

Linee guida terapeutiche /12

# **Trattamento farmacologico della Colite Ulcerosa nell'adulto**

*con particolare riferimento  
ai farmaci biotecnologici*

A cura del Gruppo multidisciplinare sui Farmaci Biotecnologici  
in Gastroenterologia  
Regione Emilia-Romagna

Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare

## Gruppo di lavoro multidisciplinare in Gastroenterologia RER

### Gastroenterologi

Belluzzi A. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)  
Beltrami M. (Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia)  
Festi D. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)  
Rizzello F. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)  
Triossi O. (Azienda USL Romagna - Ospedale di Ravenna)  
Valpiani D. (Azienda USL Romagna - Ospedale di Forlì)  
Vincenzi F. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma)

### Farmacista

Tombari F. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)

### Associazione dei pazienti

Giuliani B. (Sezione A.M.I.C.I. Onlus Emilia Romagna)

### Metodologia e coordinamento

Fusconi M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)  
Marata A.M. (Servizio Assistenza Territoriale - Area Farmaco e Dispositivi Medici)  
Pasi E. (Servizio Assistenza Territoriale - Area Farmaco e Dispositivi Medici)

### Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare Regione Emilia Romagna

Baldassarri B. (Servizi Ospedalieri)

Linee guida terapeutiche n. 12 - 2017

© Regione Emilia-Romagna 2017  
Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico dell'Area Valutazione del Farmaco e Dispositivi Medici del Servizio Assistenza Territoriale.

#### Il presente documento va citato come:

Gruppo di lavoro multidisciplinare in gastroenterologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento farmacologico della Colite Ulcerosa nell'adulto, con particolare riferimento ai farmaci biotecnologici. Linee guida terapeutiche n. 12, 2017. *Assessorato Cura della persona, Salute e Welfare Regione Emilia Romagna.*

## Premessa

Scopo del presente documento è la definizione di criteri condivisi di uso appropriato dei farmaci biotecnologici (per semplicità definiti in seguito biologici) nel trattamento della Colite Ulcerosa (CU) sulla base delle migliori evidenze disponibili e del loro profilo beneficio-rischio.

Il presente documento non si occupa del trattamento della Colite Ulcerosa in età pediatrica adolescenziale.

Il gruppo di lavoro ha scelto un approccio per quesiti e risposte in forma di raccomandazioni d'uso o linee di indirizzo.

Le raccomandazioni sono state prodotte da un gruppo di lavoro multidisciplinare, composto da rappresentanti delle figure cliniche coinvolte nel percorso di cura della CU, delle persone affette da Colite Ulcerosa e da un farmacista e sono rivolte a tutti i professionisti sanitari della Regione Emilia Romagna che prescrivono farmaci per il trattamento della Colite Ulcerosa.

### ***I quesiti individuati dal Panel sono:***

---

<b>Quesito 1. Cosa si intende per Colite Ulcerosa (CU)? Quali criteri si utilizzano per la sua diagnosi</b>	<i>pag. 4</i>
<b>Quesito 2. Come definire il grado di attività di malattia nella CU ? Quali sono i fattori prognostici di gravità ?</b>	<i>pag. 8</i>
<b>Quesito 3. Quali sono gli obiettivi generali della strategia terapeutica ? Quali sono i trattamenti convenzionali nei vari scenari di malattia ? Come definire la risposta o la resistenza ad un trattamento, la steroido dipendenza e la riacutizzazione della malattia?</b>	<i>pag. 11</i>
<b>Quesito 4. Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici (anti-TNF alfa)? Esistono criteri di scelta tra i farmaci anti-TNF alfa disponibili ? Quali i dati di sicurezza dei farmaci anti-TNF alfa ?</b>	<i>pag. 20</i>
<b>Quesito 5. Quale è il posto in terapia di vedolizumab nella CU moderata-grave?</b>	<i>pag. 33</i>
<b>Quesito 6. Ci sono criteri per definire la durata del trattamento con un farmaco biologico in caso di risposta positiva ?</b>	<i>pag. 36</i>
<b>Quesito 7. Quale farmaco utilizzare se fallisce il primo biologico ?</b>	<i>pag. 38</i>
<b>Bibliografia</b>	<i>pag. 40</i>

---

## Quesito 1

### Cosa si intende per Colite Ulcerosa (CU)? Quali criteri si utilizzano per la sua diagnosi

#### DEFINIZIONE

Il Gruppo di Lavoro, dopo aver valutato le principali Linee guida ed i documenti di Consensus nazionali e internazionali, definisce la Colite Ulcerosa (CU) come una malattia infiammatoria cronica non granulomatosa che interessa la mucosa rettale e può estendersi, senza soluzione di continuo, fino a coinvolgere l'intero colon, con un decorso clinico caratterizzato da remissioni e riaccensioni. Colpisce senza preferenza entrambi i sessi, con un picco di incidenza tra i 15 ed i 20 anni, anche se può essere diagnosticata in qualsiasi fascia di età.

Poiché la sua estensione ne influenza significativamente la prognosi e la terapia, il GdL ha deciso di utilizzare la classificazione di Montreal che la suddivide in tre forme: proctite ulcerosa, CU sinistra ed CU estesa (vedi Tabella 1).

**La diagnosi viene formulata sulla base di elementi clinici** (diarrea mucoematica, dolore addominale, febbre), **di laboratorio** (VES, PCR, emoglobina, se possibile calprotectina fecale, ricerche microbiologiche per escludere altre cause - infezioni da salmonella, shigella, escherichia coli, campylobacter, giardia, clostridium difficile, yersinia e citomegalovirus), **strumentali** (endoscopici, radiologici) **ed istologici** (valutando almeno 2 biopsie per ognuno dei 5 segmenti intestinali esplorati endoscopicamente - ileo, colon destro, trasverso, discendente-sigma e retto). Il termine "*colite aspecifica*" è da riservare ai casi in cui il quadro generale e l'esame istologico sulle biopsie endoscopiche non permettono una definitiva distinzione tra CU ed malattia di Crohn. Il termine "*colite indeterminata*" è da utilizzare invece quando l'esame istologico del pezzo operatorio post colectomia non permette la definitiva distinzione tra le due malattie.

#### Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

La Colite Ulcerosa (CU) è la più comune forma di Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale (MICI). E' caratterizzata da diarrea mucoematica, urgenza all'evacuazione, dolore addominale causate da lesioni della mucosa intestinale (retto/colon). Nelle forme più gravi si associano inoltre sintomi sistemici come febbre, ipotensione, tachicardia e astenia da anemizzazione. La sua etiopatogenesi è in gran parte sconosciuta, dipendente dall'interazione di fattori genetici ed ambientali, e certamente immunomediata.

Non esistono studi epidemiologici nazionali su incidenza e prevalenza della RCU in Italia. L'incidenza può essere estrapolata da uno studio Europeo che coinvolgeva anche 6 centri italiani. In base a questo studio l'incidenza registrata era di 6,4/100000 abitanti (J Burisch 2014).

Non sono disponibili dati attendibili sulla prevalenza.

Alla diagnosi la maggior parte dei pazienti presenta una attività lieve-moderata mentre solo il 10% ha un esordio grave (Langholz E 1991). Il 70-80% dei pazienti esordisce con il coinvolgimento delle porzioni distali o sinistre del colon ed

il 25-50% presenta una successiva progressione prossimale di malattia, mentre il 20-30% esordisce con una pancolite (Langholz E 1996). Dal punto di vista clinico, nel periodo successivo, il 50% dei pazienti rimane in remissione clinica, il 32% ha un andamento cronico intermittente ed il restante 18% ha una attività cronica di malattia (Solberg IC 2009).

In letteratura sono presenti molte Linee-guida (LG) e Documenti di Consenso pubblicate dalle maggiori Società scientifiche nazionali e internazionali che ne definiscono i criteri diagnostici e le strategie terapeutiche.

**Il Gruppo di Lavoro (GdL)**, sulla base delle caratteristiche metodologiche dei singoli documenti (presenza di gruppo multidisciplinare, revisione sistematica della letteratura e di un grading delle raccomandazioni), ha individuato le seguenti LG:

- British Society of Gastroenterology (BSG) (Mowat C 2011);
- Clinica Practice Guidelines-Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group (Bitton A 2012) (Bressler B 2015);
- NICE Clinical Guidelines Ulcerative colitis: management (NICE CG166 2013);

- Clinical practice guidelines of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) (Biancone L 2017);
- e i seguenti documenti di Consensus:
- Società Italiana di Gastro-Enterologia (SIGE-IGBD) (Orlando A 2011);
  - European Crohn's and Colitis organization (ECCO) (Harbord M 2017) (Magro F 2017)
  - Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) (Gionchetti P 2017)

Tutti i documenti selezionati presentano una revisione sistematica della letteratura, una strategia di ricerca sui principali database (MEDLINE, EMBASE, Cinhal e The Cochrane Library), la definizione del livello delle evidenze ed il grading delle raccomandazioni ma solo alcuni (LG NICE e BSG) sono stati elaborati da un gruppo di lavoro multidisciplinare e soddisfano quindi tutti i requisiti necessari per essere considerati metodologicamente corretti.

Il documento europeo di Consensus ECCO esprime il parere degli specialisti coinvolti nella gestione del paziente con colite ulcerosa.

