiore immunogenicità, e quindi la maggiore necessità di sospendere il farmaco per la comparsa di eventi avversi, dall'altro, nella Rete Siciliana, adalimumab è l'anti-TNF più utilizzato nei pazienti naïve, e quindi in pazienti che forse hanno maggiori probabilità di rispondere alla terapia, essendo al primo trattamento” commenta Orlando.

“Se nel Crohn adalimumab è apparso superiore ad infliximab, nella colite ulcerosa accade esattamente il contrario. Infatti, sia a 12 sia a 52 settimane infliximab ha dato risultati migliori sia ad adalimumab sia a golimumab” ha proseguito lo specialista.

A 12 settimane la percentuale di successo terapeutico è risultata del 71,8% nel gruppo trattato con infliximab contro 62,7% in quello trattato con adalimumab e 56,6% in quello trattato con golimumab, mentre a 52 settimane le percentuali corrispondenti sono risultate del 58,2% con infliximab, 33,9% con adalimumab e 38,2% con adalimumab.

Di nuovo, questi risultati potrebbero essere influenzati dal fatto che nei pazienti con colite ulcerosa infliximab è l'anti-TNF preferito come farmaco di prima linea, e tale si è rivelato anche nella coorte siciliana.

Invece, nei pazienti con colite ulcerosa della Rete Siciliana non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa tra adalimumab e golimumab. Per quanto riguarda l'anti-integrina $\alpha4\beta7$ vedolizumab, al momento dell'analisi erano disponibili solo i dati a 12 settimane sia per il gruppo di pazienti con malattia di Crohn sia per quello con colite ulcerosa. "Il farmaco, tutto sommato, ha mostrato di difendersi bene, visto e considerato che i pazienti trattati con questo biologico sono tutti soggetti che non avevano

risposto a trattamenti con anti-TNF alfa" ha osservato Orlando. E se nel primo gruppo vedolizumab è apparso meno efficace di adalimumab, nel secondo si è dimostrato addirittura superiore agli altri tre biologici.

"Un altro risultato di rilievo emerso dalla nostra analisi è l'assenza di differenze significative di efficacia tra infliximab originatore e il suo biosimilare, sia nel Crohn sia nella colite ulcerosa" ha aggiunto lo specialista.

"Infine - dato estremamente importante, già messo in luce da alcune metanalisi network e altri studi, ma questa volta confermato in una casistica di oltre 1500 pazienti -, si è visto che i soggetti con outcome migliori, sia nel Crohn sia nella colite ulcerosa, sono quelli naïve ai biologici" ha concluso il professore.

Bibliografia

A. Orlando, et al. *The Sicilian network of biological therapy in inflammatory bowel disease: preliminary data on efficacy. ECCO 2017; abstract P412.*



ADALIMUMAB: 4 STUDI NE CONFERMANO EFFICACIA E SICUREZZA

L'anti-TNF adalimumab è un'opzione terapeutica di provata efficacia e ormai una realtà consolidata nel trattamento delle malattie infiammatorie intestinali. In quanto tale, è stato al centro di diverse comunicazioni al congresso della European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), a Barcellona.

Tra queste, vi è la presentazione dei risultati finali principali del registro post-marketing PYRAMID sulla sicurezza a lungo termine del farmaco in pazienti con malattia di Crohn da moderatamente a gravemente attiva, risultati che escludono un raddoppio del rischio di linfoma nei pazienti trattati con adalimumab.

Un altro lavoro interessante, tutto italiano, evidenzia che il farmaco ha un'efficacia promettente nell'indurre la remissione in pazienti affetti da colite ulcerosa anche nella vita reale, e anche in pazienti già trattati con infliximab.

Un'analisi dei dati aggregati di nove studi clinici su pazienti con malattia di Chron mostra, invece, che la durata della malattia influisce sull'efficacia del trattamento con l'anti-TNF, risultata inferiore nei pazienti malati da più tempo.

Infine, sono stati oggetto di un poster i risultati dello studio multicentrico RAPIDA, che dimostrano come adalimumab migliori rapidamente la qualità di vita nei pazienti con malattia di Crohn, già al quarto giorno di trattamento.