Dato che nella pratica clinica corrente i professionisti adottano prevalentemente le indicazioni della Consensus ECCO, il GdL ha ritenuto opportuno considerare anche tale documento.

Il GdL ha concordato di utilizzare le seguenti definizioni di malattia, peraltro largamente condivise nei documenti sopra citati.

La "**colite ulcerosa**" è una malattia infiammatoria cronica non granulomatosa che colpisce la mucosa rettale e può interessare, senza soluzione di continuo, anche porzioni di grosso intestino variabili da individuo ad individuo, con un decorso clinico caratterizzato da remissioni e riaccensioni. Colpisce senza preferenza entrambi i sessi, con un picco di incidenza tra i 15 ed i 20 anni, anche se può essere diagnosticata in qualsiasi fascia di età.

Il termine "*Colite indeterminata*" è utilizzato quando l'esame istologico del pezzo operatorio post colectomia non permette la definitiva distinzione tra CU e M. di Crohn. La percentuale di questi casi varia fra il 10 ed il 20% nelle diverse casistiche.

Il termine "*Colite aspecifica*" è da riservare ai casi in cui il quadro generale e l'esame istologico delle biopsie coliche non permettano una definitiva distinzione tra CU ed M. di Crohn. (Magro F. 2013).

La localizzazione della CU, definita come la massima estensione macroscopica rilevata alla colonscopia, è un elemento molto importante

nella gestione del paziente sia come fattore di rischio di colectomia nelle pancoliti, sia per la scelta della corretta formulazione farmaceutica dei vari farmaci.

La classificazione più utilizzata che considera l'estensione della malattia è quella di Montreal. Essa suddivide la CU in tre forme: proctite ulcerosa, CU sinistra ed CU estesa (*vedi tabella 1*).

**Tabella 1.** Classificazione di Montreal (Satsangi J 2006)

	Distribuzione	Sede anatomica
E1	proctite ulcerosa	interessamento del solo retto (l'infiammazione non si estende prossimalmente alla giuntura rettosigmoidea)
E2	CU sinistra	interessamento limitato alla porzione di colon distale alla flessura splenica
E3	CU estesa	interessamento che si estende prossimalmente alla flessura splenica. In questo tipo rientra anche la pancolite

Sono descritti rari casi di CU con risparmio del retto e di localizzazione isolata del cieco.

L'età di esordio della malattia sembra condizionare esiti a lungo termine diversi. Per questo motivo la Consensus ECCO suggerisce di stratificare i pazienti con CU in sottogruppi in base all'età di esordio:

- A1 pazienti con esordio prima dei 16 anni (questi pazienti, sembrerebbero avere una malattia con eziopatogenesi diversa ed un esordio più aggressivo);
- A2 pazienti con esordio tra i 16 ed i 40 anni;
- A3 pazienti con esordio dopo i 40 anni (che sembrerebbero avere un minor rischio di colectomia).

La presentazione clinica all'esordio può essere subdola con sintomi minimi che spesso portano ad un ritardo di diagnosi. Nel 10% circa, l'esordio è grave con diarrea muco-ematica, febbre, dolore addominale e sintomi sistemici che portano alla ospedalizzazione del paziente.

La diarrea muco-ematica, di varia intensità, ed il tenesmo sono i sintomi tipici della CU presenti nel 90% dei pazienti con l'eccezione della localizzazione rettale in cui le feci possono essere formate

Le manifestazioni extra-intestinali della CU sono frequenti sia all'esordio della malattia (10%) sia durante il suo decorso (fino al 25%). Tra queste le più comuni sono: le spondiloartriti (sia assiali, in particolare la spondilite anchilosante, che periferiche), le uveiti, l'eritema nodoso, il pioderma gangrenoso e la colangite sclerosante primaria.

Infine i pazienti con CU, in particolare se in fase attiva, presentano un aumentato rischio di malattia tromboembolica, sia arteriosa che venosa.

Per quanto riguarda la **diagnosi e la gestione della CU**, non esiste un "gold standard" ma ci si avvale della valutazione clinica, del laboratorio, di esami strumentali e dell'istologia.

Gli esami di laboratorio, sono utili con valenze diverse nelle varie fasi della malattia.

Gli indici di flogosi (leucocitosi, rialzo della PCR e della VES, anemia) valutano indirettamente l'attività di malattia e sono utili sia nella diagnosi che nel follow-up.

I test microbiologici permettono, sia all'esordio della malattia che in caso di recidiva grave, la diagnosi differenziale con le forme infettive.

L'enzimogramma epatico, i test di funzionalità renale e pancreatica consentono di identificare la presenza di manifestazioni extraintestinali o di eventi avversi da farmaci.

Quando possibile, in quanto non compresa nei LEA, è inoltre indicato eseguire il dosaggio della calprotectina fecale, come marcatore sensibile di infiammazione colica.

Il GdL non ritiene indicato eseguire routinariamente la ricerca degli anticorpi anti citoplasma dei granulociti neutrofili con pattern perinucleare (pANCA) e degli anticorpi anti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), anche se frequentemente positivi.

L'endoscopia è l'esame principale sia per la diagnosi che per la gestione della malattia in quanto in grado di identificare le lesioni, definendone l'estensione e permettendo l'esecuzione dei prelievi biotici per stabilire il grado di attività endoscopica, elemento rilevante nella scelta terapeutica.

In fase di diagnosi, nelle forme lievi e moderate, l'esame va esteso sino all'ileo terminale e completato da prelievi biotici multipli in tutti i segmenti esplorati. Le Linee-guida internazionali raccomandano almeno 2 biopsie per ognuno dei 5 segmenti esplorati (ileo, colon destro, trasverso, discendente-sigma, retto) (Magro F 2013).

Nelle forme gravi, l'esame deve essere limitato al retto ed al sigma distale, condotto senza preparazione e con minima insufflazione di aria. In questi casi, la tipologia delle lesioni mucosali e la loro evoluzione hanno valore prognostico ed il prelievo biotico del retto permette di identificare la presenza di eventuali inclusi cellulari da Citomegalovirus (Annese V 2013).

In alternativa in questi pazienti è indicato l'Rx diretto dell'addome che, pur non diagnostico, è in grado di mostrare la eventuale sovradistensione colica ed eventualmente anche la presenza di ulcere di parete.

Va sottolineato come non esista un unico aspetto endoscopico specifico di CU. I segni endoscopici tipici della CU sono la scomparsa del pattern vascolare, l'edema e l'iperemia della mucosa, la presenza di erosioni o ulcerazioni di varia estensione e profondità con facilità al sanguinamento. Le lesioni endoscopiche della mucosa sono caratterizzate da una localizzazione prossima al margine anale, con un chiaro limite di demarcazione con la mucosa sana, e si estendono senza soluzione di continuo. Questo quadro può essere influenzato da una eventuale precedente terapia.

#### L'esame istologico

Non esistono singoli aspetti istologici patognomonici di CU ma le LG concordano nell'identificarne alcuni utili per la diagnosi:

Le lesioni istologiche che indirizzano verso la diagnosi di CU sono:

- infiltrato infiammatorio continuo che non oltrepassa la sottomucosa
- la presenza di aggregati linfoidi
- l'aggressione ghiandolare con formazione di ascessi criptici
- la deplezione della mucina
- la distorsione e rarefazione ghiandolare
- la metaplasia delle cellule di Paneth (Magro 2013)

In generale i pazienti con Malattia infiammatoria Cronica Intestinale presentano inoltre un aumento del rischio di neoplasia coloretale (NCR) durante la loro vita: fattori indipendenti di rischio sono la estensione e la durata della malattia. Il rischio di neoplasia comincia a crescere dopo 7-8 aa dall'insorgenza dei sintomi e diventa massimo dopo 20 aa di malattia (Beaugerie L 2015).

In contrasto con una meta-analisi del 2001 (Eaden JA 2001) che indicava un rischio relativamente alto di cancro colon rettale su colite (fra 0,5 e 1% per anno) è stata segnalata nel corso degli anni successivi una progressiva riduzione del rischio di NCR. Una recente meta-analisi ha confermato questo trend positivo attribuendo questo dato al migliore controllo dell'infiammazione, all'utilizzo ottimale della colonscopia, al corretto "timing" della colecto-

mia e forse al possibile effetto chemio preventivo della mesalazina (Lutgens MW 2013).

Nonostante questa rassicurante **osservazione il GdL è concorde nel rimarcare** l'importanza della sorveglianza endoscopica dei pazienti con CU, in particolare in presenza dei seguenti fattori di rischio: giovane età d'insorgenza, durata di malattia, estensione di malattia, co-presenza di colangite sclerosante, familiarità per neoplasia coloretale (Van Assche G 2013).

Infine, la CU è associata ad un moderato maggior rischio di mortalità rispetto alla popolazione generale [hazard ratio (HR)=1,2, IC95% 1,22-1,28], anche se questo fenomeno si sta riducendo negli ultimi anni (Bewtra M 2013 e Jess T 2013).

## Quesito 2

### Come definire il grado di attività di malattia nella CU ? Quali sono i fattori prognostici di gravità?

#### DEFINIZIONE

Il GdL concorda nel ritenere essenziale la valutazione del grado di attività di malattia per la gestione clinica del paziente e la scelta della strategia terapeutica più appropriata. Gli strumenti proposti in letteratura sono molteplici e comprendono elementi sia clinici che laboratoristici che strumentali: nessuno di essi però è stato sottoposto ad un processo di validazione.

**Nelle forme di CU lievi o moderate** il GdL concorda nell'utilizzare il **punteggio di MAYO globale**, che considera quattro parametri, di cui 3 clinici (frequenza dell'evacuazioni, sanguinamento rettale, valutazione globale del medico) ed 1 endoscopico. Quando non viene eseguita l'endoscopia si può utilizzare anche il suo **subscore clinico**, costituito solo dai primi tre elementi.

**Nelle forme di CU gravi** nelle quali l'urgenza clinica e le condizioni del paziente non sempre consentono l'esecuzione dell'endoscopia il GdL concorda nell'utilizzare l'**indice di Truelove & Witts**, che si basa sulla valutazione solo di parametri clinici (numero di evacuazioni, frequenza cardiaca e temperatura corporea) e biochimici (emoglobina, VES, PCR).

**I fattori prognostici negativi** presenti all'esordio della CU che possono predisporre il paziente ad un maggior rischio di colectomia sono: la pancolite, la giovane età, la VES/PCR alta, la necessità di steroidi, il numero delle scariche quotidiane di diarrea, l'ospedalizzazione, il megacolon tossico.

**I fattori prognostici di riaccensione** della malattia sono: il n. di precedenti riaccensioni, la presenza di manifestazioni extra-intestinali, una dieta a basso contenuto di fibre, la giovane età alla diagnosi, la presenza di plasmocitosi nella biopsia rettale, lo stress.

La valutazione dell'attività della CU è essenziale per guidare il professionista nella gestione clinica del paziente, nella scelta della terapia appropriata e nella previsione a lungo termine degli esiti.

Le caratteristiche cliniche della CU non consentono però di identificare un unico strumento, sia esso clinico o laboratoristico o strumentale, per la valutazione della sua attività globale che quindi viene "misurata" con strumenti compositi.

Gli indici proposti in letteratura sono numerosi, contemplano elementi clinici, laboratoristici, strumentali, per lo più sono stati sviluppati nell'ambito di studi clinici con lo scopo di valutare l'efficacia dei farmaci impiegati nel trattamento di questa malattia e, in alcuni casi, di permetterne la loro approvazione da parte degli enti regolatori.

Va sottolineato come nessuno degli indici/punteggi descritti di seguito è stato ancora sottoposto ad un adeguato processo di validazione (D'Haens G 2007).

Essi possono essere raggruppati in:

#### Strumenti basati su valutazioni cliniche e biochimiche.

- **Indice di gravità di Truelove and Witts;**
- Indice di Powell-Tuck (noto anche come Indice di St.Mark's);
- Indice di Attività Clinica (noto anche come Indice di Rachmilewitz);
- Indice di Attività (noto anche come Indice Seo);
- Valutazione Globale del Medico (acronimo PGA da Physician Global Assessment);
- Indice di Lichtiger (noto anche come Indice di Severità Truelove and Witts Modificato);
- Valutazione Globale degli Sperimentatori;
- Indice Semplice di Attività Clinica della Colite;
- Miglioramento Basato su Punteggi su Singoli Sintomi;
- Punteggio Clinico della Colite Ulcerosa;

#### Strumenti basati sia su valutazioni clinico/biochimiche che endoscopiche.

- **Punteggio Mayo globale** comprensivo di un sub score clinico e di un sub score endoscopico;
- Indice di Sutherland (noto anche come indice di attività della rettocolite ulcerosa DAI—UCDAI)



### Strumenti basati sull'attività endoscopica.

- Valutazione Sigmoidoscopica di Truelove e Witts;
- Punteggio di Baron;
- Valutazione Sigmoidoscopica di Powell-Tuck;
- Indice Endoscopico (noto anche come Indice Endoscopico di Rachmilewitz);
- Indice Sigmoidoscopico;
- Punteggio Sigmoidoscopico del Grado di Infiammazione;
- **Sub score di Mayo;**
- Valutazione dell'Aspetto Mucoso di Sutherland;
- Punteggio di Baron Modificato.

**Il punteggio Mayo globale** considera quattro differenti parametri sia clinici che endoscopici (frequenza dell'evacuazioni, sanguinamento rettale, valutazione globale del medico comprensiva dei dati di laboratorio e quadro endoscopico); ognuno viene valutato con un punteggio da 0 a 3 sulla base di condizioni cliniche ed endoscopiche prestabilite (vedi Tabella 2).

**Tabella 2. Punteggio di Mayo** (Schroeder KW 1987).

Parametro	Valutazione clinica	Punti
<b>Subscore clinico</b>		
Frequenza evacuazioni	• normale per il paziente	0
	• 1-2 evacuazioni più della normalità	1
	• 3-4 evacuazioni più della normalità	2
	• >5 evacuazioni più della normalità	3
Sanguinamento rettale	• no sangue	0
	• tracce ematiche nelle feci in meno della metà delle evacuazioni	1
	• sangue evidente nelle feci nella maggior parte delle evacuazioni	2
	• evacuazione di solo sangue	3
Valutazione globale	• normale	0
	• malattia lieve	1
	• malattia moderata	2
	• malattia grave	3
<b>Subscore endoscopico</b>		
Quadro endoscopico	• normale o lesioni inattive	0
	• attività lieve (eritema, pattern vascolare diradato, friabilità lieve)	1
	• attività moderata (erosioni, eritema marcato, pattern vascolare non visibile, fragilità marcata)	2
	• attività grave (ulcere, sanguinamento spontaneo)	3

### Trasformazione dei punteggi Mayo in attività di malattia

	Subscore clinico (Lewis JD 2008)	Mayo totale (Dhanda AD 2012)
Remissione	0-1	0-2 (se nessun parametro >1)
Attività lieve	2-4	3-5
Attività moderata	5-7	6-10
Attività grave	>7	11-12

La somma dei singoli punteggi è rappresentata da un numero compreso fra 0 e 12 dove il valore più alto indica uno stato di malattia più grave.

**Il subscore clinico di Mayo** esclude la valutazione endoscopica e la somma dei punteggi è quindi compresa fra 0 e 9.

La distinzione fra CU in remissione, attività di malattia lieve, moderata o grave è definita da specifici valori sia per il punteggio Mayo globale sia per il suo subscore clinico. In tabella 2 vengono riportati i singoli item che compongono il punteggio Mayo e le relative tabelle di conversione per definire l'attività di malattia.

**L'indice di Truelove & Witts** valuta elementi clinici (n. di evacuazioni muco-ematiche, frequenza cardiaca e T° corporea) e laboratoristici (emoglobina, VES o PCR); non comprende né la valutazione globale del medico, né il quadro endoscopico. Questo strumento è stato introdotto negli anni '50 ed è ancora molto utilizzato poiché riproducibile e facile da applicare, in particolare in situazioni di urgenza nei pazienti nei quali l'esame endoscopico è controindicato o non è possibile. La tabella 3 riporta gli item valutati dall'indice di Truelove e Witts.

**Tabella 3. Indice di Truelove & Witts** (Truelove SC 1955)

	Lieve	Moderata* "tra lieve e grave"	Grave
N° di evacuazioni muco/ematiche nelle 24 h	< 4 + almeno 1 dei seguenti:	≥ 4	≥ 6 + uno dei seguenti:
Frequenza cardiaca	< 90 bpm	<=>	> 90 bpm
Temperatura	< 37,5°C	<=>	> 37,8°C
Emoglobina	> 11,5 g/dl	<=>	< 10,5 g/dl
VES oppure	< 20 mm/h	<=>	> 30 mm/h
PCR (Truelove modificato)	normale	<=>	> 30 mg/L

\* La forma di CU di grado di attività moderata è descritta da un n. di evacuazioni muco/ematiche nelle 24 h maggiore o uguale a 4, associata alla presenza di almeno uno dei parametri clinici e laboratoristici di valore compreso fra la forma lieve e la forma grave.

I principali documenti di consenso delle Società scientifiche europea ed italiana (ECCO e SIGE), pur definendo la remissione come la completa risoluzione dei sintomi e la guarigione della mucosa, riconoscono che nella pratica clinica la valutazione endoscopica non è sempre clinicamente necessaria.

In questi casi la remissione viene definita quando il paziente, senza terapia steroidea in atto, soddisfa tutti

i seguenti requisiti clinici:

- una frequenza di evacuazioni  $\leq 3$ /die,
- l'assenza di sangue nelle feci,
- l'assenza di tenesmo.

**Il GdL per definire il grado di attività di malattia** concorda nell'utilizzare :

- ♦ il punteggio di **MAYO** oppure l'indice di **Truelove & Witts**.

In particolare concorda sull'utilizzo del punteggio Mayo globale (valutazione laboratoristica ed endoscopica) per definire/confermare le forme di CU di grado lieve in assenza di un evidente quadro clinico di attività di malattia (es. stipsi paradossa in proctite), oppure in presenza di un quadro clinico prevalentemente extra-intestinale.

In considerazione del fatto che nella pratica clinica l'esecuzione di un esame endoscopico non è sempre necessario **il GdL**, in linea con quanto raccomandato dai documenti (LG e Consensus) precedentemente citati, decide di utilizzare le seguenti definizioni di remissione di malattia.

**Remissione clinica:**

- una frequenza di evacuazioni  $\leq 3$ /die, l'assenza di sangue nelle feci, l'assenza di tenesmo **e** nessuna terapia steroidea in atto.