Nessun raddoppio del rischio di linfoma nei pazienti con Crohn trattati con adalimumab

Obiettivo principale del registro PYRAMID era proprio escludere che i pazienti con malattia di Crohn trattati con adalimumab nella pratica clinica di routine siano esposti a un rischio doppio di sviluppare un linfoma rispetto a quello atteso di background.

Lo studio ha coinvolto in totale 5025 pazienti in trattamento con l'anti-TNF che sono stati seguiti per un massimo di 6 anni, con un'esposizione ad adalimumab pari a 16680,4 anni-paziente, registrando gli eventi avversi, gli eventi avversi gravi e gli eventi avversi che hanno costretto a interrompere il trattamento.

“Innanzitutto, durante il periodo di osservazione, che è un periodo lungo per un trattamento continuato con un biologico, il registro non ha evidenziato nuove problematiche di sicurezza rispetto a quanto già emerso negli studi clinici” ha detto ai nostri microfoni, Ambrogio Orlando, dell'Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello di Palermo, che è il centro coordinatore della Rete Siciliana sull'utilizzo dei farmaci biologici nei pazienti con IBD e ha contribuito al registro.

Complessivamente, 1853 pazienti (il 36,9%) hanno riferito 4129 eventi avversi gravi comparsi durante il trattamento (24,8/100 anni-persona) e in 556 si sono sviluppate 792 infezioni gravi durante il trattamento (4,7/100 anni-persona). L'unica infezione grave sviluppata durante il trattamento da oltre l'1% dei pazienti è stata l'ascenso perianale (0,7/100 anni-persona). Il tasso di infezioni gravi è risultato più alto nei pazienti che al basale

assumevano altri farmaci (corticosteroidi più adalimumab, immunomodulatori più adalimumab o una combinazione dei tre tipi di farmaci) in concomitanza con adalimumab rispetto a quelli trattati con l'anti-TNF in monoterapia (rispettivamente 6,4, 4,8 e 5,0 contro 4,2/100 anni-persona).

In totale, 116 pazienti hanno sviluppato 134 neoplasie durante il trattamento (0,8/100 anni-persona), di cui 10 linfomi, mentre non si sono registrati linfomi al di fuori del periodo di trattamento con adalimumab. L'incidenza del linfoma nel registro, aggiustata per il tempo di esposizione al farmaco, è risultata di 0,060/100 anni-persona. Inoltre - ed è questo il dato più rilevante dello studio - il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% è risultato pari a 0,102/100 anni-persona: al di sotto, quindi, del valore di 0,168/100 anni-persona, che è il doppio dell'incidenza attesa di 0,084/100 anni-persona.

“Pertanto, i risultati di questo registro, su una casistica numerosa, per un periodo di osservazione sufficientemente lungo, confermano che adalimumab ha un profilo di sicurezza buono anche nella real life e mostrano che un trattamento prolungato non porta alla comparsa di eventi avversi nuovi, che non si erano manifestati nel trial e anche in questo stesso registro quando il follow-up era più breve” ha concluso Orlando.

Efficacia confermata nella real life in Italia nei pazienti con colite ulcerosa

Oltre che nel trattamento della malattia di Crohn, adalimumab è utilizzato con successo anche nella colite ulcerosa. Uno studio italiano ne ha valutato efficacia e sicurezza nell'indurre la remissione e una risposta clinica in 57 pazienti ambulatoriali con colite ulcerosa trattati presso 12 centri del nostro Paese, per i quali erano disponibili almeno 12 settimane di follow-up.

Alla valutazione delle 8 settimane, 36 pazienti (il 63,2%) avevano raggiunto una risposta clinica e 22 la remissione clinica (il 38,6%), mentre dopo 12 settimane di follow-up si è ottenuta una risposta clinica in 35 pazienti (63,6%) e la remissione clinica in 21 (il 38,2%).

Da notare che non si sono registrati eventi avversi e nessun paziente ha dovuto sottoporsi alla colectomia durante le 12 settimane dello studio.

La ricerca conferma, dunque, che il farmaco è efficace anche nella real life nell'indurre la remissione nei pazienti con colite ulcerosa, sebbene - sottolineano gli autori - per convalidare il risultato occorrerebbero studi più ampi e con un follow-up più lungo.



European
Crohn's and Colitis
Organisation

Barcelona
Spain

Abstracts 2017



Look out for your voucher in your
congress bag!