**Remissione endoscopica:**

- un punteggio MAYO (subscore endoscopico) di 0-1. E' infatti documentato che solo un punteggio MAYO (subscore endoscopico) di 0 o 1 è predittivo di bassa frequenza di ospedalizzazione, minore necessità di steroidi e minore frequenza di colectomia.

Tali definizioni sono recepite anche da EMA (*European Medicines Agency*) per la conduzione degli studi clinici controllati sui nuovi farmaci per la colite ulcerosa (EMA draft 21 July 2016 1).

**Fattori prognostici**

Dall'analisi della letteratura si evince che i **fattori prognostici negativi** all'esordio della CU sono:

- \* la pancolite,
- \* la giovane età,
- \* la VES/PCR alta,
- \* la necessità di steroidi,
- \* il numero delle scariche quotidiane di diarrea,
- \* l'ospedalizzazione,
- \* il megacolon tossico,

in quanto predispongono il paziente ad un maggior rischio di colectomia (Solberg IC 2009, Hoie O 2007, Dias CC 2015).

**Fattori prognostici positivi** che riguardano sia la comparsa che la gravità della CU sono:

- sesso femminile,
- fumo attivo.

**Fattori prognostici di riaccensione** della malattia sono:

- n. di precedenti riaccensioni,
- presenza di manifestazioni extra-intestinali,
- dieta a basso contenuto di fibre,
- giovane età alla diagnosi,
- presenza di plasmocitosi nella biopsia rettale,
- stress.

Ad essi si associa quale fattore non legato all'attività di malattia l'uso di FANS che induce un incremento del rischio di riacutizzazione.

### Quesito 3

**Quali sono gli obiettivi generali della strategia terapeutica ?**  
**Quali sono i trattamenti convenzionali nei vari scenari di malattia ?**  
**Come definire la risposta o la resistenza/refrattarietà ad un trattamento, la steroide dipendenza e la riacutizzazione di malattia ?**

#### RACCOMANDAZIONE/DEFINIZIONE

Il GdL individua quali obiettivi della terapia: il controllo di segni e sintomi della malattia, il raggiungimento della remissione ed il suo mantenimento senza l'uso di steroidi al fine di rendere migliore la qualità di vita di ogni singolo paziente.

Premesso che la strategia terapeutica convenzionale si avvale di diverse classi di farmaci e si differenzia in base al localizzazione della malattia ed alla sua attività,

**il GdL raccomanda:**

- nell'**induzione della remissione** (sia all'esordio che durante una riaccensione):
  - ◆ nelle forme ad attività lieve-moderata con localizzazione sinistra (in successione):
    - ⇒ 5-ASA per via rettale ± 5-ASA per via orale
  - ◆ nelle forme ad attività lieve moderata con localizzazione estesa (in successione):
    - ⇒ 5-ASA per via orale ± 5-ASA per via rettale.Considerare la somministrazione di uno **steroidi per via rettale** se la risposta a 5-ASA per via rettale è insufficiente o il paziente è intollerante.
  - Considerare la somministrazione di uno **steroidi per via orale** se il paziente presenta risposta non sufficiente o è intollerante a 5-ASA o le condizioni cliniche suggeriscono la necessità di una pronta risposta.
  - ◆ nelle forme ad attività grave con qualsiasi localizzazione, se non è richiesto il ricovero:
    - ⇒ steroidi per via orale + 5-ASA orale ± 5-ASA rettale,
  - ◆ nelle forme ad attività grave con qualsiasi localizzazione e con ricovero:
    - ⇒ steroidi per via endovenosa + 5-ASA orale ± 5-ASA rettale; nel caso non ci sia risposta entro 3-7 giorni valutare una seconda linea di trattamento farmacologico (biologico o attivando la procedura off label nel caso si decida di utilizzare ciclosporina) oppure la chirurgia (*vedi quesito 4*).
- nel **mantenimento della remissione**:
  - ⇒ 5-ASA o salazopirina per via orale
  - ⇒ 5-ASA per via rettale e/o per via orale
  - ⇒ AZA o 6MP per via orale.L'uso prolungato (mediamente 2 anni) di AZA/6MP va considerato caso per caso, per la possibilità di un rapporto rischio/beneficio incerto o sfavorevole.

Il GdL è concorde nell'utilizzare le seguenti definizioni di **risposta ad un trattamento**:

- ◆ **risposta clinica**: riduzione del punteggio Mayo (sub score clinico)  $\geq 3$  punti o di almeno il 30% + una riduzione dell'item di sanguinamento  $\geq 1$  punto, oppure un valore assoluto di 0 o 1;
- ◆ **risposta endoscopica**: riduzione del punteggio Mayo (sub score endoscopico)  $\geq 1$  punto.

Definisce inoltre la **malattia** come:

- **refrattaria/resistente** quando la CU è cronicamente attiva nonostante l'uso del farmaco alla dose massima consentita per un adeguato periodo di tempo;
- **steroidi dipendente** quando non è possibile sospendere lo steroidi per via sistemica entro 3 mesi e/o è necessario intraprendere più di due cicli di terapia steroidea all'anno;
- **riacutizzata** quando ricompare un sanguinamento rettale (da solo od associato ad un aumento della frequenza di evacuazioni) durante una fase di remissione clinica (*vedi quesito 2*).

## Obiettivi generali della strategia terapeutica

Come per tutte le malattie complesse, anche per la CU è difficile declinare specificamente gli obiettivi del suo trattamento. In questo contesto inoltre, la terapia stessa differisce in base alla gravità del quadro, o al fatto che si stiano trattando pazienti in fase acuta o di riaccensione oppure si stia eseguendo una terapia di mantenimento della remissione.

A questo proposito, il gruppo di lavoro spagnolo sulle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali GETECCU (Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa), nell'elaborazione di una linea guida terapeutica sulla CU, ha seguito la metodologia GRADE e posto in votazione alcuni obiettivi del trattamento farmacologico, identificati per le diverse fasi della malattia, e definiti in ordine decrescente di importanza (Gomollon F 2013):

Fase di induzione di remissione nei pazienti con esordio/riaccensione di malattia grave:

- evitare la morte;
- ottenere la remissione clinica;
- evitare la colectomia,
- ottenere la risposta clinica;
- fornire una terapia sicura.

Fase di induzione di remissione nei pazienti con esordio/riaccensione di malattia lieve/moderata:

- ottenere la remissione clinica;
- fornire una terapia sicura.

Fase di mantenimento della remissione:

- ottenere evitare la riaccensione clinica;
- fornire una terapia sicura.

**Il GdL condivide i principi generali proposti dalle letterature analizzate**, ed in particolare riconosce come obiettivi primari:

- controllare segni e sintomi della malattia;
- ottenere la remissione clinica;
- mantenere la remissione in assenza di steroide;
- preservare e migliorare quanto più possibile la qualità della vita dei pazienti.

## Trattamento farmacologico convenzionale

Tutte le Linee-guida e documenti di Consenso raccomandano una strategia terapeutica locale e/o sistemica diversa in base alla fase di malattia (esordio, riacutizzazione o mantenimento della remissione), alla sua localizzazione/estensione (proctite, colite sinistra, pancolite), al suo grado di attività (lieve, moderato o grave) ed alla risposta ottenuta con la terapia utilizzata.

Le classi di farmaci considerate da questi documenti sono: aminosalicilati, corticosteroidi, tiopurine, inibitori della calcineurina ed alcuni tra i farmaci biologici (inibitori del TNF-alfa e inibitori delle integrine).

## AMINOSALICILATI ED ANALOGHI

L'Acido 5-Aminosalicilico (5-ASA o mesalazina) è il farmaco attivo che, agendo sulle cellule epiteliali della mucosa, induce una riduzione del rilascio di mediatori infiammatori (prostaglandine E2, trombossano e leucotrieni). Può essere somministrato per via rettale (tramite supposte, sospensioni, schiume o gel) o per via orale. In questo secondo caso può essere veicolato sul tessuto intestinale malato con varie preparazioni farmaceutiche:

- ◆ compresse gastroresistenti e capsule a rilascio modificato che disgregano il proprio rivestimento a pH >6 rilasciando 5-ASA nell'ileo terminale e nel colon;
- ◆ compresse a rilascio modificato formate da microgranuli di 5-ASA rivestiti di etilcellulosa che permettono un rilascio graduale del farmaco lungo tutto il tratto gastroenterico pH e tempo dipendente;
- ◆ compresse a rilascio prolungato dove 5-ASA è incorporato in un sistema multimatrice (idrofila e lipofila), pH dipendente, che ne rallenta il rilascio durante la progressione lungo il colon;
- ◆ compresse gastroresistenti o capsule di molecole carrier (contenenti sulfasalazina o balsalazide). La scissione enzimatica del legame con il carrier da parte dei batteri permette il rilascio di 5-ASA nel colon.

Nell'induzione della remissione la dose di 5-ASA abitualmente utilizzata per via orale è compresa tra 2,4 g e 4,8 g in mono o pluri somministrazione giornaliera. Quando utilizzato per via rettale in supposte la dose abituale è di 1 g/die; quando utilizzato in sospensione o schiuma rettale, la dose consigliata è compresa fra 1 e 4 g/die in mono somministrazione facendo particolare attenzione al volume della formulazione utilizzata che deve essere sufficiente a coprire tutta l'area affetta dalla malattia.

Nel mantenimento della remissione la minima dose efficace 5-ASA per via orale è di 1,2 g/die, da adattare in base all'andamento di malattia.

La terapia di mantenimento della remissione può essere effettuata anche con le formulazioni rettali scegliendo la minima dose efficace (2-3 supposte o clismi/settimana) in associazione o meno alla terapia orale.

## Induzione della remissione

### 5-ASA per via orale

Un revisione sistematica della Cochrane di 19 RCT su un totale di 2015 pazienti ha valutato l'efficacia di 5-ASA orale rispetto a placebo e sulfasalazina nell'induzione della remissione della malattia. 5-ASA ha dimostrato di essere superiore a placebo di circa il doppio [OR 0,40 IC95%

0,30 - 0,53] ma non significativamente più efficace di sulfasalazina [OR 0,83, IC95% 0,60 - 1,13] (Sutherland LR 2006).

Tali risultati sono stati recentemente confermati da un aggiornamento della stessa revisione che ha valutato 53 RCT su un totale di 8.548 pazienti. Questa revisione, inoltre, non ha mostrato differenza di efficacia e sicurezza fra le diverse formulazioni a base di 5-ASA valutate mentre il dosaggio di 4,8 g è risultato significativamente più efficace rispetto al dosaggio di 2,4 g, ma solo nei pazienti con attività di malattia di grado moderato (Wang Y 2016\_1).

La mesalazina orale inoltre presenta un buon profilo di tollerabilità, tanto da risultare tollerata anche nell'80% dei pazienti intolleranti a sulfasalazina. Non è necessario frazionarne la somministrazione, poiché è stato dimostrato che un'unica somministrazione giornaliera ha la stessa efficacia e profilo di sicurezza della somministrazione refratta e migliora l'aderenza del paziente alla terapia (Wang Y 2016\_1).

### **5-ASA per via rettale**

L'incremento della concentrazione colica di 5-ASA ottenuto con l'uso combinato della formulazione orale e topica determina una maggiore efficacia rispetto alla sola formulazione orale anche nelle forme di colite estesa (Marteau P 2005). Non ci sono studi sull'uso di questa terapia di combinazione nelle proctiti (Harbord M 2017)

In una revisione Cochrane (38 studi, prevalentemente RCT) la formulazione rettale di 5-ASA si è dimostrata più efficace del placebo [8 studi, OR 8,30, IC95% 4,28-16,12] e dei corticosteroidi per via rettale nell'indurre la remissione clinica nelle forme distali [6 RCT, Pooled OR 1,65, IC95% 1,11-2,45] ma non superiore al 5-ASA per via orale nell'indurre la risposta clinica (Marshall JK 2010).

### **Mantenimento della remissione**

#### **5-ASA per via orale**

Mesalazina ricopre un ruolo fondamentale anche nel mantenimento della remissione di malattia.

La più recente revisione Cochrane sull'argomento ha analizzato i risultati di 54 studi (di cui solo 7 in singolo cieco e 3 in aperto) su un totale di 8.928 pazienti e ha valutato l'efficacia di 5-ASA orale nei confronti del placebo e di sulfasalazina, 5-ASA in mono-somministrazione giornaliera rispetto alla pluri-somministrazione e le diverse dosi e formulazioni di 5-ASA fra loro (Wang Y 2016\_2).

Gli autori della revisione concludono nell'affermare che rispetto al mantenimento della remissione clinica ed endoscopica:

- 5-ASA è significativamente superiore a place-

bo (7 studi, 1.298 paz. [RR 0,69, IC95% 0,62 -0,77];

- sulfasalazina è significativamente superiore a 5-ASA (12 studi, 1655 paz, [RR1,14, IC95% 1,03-1,27];
- non si è osservata nessuna differenza rispetto ad efficacia ed aderenza alla terapia utilizzando 5-ASA in un'unica somministrazione giornaliera o in somministrazione refratta e rispetto alle diverse formulazioni di 5-ASA disponibili;
- i pazienti con CU più estesa e con riacutizzazioni più frequenti potrebbero beneficiare di dosi di mantenimento di 5-ASA più alte

In alcuni studi osservazionali la terapia di mantenimento con qualsiasi formulazione a base di 5-ASA è stata associata ad una riduzione del rischio di neoplasia coloretale (Eaden J, 2000) (Ullman T 2008).

L'effetto protettivo di una terapia di mantenimento con 5-ASA, nei confronti delle neoplasie coloretali è però ancora oggetto di dibattito, a causa di risultati di studi osservazionali e di revisioni di letteratura non del tutto coerenti fra loro (Eaden J 2000, Velayos FS 2005 e Nguyen GC 2012).

### **Sicurezza:**

Il 10-45% dei pazienti trattati con sulfasalazina presenta effetti collaterali spesso dose dipendenti (Ransford RAJ 2002). Tra essi i più frequenti sono nausea, epigastralgia, diarrea, mal di testa, nei maschi oligospermia. Molto più rare, anche se più pericolose, sono le reazioni idiosincrasiche, tra cui la malattia di Stevens-Johnson, la agranulocitosi, l'alveolite e la pancreatite.

5-ASA è meglio tollerato rispetto a sulfasalazina, con una prevalenza di intolleranza di circa il 15%. Le manifestazioni più frequenti sono cefalea, diarrea, nausea e rash cutaneo.

Tutti gli aminosalicilati sono gravati da un potenziale rischio di nefrotossicità (nefrite interstiziale e sindrome nefrosica), legata sia a meccanismi idiosincrasici che di tossicità diretta. Va sottolineato come, in uno studio di popolazione, l'aumento di tale rischio (OR 1,60, CI 1,14-2,26) risulti però correlato più alla attività di malattia che al tipo ed alla dose di 5-ASA (Muller AF 2005).

Vi è indicazione al monitoraggio della funzionalità renale per tutti i pazienti prima dell'inizio della terapia e periodicamente (almeno 2 volte l'anno) in corso di terapia con 5-ASA (RCP Farmadati 2017).

Le LG europee suggeriscono il controllo di creatinina ogni 3-6 mesi nel primo anno e successivamente con cadenza perlomeno annuale (Dignass A 2012).

## CORTICOSTEROIDI

I farmaci di questa classe utilizzati sia per via topica che per via sistemica sono:

- idrocortisone, beclometasone dipropionato (BDP), per via topica (schiuma, supposte e sospensione rettale);
- metilprednisolone, prednisone, beclometasone dipropionato (BDP), budesonide per via orale;
- idrocortisone emisuccinato, metilprednisolone emisuccinato per via iniettiva.

Le formulazioni orali a base di beclometasone dipropionato e budesonide sono veicolate sulla mucosa colica infiammata con preparazioni farmaceutiche gastroresistenti, hanno una elevata degradazione di 1° passaggio epatico e per questo hanno una bassa biodisponibilità sistemica:

- ◆ **beclometasone dipropionato** (BDP) è un pro-farmaco formulato in compresse a rilascio prolungato, che liberano il metabolita attivo nell'ileo terminale e nel colon destro entro 4-5 ore dalla assunzione. Il farmaco attivo ha un'alta affinità per i recettori dei glucocorticoidi e svolge la sua azione topica sulla mucosa
- ◆ **budesonide** è formulata in compresse a rilascio prolungato con struttura multimatrice (MMX) di polimeri idrofili e lipofili che rilasciano il farmaco ad una velocità controllata nell'intero colon.

Nella CU i corticosteroidi possono essere utilizzati nella fase di induzione di remissione, mentre sono controindicati in quella di mantenimento.

### Induzione della remissione

#### Steroidi per via orale

Una revisione con metanalisi di 5 RCT su 445 pazienti ha confermato la superiorità dei corticosteroidi orali rispetto al placebo nell'indurre remissione della CU (riduzione del rischio di fallimento della remissione RR=0,65; IC95% 0,45-0,93; NNT=3) (Ford AC 2011).

Uno studio dei primi anni '60 riporta che 40 mg/die per via orale di prednisolone per 2 settimane inducono la remissione nel 77% di 118 pazienti con CU lieve-moderata, contro il 48 % dei pazienti trattati con 8 g/die di sulfasalazina per via orale + steroide rettale (Truelove SC 1962).

Va segnalato che in questo studio degli anni sessanta il dosaggio di sulfasalazina è molto superiore a quello abitualmente utilizzato.

Corticosteroidi orali con una biodisponibilità sistemica bassa, come beclometasone dipropionato (BDP) o budesonide sembrano essere altrettanto efficaci e con un migliore profilo di tollerabilità rispetto alle formulazioni steroidee tradizionali.

Un recente RCT in doppio cieco ha valutato l'efficacia e la sicurezza di **BDP** 5 mg/die per 4 settimane a confronto con prednisone (40 mg/die) in 282 pazienti con CU attiva di grado lieve-moderato. BDP ha dimostrato di essere non inferiore a prednisone (margine -20%) nell'indurre la remissione di malattia (64,6% vs 66,2%, rispettivamente, IC95% da -13,00 a 9,88) con un trend favorevole ma non statisticamente significativo per un miglior profilo di sicurezza (Van Assche G 2015).