ECCO Key USB Drive
- Contains all ECCO 2017 Abstracts
- Pick up at ECCO Booth

Scan and contact the ECCO Office
www.ecco-ibd.eu



Farmaco più efficace se il paziente è malato da poco tempo

Nei pazienti con malattia di Crohn attiva, un'analisi dei dati combinati di 9 studi clinici su adalimumab, che ha coinvolto in totale 2207 pazienti, mostra che gli individui malati da meno tempo hanno ottenuto un beneficio maggiore dal farmaco rispetto a quelli con una durata di malattia superiore, mentre la sicurezza complessiva del trattamento con l'anti-TNF è risultata paragonabile.

Per il loro studio, i ricercatori hanno suddiviso il loro campione in tre gruppi di durata della malattia: pazienti malati da meno di 2 anni, pazienti malati da 2-5 anni e pazienti malati da oltre 5 anni. Analizzando i dati, hanno trovato differenze significative fra i tre sottogruppi nelle percentuali di remissione clinica già dopo 4 settimane di terapia e tali differenze si sono mantenute fino alla valutazione delle 52 settimane. Infatti, la percentuale di remissione clinica è risultata del 40,4% nei pazienti malati da meno di 2 anni, 40,2% in quelli malati da 2-5 anni e 30,8% in quelli malati da oltre 5 anni, mentre le percentuali corrispondenti a 52 settimane sono risultate rispettivamente del 46,2%, 33,8% e 31,8%.

Miglioramento rapido della qualità di vita

Infine, uno studio multicentrico spagnolo su 80 pazienti, lo studio RAPIDA, evidenzia che adalimumab migliora rapidamente la qualità di vita nei pazienti con Crohn moderato-grave. La rapidità di risposta al trattamento in questi pazienti è un'area di grande interesse, vista l'importanza di conseguire il massimo beneficio nel minor tempo possibile, e lo studio RAPIDA, a detta degli autori, è stato il primo progettato specificamente per valutare precocemente l'effetto sulla qualità di vita nei pazienti con malattia di Crohn attiva trattati con questo anti-TNF.

Nello studio, prospettico, in aperto e a braccio singolo, i ricercatori hanno valutato la qualità di vita con i questionari validati EuroQol-5D (EQ-5D) e Inflammatory Bowel Disease Questionnaire a 36 item (IBDQ-36), somministrati al basale, il giorno 4 e dopo 1, 2, 4 e 12 settimane.

I punteggi dell'EQ-5D sono migliorati in modo significativo rispetto al basale in tutti i momenti di valutazione, con variazioni mediane di 0,05 punti il giorno 4 ($P < 0,01$), 0,05 punti la settimana 1 ($P < 0,001$), 0,11 punti la settimana 2 ($P < 0,001$), 0,10 punti la settimana 4 ($P < 0,001$) e 0,12 punti la settimana 12 ($P < 0,001$). Anche i punteggi complessivi dell'IBDQ-36 hanno mostrato variazioni significative rispetto al basale fin dalla prima valutazione e fino all'ultima, con miglioramenti mediani rispettivamente di 14, 18, 30, 42 e 32 punti ($P < 0,001$ in tutte le valutazioni).

Inoltre, l'11% dei pazienti ha ottenuto un ripristino del normale stato di salute (cioè un IBDQ-36 score > 209) già dopo 4 giorni e tale percentuale è aumentata fino al 31% dopo 12 settimane di terapia.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

G. D'Haens, et al. Long-term safety of adalimumab in patients with Crohn's Disease: Final data from PYRAMID registry. ECCO 2017; abstract P353.

A. Tursi, et al. Real-life prospective experience with adalimumab in inducing remission in Ulcerative Colitis in Italian primary Inflammatory Bowel Diseases centres. ECCO 2017; abstract P373.

R. Panaccione, et al. Adalimumab efficacy and safety by disease duration: analysis of pooled studies of Crohn's Disease.; ECCO 2017; abstract P381.

F. Casellas, et al. Early improvement in quality of life in patients with luminal Crohn's Disease treated with adalimumab. Data from RAPIDA trial. ECCO 2017; abstract P423.



ANTI-TNF IN PARTICOLATI CONDIZIONI FISIOLOGICHE E PATOLOGICHE

→ Gravidanza, bambini e anziani meglio continuare o interrompere il trattamento con anti-TNF?