Inoltre, BDP si è anche dimostrato efficace quanto 5-ASA nell'indurre la remissione in 177 pazienti con CU sinistra o estesa ad attività lieve-moderata. In questi pazienti non è stata osservata interferenza con l'asse ipofisi-surrene (Campieri M 2003).

Infine una revisione Cochrane ha analizzato 6 RCT (n=1.808 pazienti) per valutare l'efficacia di **budesonide in formulazione multi matrice** o standard verso placebo (4 studi, n=1.393 pazienti) o verso altri trattamenti attivi (altri corticosteroidi e 5-ASA) nell'induzione di remissione (Sherlock ME 2015).

Gli autori concludono che:

- evidenze di qualità moderata supportano l'utilizzo di budesonide MMX 9 mg/die nella fase di induzione della remissione, in particolare nei pazienti con CU sinistra, indipendentemente dall'uso di 5-ASA. Tali risultati derivano da una pooled analisi di 3 RCT su 900 pazienti dove budesonide MMX 9 mg/die per 8 settimane è risultata più efficace del placebo (esito combinato remissione clinica ed endoscopica), indipendentemente dall'uso di 5-ASA [RR 2,25, IC95% 1,50 - 3,39].
- un singolo studio di qualità moderata suggerisce che budesonide in formulazione orale standard per 8 settimane è meno efficace di 5-ASA [1 studio su 343 pazienti; RR 0,72, IC95% 0,57 - 0,91].
- le evidenze derivanti dagli altri studi inclusi dalla revisione sono state giudicate di qualità bassa o molto bassa.

#### Steroidi per via rettale

Nella formulazione per via rettale i corticosteroidi hanno mostrato di essere superiori al placebo in una revisione sistematica di 4 RCT su 332 pazienti (Marshall JK 1997) ma non superiori a 5-ASA come osservato in una revisione Cochrane di 6 RCT dello stesso autore (Marshall JK 2010).

#### Steroidi per endovenosa

A partire dagli anni '70 questa strategia è considerata la prima linea di trattamento delle forme gravi, poiché ha dimostrato in modo convincente

di ridurre significativamente la mortalità e morbilità in queste forme di malattia.

Nel primo studio del 1974 36 su 49 pazienti (73,5%) con colite ulcerosa grave erano in remissione dopo 5 giorni di terapia endovenosa con prednisolone 60 mg/die (Truelove SC 1974).

Una revisione sistematica di 32 studi dal 1974 al 2006 (n= 1991 pazienti) ha confermato l'efficacia della somministrazione endovenosa di steroidi in questa forma di CU mostrando una risposta in circa il 67% dei pazienti [IC95% 65%-69%] la mortalità era del 1% [22 su 1991 paz., IC95% 0,7-1%] (Turner D 2007).

Nelle forme di CU moderata la posologia abitualmente indicata per le formulazioni orali è 0,7-1 mg/kg/die di prednisone, 5-10 mg/die di BDP e di 9 mg/die di budesonide MMX. La posologia delle formulazioni rettali è di 100 mg/die per idrocortisone e di 3 mg/die per BDP.

Nelle forme di CU grave abitualmente si utilizza fino a 60 mg/die di metilprednisolone ev in bolo oppure idrocortisone 100 mg/QID per 3-7 giorni; dosi superiori o periodi di trattamento più prolungati non hanno mostrato una maggiore efficacia (Turner D 2007).

#### **Sicurezza:**

Circa il 50% dei pazienti trattati con corticosteroidi sistemici presenta effetti collaterali, che possono essere suddivisi in tre categorie:

- legati a dosi sopra fisiologiche di ormone steroideo: acne, facies lunare, edema, disturbi del sonno, irritabilità, dispepsia, alterazioni del metabolismo glucidico;
- legati a terapia di durata medio-lunga, abitualmente superiore alle 12 settimane: cataratta posteriore sottocapsulare, glaucoma, osteoporosi, osteonecrosi della testa del femore, miopatia da steroidi, suscettibilità alle infezioni. Dati del registro TREAT suggeriscono un incremento di due volte del rischio infettivo, ed un analogo incremento anche della mortalità, dato quest'ultimo che potrebbe anche essere - almeno in parte - legato alla tipologia più grave di paziente (Lichtenstein GR 2006);
- legati alla sospensione: mialgie, artralgie, raramente incremento della pressione endocranica, fino all'insufficienza cortico-surrenalica acuta (se la sospensione è operata bruscamente).

#### **TIOPURINE**

Azatioprina (AZA) e 6-mercaptopurina (6MP) sono antimetaboliti delle purine che inibiscono la sintesi dei ribonucleotidi. Esplicano la loro attività immunosoppressiva modulando l'apoptosi dei linfociti T. AZA viene degradata a 6MP e questa modifica potrebbe essere la responsabile della

minore frequenza di effetti collaterali di quest'ultima. La lenta comparsa dei suoi effetti (settimane o mesi) non ne suggerisce l'uso, in particolare come monoterapia, nella fase di induzione di risposta, mentre ne esalta il ruolo nel mantenimento della remissione (Su C 2004)

#### **Induzione della remissione**

Una revisione sistematica sull'efficacia di AZA/6MP (4 studi controllati, 172 pazienti) ha mostrato come queste due molecole non siano più efficaci del placebo o di 5-ASA (Gisbert JP 2009).

#### **Mantenimento della remissione**

Viceversa nella stessa revisione la metanalisi di ulteriori 6 studi controllati (n=236 pazienti) ha osservato una maggiore efficacia di AZA/6MP rispetto al placebo nel mantenimento della remissione, con una riduzione del rischio assoluto di recidiva del 23% e un NNT di 5 (Gisbert JP 2009). Risultati analoghi sono descritti in una più recente revisione Cochrane che ha incluso RCT di durata di almeno 12 mesi (7 studi, N=302 pazienti) che hanno valutato AZA/6MP rispetto a placebo o terapia standard. Gli autori concludono affermando che ad 1 anno il 56% dei pazienti trattato con AZA/6MP è libero da malattia rispetto al 35% di quelli trattati con placebo; in particolare i pazienti che possono beneficiare maggiormente del trattamento con AZA/6MP sono quelli che hanno fallito o che sono intolleranti a 5-ASA o sulfasalazina oppure i pazienti che hanno necessità di cicli ripetuti con steroidi (Timmer A 2016).

Infine nei pazienti con malattia steroide dipendente un RCT, escluso dalla precedente revisione perché della durata di 6 mesi, ha mostrato la maggiore efficacia di AZA/6MP rispetto a 5-ASA nell'indurre remissione completa senza steroide [OR 4.78; IC95% 1.57-14.5] (Ardizzone S 2006).

La dose appropriata di AZA è compresa tra 2 e 2,5 mg/kg/die mentre quella di 6MP è compresa tra 0.75 ed 1 mg/kg/die.

#### **Sicurezza**

Le tiopurine sono metabolizzate dalla tiopurina metiltransferasi (TPMT), la cui deficienza induce un accumulo dei metaboliti citotossici della tioguanina. In molti paesi anglosassoni il dosaggio dell'enzima è caldamente suggerito (fino ad essere in alcuni casi obbligatorio) prima dell'inizio della terapia.

Gli effetti collaterali più frequenti delle tiopurine sono depressione midollare, epatite, pancreatite, reazioni allergiche, febbre, vomito, diarrea, incremento del rischio infettivo, comprensivo

anche delle infezioni opportunistiche, in particolare quando il farmaco è associato allo steroide.

E' ancora dibattuto se le tiopurine aumentino il **rischio di linfomi nei pazienti con CU.**

Grandi studi epidemiologici sulle malattie infiammatorie croniche intestinali non hanno mostrato un incremento del rischio di sviluppare **malattie linfoproliferative** in questi pazienti (Lewis JD 2001, Askling J 2005).

Sull'eventuale ruolo di AZA nell'aumentare questo rischio i dati disponibili sono contrastanti e non ancora conclusivi. Una prima revisione di 9 studi di coorte (n=4.039 pazienti, ma solo 3 studi comprendevano il gruppo di controllo) non mostra alcun incremento di tale rischio (Masunaga Y, 2007). Un successivo studio prospettico su più di 20.000 pazienti consecutivi seguiti per più di 3 anni, documenta che i pazienti di età >65 anni in mantenimento cronico con AZA o 6MP presentano un rischio 5 volte maggiore rispetto a quelli che hanno sospeso o non hanno mai assunto il farmaco (Beaugerie L, 2009). Tali dati sono stati sostanzialmente confermati in una più recente revisione dello stesso autore dove analogo incremento (Beaugerie L 2015).

Sono stati anche segnalati sporadici casi di linfoma T epatosplenico (Thai A 2010) dopo un periodo di trattamento continuativo di almeno 2 anni e mezzo con AZA, tanto che l'autorità regolatoria canadese ha inviato una "alert avis" ai medici prescrittori [Healthy Canadian Alert 2014].

E' inoltre documentato un incremento del rischio di **neoplasie cutanee non melanomatose** nei pazienti trattati con AZA e 6MP, per cui questi devono essere istruiti a non esporsi al sole ed ad usare filtri protettivi (Austin AS 2001).

Infine una recente revisione di Bougerie, dopo le dovute correzioni legate a fattori confondenti, conclude che l'uso delle tiopurine nelle malattie infiammatorie intestinali risulta associato ad un incremento del rischio relativo di 1.3-1.7 volte per tutte le neoplasie; tale rischio è annullato dopo la sospensione della terapia (Beaugerie L 2015).