81

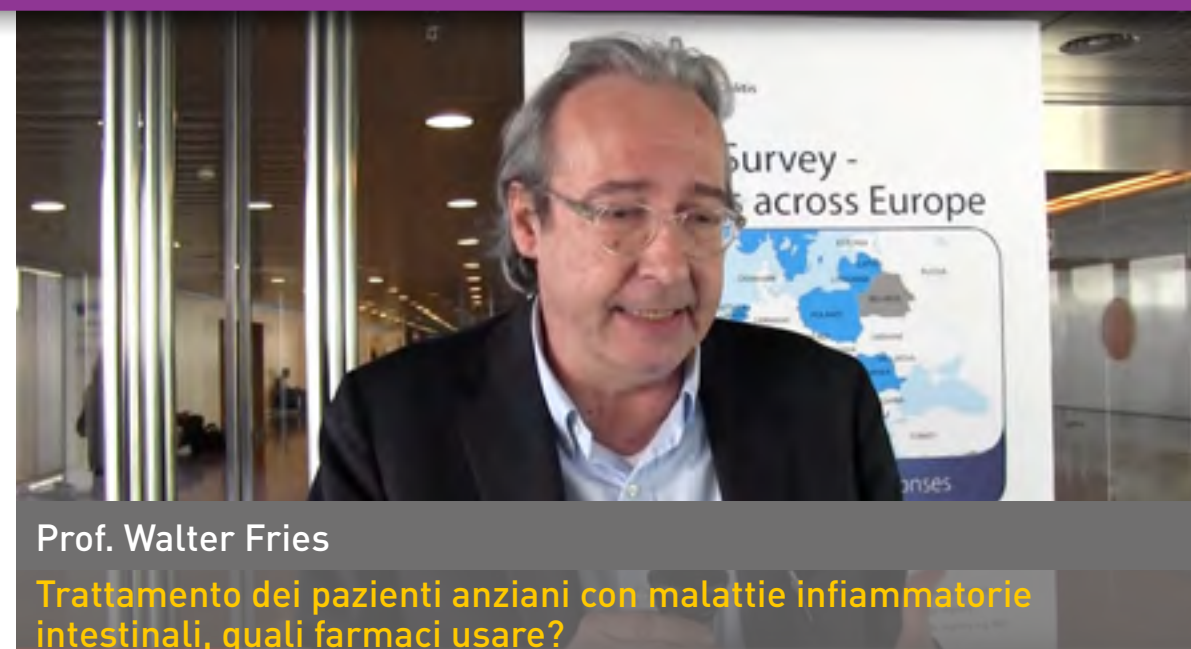
GRAVIDANZA, BAMBINI E ANZIANI MEGLIO CONTINUARE O INTERRUOMPERE IL TRATTAMENTO CON ANTI-TNF?

A differenza di quanto fino ad oggi pensato i farmaci anti-TNF possono essere utilizzati anche in categorie più sensibili come le donne in gravidanza, i bambini, gli anziani e anche i pazienti oncologici. Varie presentazioni orali e poster hanno sottolineato questi aspetti durante il congresso ECCO2017.

Partiamo dalla gravidanza, le linee guida ECCO sulla gravidanza offrono suggerimenti per quanto riguarda il trattamento con anti-TNF che si applicano a tutti i tipi di anti-TNF.

“Le linee guida ECCO, e in analogia anche quelle italiane del gruppo IG-IBD, suggeriscono il trattamento fino a che il farmaco non passa la placenta. Noi sappiamo che questi anticorpi per le loro dimensioni non sono capaci di passare la placenta fino al termine del secondo trimestre, nel terzo trimestre la decisione va presa caso per caso” ha sottolineato il dott. Marco Daperno, S.C. Gastroenterologia dell’Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino ai microfoni di Pharmastar.

Anche se le indicazioni della ECCO sono valide per tutti i farmaci, in uno studio prospettico di coorte dello University Medical Center, Gastroenterology and Hepatology, di Rotterdam gli autori hanno scoperto che donne che utilizzano adalimumab (ADA) hanno più bassi livelli di farmaco anti-TNF nel sangue del cordone ombelicale rispetto a donne che utilizzano infliximab (IFX).



GUARDA IL VIDEO

Lo studio presentato alla 12esima edizione del congresso ECCO ha, inoltre, evidenziato che continuare la terapia con adalimumab fino alla fine del secondo trimestre di gravidanza non porta ad accumuli del farmaco nel cordone ombelicale.

Nello studio se le pazienti erano in remissione 6 mesi prima del concepimento fino alla settimana gestazionale 20, l’anti-TNF veniva interrotto alla settimana 22-24.

Alla nascita, l’anti-TNF veniva misurato nel sangue del cordone e considerato a basso rischio per il neonato quando sotto di 3 mg/ml. Una regressione lineare multipla è stata eseguita per

determinare i predittori indipendenti del livello di anti-TNF nel cordone ombelicale.

Inoltre, è stato sviluppato un modello lineare per predire il livello di anti-TNF nel sangue del cordone ombelicale al momento della nascita.

I risultati hanno evidenziato una tendenza verso un maggior numero di recidive durante la gravidanza nel gruppo ADA rispetto a IFX, tuttavia, questa differenza non era statisticamente significativa.

Sono stati ottenuti 94 campioni di sangue del cordone (52 IFX, 42 ADA). Alla nascita, la mediana di anti-TNF nel sangue del cordone era significativamente più alta nei pazienti trattati con IFX (4,9 mg/ml [IQR 1,9-14,7]) rispetto agli utenti ADA (1,1 mg/ml [IQR 0,4-37,0]) ($p=0,0001$) e la mediana materna di anti-TNF era superiore nelle donne trattate con IFX (1,7 mg/ml [IQR 0,4-6,9]) rispetto all'ADA (0,6 mg/ml [IQR 0,3-3,6]) ($p=0,05$).

Il modello di regressione lineare multipla ha dimostrato che 2 variabili hanno avuto un'influenza significativa sul livello ematico di anti-TNF, ossia: il tipo di anti-TNF e il tempo di arresto della terapia durante la gestazione.

Nel modello finale, il tempo ottimale per interrompere l'anti-TNF, è stato 24,6 settimane per IFX e 36,8 settimane per ADA.

È, quindi, in gravidanza è possibile continuare la terapia con anti-TNF fino alla fine del secondo trimestre senza avere rilevanti livelli del farmaco nel sangue. Inoltre, altri due studi presentati alla ECCO, lo studio TEDDY e uno studio portoghese, hanno evidenziato che il trattamento con anti-TNF non è associato a un aumentato rischio di complicanze infettive nella mamma e nel neonato o a disturbi dello sviluppo dell'infanzia. Questi risultati



Dott. Marco Daperno

Anti-TNF nella malattia di Crohn, in quali situazioni fisiologiche e patologiche il trattamento va sospeso o interrotto?

GUARDA IL VIDEO

confermano che il controllo della malattia, sia prima che durante la gestazione, può essere più importante per la mamma e il bambino rispetto ai rischi connessi alla terapia somministrata.

“La mamma può riprendere il trattamento con anti-TNF dopo la gravidanza, durante l'allattamento, una piccolissima quota di anticorpo passa nel latte ma è privo di rischi per il lattante” ha precisato il dott. Daperno.

Uno studio su 43 centri americani ha precisato come l'adalimumab sia efficace e sicuro nella popolazione pediatrica e uno studio londinese ha evidenziato come anche i bambini trattati con infliximab abbiano una eccellente risposta clinica.

Nel caso del paziente anziano servono dati maggiori per valutare la sicurezza di questi farmaci. Da una revisione della letteratura olandese emerge che l'uso degli anti-TNF è associato in questi pazienti a aumento del rischio di infezioni quando combinati con gli steroidi.

“Le difficoltà nel trattare il paziente anziano riguardano soprattutto il problema delle malattie concomitanti e di trattamenti concomitanti con conseguente rischio di interazioni tra farmaci e rischio di infezioni legato alle comorbidità e a volte ai farmaci stessi” ha sottolineato il prof. Walter Fries Professore Aggregato e Ricercatore, Gastroenterologia Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Messina.