### **INIBITORI DELLA CALCINEURINA**

Ciclosporina (CSA) e Tacrolimus (TAC) sono inibitori della calcineurina ed esplicano il loro effetto immunosoppressore riducendo l'espansione clonale delle sottopopolazioni T linfocitarie.

Il loro utilizzo nel trattamento della CU è *off-label* Per la rapidità della comparsa della loro efficacia questi farmaci vengono considerati da alcuni documenti di Consenso e LG come terapia di salvataggio nella **fase di induzione di remissione in pazienti con forme gravi refrattarie agli steroidi endovena** (Harbord M 2017) (NICE CG 166 2013).

Solo due RCT hanno valutato l'efficacia di ciclosporina in questa tipologia di pazienti (Lichtiger S 1994) (D'Haens G 2001). L'analisi dei risultati di questi ed di altri studi non controllati suggeriscono la sua efficacia nell'evitare la colectomia nel 75-86% dei pazienti, quando utilizzata per via endovenosa alla posologia di 2-4 mg/kg/die con un tempo mediano di risposta di 4 giorni.

Tale risultato non viene però mantenuto nel lungo termine, come riportato in altri studi su 76 e 142 pazienti nei quali il 58% ed il 78% di essi, rispettivamente, veniva successivamente colectomizzato (Campbell S, 2005; Moskovitz DN, 2006). Questo farmaco non dovrebbe essere utilizzato per più di 3-6 mesi e può avere un ruolo come terapia ponte per l'inserimento di AZA/6MP. La più recente revisione Cochrane sull'argomento conclude che il numero così limitato di studi in questo ambito non permette di confermare la maggiore efficacia della ciclosporina rispetto alla sola terapia standard nel trattamento delle forme gravi di CU (Shibolet O 2005).

Questi risultati, associati al ridotto indice terapeutico di questi farmaci ed ai loro frequenti effetti collaterali (nefro e neurotossicità) ne limitano molto l'uso nella pratica clinica.

### **Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro**

Il gruppo di lavoro, sulla base di quanto raccomandato nelle principali Linee-Guida e documenti di Consenso nazionali ed internazionali

- \* European Crohn's and Colitis organization (ECCO) (Harbord M 2017);
- \* British Society of Gastroenterology (BSG) (Mowat C 2011);
- \* Clinica Practice Guidelines-Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group (Bitton A 2012) (Bressler B 2015)
- \* NICE Clinical Guidelines Ulcerative colitis : management [NICE CG 166 2013]

concorda che la strategia terapeutica locale e sistemica della CU vada individuata tenendo conto dei seguenti elementi:

- la fase (esordio o riaccensione; mantenimento della remissione),
- l'attività di malattia distinguendo forme lievi-moderate dalle forme gravi;
- l'estensione della malattia (proctite e proctosigmoidite; colite sinistra; colite estesa (inclusa pancolite),
- la risposta o la resistenza alle diverse classi di farmaci utilizzate e la dipendenza agli steroidi.



La scelta del trattamento farmacologico più appropriato dovrà considerare le evidenze disponibili ma anche tener conto delle indicazioni registrate di questi farmaci nel nostro Paese.

Il GdL quindi, sulla base degli elementi sopra descritti, ritiene di suggerire la strategia terapeutica locale e sistemica riportata per esteso di seguito e riassunta nella tabella 4.

### **FASE DI INDUZIONE DI REMISSIONE (all'esordio o alla riaccensione)**

#### **Proctite, proctosigmoidite, colite sinistra lieve- moderata:**

- 5-ASA per via rettale (1 g/die in supposta o clisma almeno 1,5 g/die in mono somministrazione),
- oppure 5-ASA orale (2,4-4,8 g/die in mono o pluri-somministrazione) ± 5-ASA per via rettale (almeno 1 g/die). L'efficacia di 5-ASA viene valutata indicativamente dopo 4-8 settimane, e la posologia aggiustata in base al risultato clinico ottenuto.

Considerare la somministrazione di steroide per via rettale se la risposta è insufficiente o il paziente è intollerante a 5-ASA per via rettale.

Considerare la somministrazione di steroide per via orale (prednisone 0,75 mg-1 mg/Kg/ QD oppure anche BDP 5 mg/die oppure budesonide MMX 9 mg/die) se il paziente presenta risposta non sufficiente o è intollerante a 5-ASA o le condizioni cliniche suggeriscono la necessità di una pronta risposta.

#### **Colite estesa lieve-moderata:**

- 5-ASA orale (2,4-4,8 g/die) ± 5-ASA per via rettale (1 g/die o clisma almeno 1,5 g/die in mono somministrazione).

Considerare la somministrazione di steroide per via rettale se la risposta è insufficiente o il paziente è intollerante a 5-ASA per via rettale. L'efficacia di 5-ASA viene valutata dopo 4-8 settimane, e la posologia viene aggiustata in base al risultato clinico ottenuto.

Considerare uno steroide orale (prednisone 0,75-1 mg/kg/die oppure budesonide MMX 9 mg/die oppure BDP 5 mg/die) se il paziente presenta risposta non sufficiente o è intollerante a 5-ASA o le condizioni cliniche suggeriscono la necessità di una pronta risposta

#### **CU grave, qualsiasi estensione:**

##### Se non è richiesta l'ospedalizzazione:

- steroide orale (prednisone 0,75 mg-1 mg/kg QD), per 2 settimane poi iniziare a scalare in caso di risposta o remissione clinica.

Se il paziente risponde allo steroide dopo 2 settimane considerare l'aggiunta di 5-ASA oppure AZA/6MP per consolidare la risposta

##### Se è richiesta l'ospedalizzazione

- steroide ev (metilprednisolone 0.75mg-1 mg/kg/QD or idrocortisone 100 mg QID) in questa fase si somministra anche 5-ASA orale associato o meno alla formulazione rettale.

Se dopo 72 ore non c'è miglioramento considerare la terapia con biologici o in alternativa con ciclosporina endovena - la cui prescrizione dovrà però seguire il percorso degli off label - oppure la chirurgia.

### **FASE DI MANTENIMENTO DELLA REMISSIONE**

- 5-ASA (dose minima efficace 1,2 g/die) o salazopirina (dose minima efficace 2g/die) per via orale,
- 5-ASA per via rettale (3g/sett.) e/o 5-ASA per via orale (dose minima efficace 1,2 g/die)
- AZA o 6MP (AZA: 2 e 2,5 mg/kg/die; 6MP la dose è compresa fra 0,75 mg ed 1 mg/kg/die) per via orale.

In questa fase della malattia steroide e inibitori delle calcineurine sono controindicati.

Il GdL sottolinea come l'uso prolungato di AZA/6MP vada considerato caso per caso, per la possibilità di un rapporto rischio/beneficio incerto o sfavorevole.

### **Definizioni**

#### **Risposta al trattamento**

Poiché gli studi che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dei farmaci nella CU hanno utilizzato indici diversi per valutare l'attività di malattia e la risposta al trattamento, generalizzando si può affermare che la risposta al trattamento può essere definita come un miglioramento clinico ed endoscopico clinicamente rilevante.

Questo è il motivo per cui nei diversi documenti di indirizzo (LG e Consensus) reperibili in letteratura le definizioni di risposta, per quanto simili, mostrano alcune differenze.

- ♦ La **Consensus ECCO** definisce la risposta in un miglioramento clinico ed endoscopico secondo l'indice di attività di malattia utilizzato. Ciò consiste in una riduzione > del 30% dell'indice utilizzato associato a riduzione del sanguinamento rettale e dello score endoscopico (Dignass A 2012)

- ♦ La **Consensus SIGE** 2010 ricalca sostanzialmente la precedente definizione generale. Nello specifico questo documento precisa che nella pratica clinica la risposta è meglio definita come un miglioramento dei sintomi dal baseline mentre negli studi che utilizzano il Mayo score, la risposta viene definita come una ri-

duzione di almeno 3 punti del totale **e** di almeno il 30% associato ad una riduzione dell'item di sanguinamento di almeno 1 punto oppure un valore assoluto di 0 o 1 punto (Orlando A 2011).

- ♦ La **LG canadese** propone come definizione di risposta sintomatica un significativo miglioramento dei sintomi (in base al giudizio del paziente e del medico) pur senza il raggiungimento della remissione (Bressel B 2015).

Sulla base di quanto sopra descritto **il GdL è concorde nel ritenere la risposta** ad un trattamento farmacologico come un miglioramento dei sintomi dal baseline dopo un congruo periodo di terapia che viene identificato in 4-8 settimane nella forma lieve, moderata e in 72 ore nella forma grave. Nello specifico decide di utilizzare le seguenti definizioni.

**Risposta clinica:** una riduzione del punteggio Mayo (sub score clinico) di almeno 3 punti del totale o di almeno il 30% + una riduzione dell'item di sanguinamento di almeno 1 punto oppure un valore assoluto di 0 o 1 punto.

**Risposta endoscopica:** una riduzione del punteggio Mayo (sub score endoscopico) di almeno 1 punto.

#### **Malattia refrattaria/resistente alla terapia**

**Il Gruppo di Lavoro** analizzati i diversi documenti di indirizzo (LG e Consensus) concorda sulle seguenti definizioni:

- ♦ **malattia refrattaria/resistente agli steroidi:** CU attiva nonostante l'uso di corticosteroide (os o ev) in dose adeguata e per un adeguato periodo di tempo (indicativamente entro 2 settimane).
- ♦ **malattia refrattaria/resistente alle tiopurine:** CU attiva o riacutizzata nonostante una terapia con tiopurina per almeno 3 -6 mesi) ad una dose appropriata (*vedi dosi precedentemente descritte*).

#### **Malattia steroide dipendente**

Sebbene il concetto di steroide dipendenza (necessità di assumere uno steroide per controllare la malattia) sia condiviso in tutti i documenti analizzati, le definizioni riportate in questi documenti non sono del tutto sovrapponibili.

- ♦ La Consensus ECCO la definisce come impossibilità di ridurre la dose steroide equivalente a prednisone 10 mg/die entro 3 mesi dall'inizio della terapia senza incorrere in una riattivazione della CU (Dignass A 2012),
- ♦ la Consensus SIGE, come la LG canadese, fa riferimento all'impossibilità **di sospendere** il farmaco entro 3 mesi.
- ♦ il documento SIGE identifica una seconda definizione di steroide dipendenza e cioè una riacutizzazione della CU entro 3 mesi dalla sospensione dello steroide.
- ♦ la LG canadese inoltre lega la steroide dipendenza alla necessità di intraprendere più di due cicli di terapia steroidea all'anno.

Il GdL facendo propria la definizione della LG canadese concorda che **la malattia steroide dipendente** sia caratterizzata da:

- ♦ l'impossibilità di sospendere lo steroide per via sistemica entro 3 mesi e/o la necessità di intraprendere più di due cicli di terapia steroidea all'anno.

Ribadisce inoltre che l'uso del solo steroide per via rettale non è sufficiente per definire la steroide dipendenza.

Per la definizione di **malattia in remissione clinica o endoscopica** si rimanda alla definizione descritta nel *quesito 2 (pag.10)*

Infine il GdL concorda nel recepire le Consensus ECCO e SIGE e definisce **la riacutizzazione** come una ricomparsa di sintomi (flare up) in una malattia in remissione clinica spontanea o dopo trattamento. I sintomi considerati indicativi di una riacutizzazione sono il sanguinamento rettale da solo o associato ad un aumento della frequenza di evacuazione. Si potrà associare una valutazione endoscopica per escludere altre cause.

**Tabella 4** Sinossi delle raccomandazioni terapeutiche per il trattamento della Colite Ulcerosa in base alla fase della malattia (induzione della remissione o esordio), alla sua attività e localizzazione.

Terapia	Colite ulcerosa attiva da lieve a moderata			CU grave
	Proctite	Colite sinistra	Colite estesa (inclusa pancolite)	(qualsiasi estensione)
<b>Induzione alla remissione</b>				
5-ASA per via rettale	x	x		
5-ASA orale ± 5-ASA per via rettale	x	x	x	
Steroide per via rettale	x	x	x	
	in caso di intolleranza o risposta insufficiente a 5-ASA rettale			
Steroide orale	x	x	x	
	in caso di risposta insufficiente o intolleranza a 5-ASA o quando le condizioni cliniche suggeriscono la necessità di una pronta risposta			x
Steroide endovena				x
Ciclosporina				x*
<b>Mantenimento della remissione</b>				
5-ASA rettale	x	x	x	
5-ASA orale	x	x	x	
Azatioprina/6MP	x	x	x	
	in caso sia stato necessario uno steroide per indurre la remissione			
Su sfondo bianco i farmaci usati più frequentemente, su sfondo grigio le alternative terapeutiche * seguire la procedura <i>off-label</i>				

## Quesito 4

**Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici (anti-TNF $\alpha$ ) ?**

**Quali i criteri di scelta fra gli anti-TNF $\alpha$  disponibili ?**

**Quali i dati di sicurezza per i farmaci anti-TNF $\alpha$  ?**

### RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro raccomanda:

- ◆ **nei pazienti con CU grave** (Mayo globale >10 o criteri Truelove-Witts) **dopo il fallimento di una terapia steroidea per via endovenosa** l'uso di infliximab (originatore o biosimilare).  
Infliximab può essere usato anche nel mantenimento in chi ha iniziato con questo farmaco.
- ◆ **nei pazienti con CU di grado moderato** (Mayo globale compreso fra 6 e 10) il ricorso a un anti-TNF alfa deve essere considerato, **in aggiunta o meno alla terapia convenzionale** (aminosalicilati e/o steroidi e/o immunosoppressori), **in presenza di almeno una delle seguenti situazioni cliniche:**
  - dipendenza da un trattamento con steroide per via sistemica e resistenza o intolleranza o un bilancio beneficio/rischio valutabile come negativo per immunosoppressori quali ad esempio azatioprina;
  - resistenza o intolleranza/controindicazioni alla terapia steroidea orale.

All'interno della classe degli anti-TNF alfa, in assenza di studi di confronto diretto, e sulla base delle attuali prove di efficacia, il GdL raccomanda di considerare:

**adalimumab, golimumab e infliximab o un loro biosimilare, come farmaci di riferimento.**

Particolare cautela deve essere adottata nell'uso della terapia con farmaci biotecnologici nel paziente di età superiore ai 65 anni con co-morbilità alla luce del rischio di infezioni gravi.

Il Gruppo di Lavoro ha identificato:

■ **alcuni elementi clinici di cui tenere conto nella scelta dello specifico farmaco.**

In particolare quando alla CU si associano :

- manifestazioni oculari (infliximab o adalimumab);
- psoriasi a placche degli adulti (adalimumab o infliximab);
- spondiloartriti che richiedano l'utilizzo di un anti-TNF alfa (adalimumab, golimumab, infliximab);
- idrosadenite (adalimumab);

Una volta considerati gli elementi sopra elencati, la scelta terapeutica fra anti-TNF alfa disponibili, dovrà **tener conto anche del migliore rapporto costo/opportunità**, nel rispetto delle preferenze del paziente.

### Quando iniziare un trattamento con farmaci anti-TNF alfa ?

Il GdL ha discusso le indicazioni all'impiego dei farmaci biologici (anti-TNF alfa approvate da EMA) e sulla base:

- delle raccomandazioni delle principali LG e documenti di consenso,
- delle prove di efficacia e sicurezza disponibili,
- dell'attività di malattia rappresentata negli RCT registrativi infliximab, adalimumab e golimumab che mediamente era di 8,5 Mayo score totale,
- di un rapporto beneficio rischio non sempre definito, in particolare per trattamenti a lungo termine,

ha concordato, che l'inizio di una terapia con farmaco biologico debba essere considerato:

- ◆ **nei pazienti con CU grave** (Mayo globale >10 o criteri Truelove-Witts) **dopo il fallimento di una terapia steroidea per via endovenosa;**
- ◆ **nei pazienti con CU di grado moderato** (Mayo globale compreso fra 6 e 10), in aggiunta o meno alla terapia convenzionale (aminosalicilati e/o steroidi e/o immunosoppressori), **in presenza di almeno una delle seguenti situazioni cliniche:**
  - dipendenza da un trattamento con steroide per via sistemica e resistenza o

- intolleranza o un bilancio beneficio/rischio negativo per immunosoppressori quali ad esempio azatioprina;
- resistenza o intolleranza/controindicazioni alla terapia steroidea orale

### Quali i criteri di scelta fra gli anti-TNF disponibili ?

I farmaci biologici attualmente approvati per il trattamento della CU in fase attiva di grado da moderato a grave sono tre anti-TNF alfa (adalimumab, infliximab originator o biosimilare e golimumab) e un inibitore selettivo delle integrine  $\alpha_4\beta_7$ , vedolizumab (vedi quesito 5).

**Adalimumab (ADA)** è un anticorpo monoclonale ricombinante umano (IgG1).

**Infliximab (INF) o suo biosimilare** è un anticorpo monoclonale chimerico, umano-murino.

**Golimumab (GOL)** è un anticorpo monoclonale ricombinante umano (IgG1 $\kappa$ ) prodotto da una linea cellulare di ibridomi murini.

Si tratta di molecole proteiche di grandi dimensioni che non penetrano all'interno della cellula e per tale motivo si distinguono dalla maggior parte dei farmaci convenzionali. In quanto proteine sono molecole immunogene che possono indurre una risposta anticorpale che nel tempo può essere causa di una riduzione dell'efficacia.

### Riflessioni sui biosimilari disponibili

Per biosimilare si intende un medicinale simile ad un farmaco biologico o biotecnologico che è già stato autorizzato e ha perso il brevetto del suo processo produttivo (detto "medicinale biologico di riferimento" o "originator"). Il principio attivo che contiene è analogo a quello contenuto nel medicinale biologico di riferimento. Tali medicinali vengono prodotti e commercializzati allo scopo di mettere a disposizione un farmaco con le stesse proprietà terapeutiche dell'originator, ma ad un minor prezzo. La riduzione di prezzo è possibile perché il patrimonio di conoscenze prodotto per l'originator è in gran parte trasferibile sul biosimilare senza dover produrre nuove prove di efficacia. L'autorizzazione alla commercializzazione dei biosimilari biotecnologici avviene esclusivamente attraverso l'EMA (European Medicine Agency) che nel corso degli ultimi dieci anni ha definito una numerosa serie di linee guida da seguire. Tali linee guida definiscono regole generali