“Nei pazienti con diagnosi di cancro ma che sono in trattamento per una IBD aggressiva oggi si personalizza la scelta terapeutica ricorrendo ad anti-TNF e/o tiopurine basandosi sul rischio a priori del tipo di tumore. Ci sono dei tumori maggiormente aggressivi e a rischio di metastasi in cui bisogna evitare, per quanto possibile, di ricorrere a trattamenti immunosoppressivi. Potrebbero far eccezione le anti-integrine perché hanno un minor profilo di immunosoppressività.

In questo congresso abbiamo sentito relazioni che mostrano l'assenza di rischio di progressione oncologica collegata all'uso degli anti-TNF, bisogna stare attenti al rischio di propensity bias contenuto in questi studi” ha aggiunto il dott. Daperno.

In conclusione, i farmaci anti-TNF possono essere utilizzati sia in gravidanza fino alla fine del secondo trimestre, durante l'allattamento e anche nel bambino. Per quanto riguarda il paziente anziano è bene valutare le comorbidità e i farmaci assunti in contemporanea, mentre per i pazienti con concomitanti patologie oncologiche bisogna decidere caso per caso in base al tipo di tumore e all'aggressività dello stesso.

Emilia Vaccaro

Bibliografia

OP018 Kanis S. et al., *Optimal anti-TNF stop week during pregnancy depends on anti-TNF type.*

DOP016 Chaparro M. et al., *Long-term safety of in utero exposure to anti-tumor necrosis factor for the treatment of inflammatory bowel diseases: results from the multicenter European TEDDY study.*

P519 Bernardes C. et al., *Anti-tumour necrosis-alpha therapy during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease: safety in women and children.*

OP025 Steiner S. et al., *Evaluation of adalimumab effectiveness in anti-tumor necrosis factor-naïve pediatric patients with Crohn's disease in clinical practice.*

P591 Chadokufa S. et al., *Therapeutic drug monitoring in Paediatric inflammatory bowel disease on maintenance infliximab and adalimumab treatment improves clinical remission with a proactive approach.*

P336 Waars S. et al., *Safety of anti-TNF treatment in older IBD patients: a systematic review and meta-analysis.*





Il valore della ricerca.

Avere soluzioni terapeutiche innovative significa migliorare la vita delle persone dal punto vista umano, sociale ed economico. Ma non sarebbe possibile senza nuove e incoraggianti scoperte in ambito farmaceutico: per questo motivo Janssen sostiene la ricerca globale all'interno dei propri laboratori e collabora con le realtà accademiche, scientifiche, industriali, istituzionali.

Giorno dopo giorno, Janssen affronta sfide sempre più complesse nel campo della medicina, rimanendo al fianco dei pazienti in molte delle principali aree terapeutiche: neuroscienze, infettivologia e vaccini, immunologia, malattie cardiovascolari e metaboliche, oncologia ed ematologia. Al tempo stesso promuove la sostenibilità del sistema salute con modelli innovativi di accesso e programmi di formazione e informazione.

Il valore della ricerca è solo uno dei cardini sui cui si basa l'operato di Janssen in Italia: da 40 anni al servizio della ricerca per un mondo più sano.

Janssen. Più vita nella vita.

Janssen-Cilag SpA
www.janssen.com/italy

 @JanssenITA





Better Health, Brighter Future

C'è molto altro che possiamo fare per migliorare la vita delle persone. Guidati dalla passione nel realizzare questo obiettivo, noi di Takeda abbiamo reso disponibili farmaci innovativi sin dalla nostra nascita nel 1781.

Oggi affrontiamo ovunque nel mondo differenti questioni che riguardano la salute, dalla prevenzione all'attenzione verso la cura, ma la nostra ambizione rimane la stessa: trovare nuove soluzioni capaci di fare una positiva differenza e fornire farmaci migliori per aiutare quante più persone possibile, il prima possibile.

Con la nostra ampia esperienza e il nostro patrimonio di conoscenze, noi di Takeda saremo sempre impegnati a migliorare il futuro della salute.

PHARMASTAR

www.pharmastar.it

Registrazione al Tribunale di Milano

n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE

MedicalStar

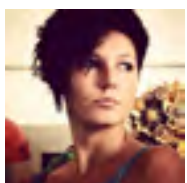
Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

info@medicalstar.it - www.medicalstar.it



DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano



PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan

www.franbe.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE ECCO 2017



Elisa Spelta



Alessandra Terzaghi



Emilia Vaccaro

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT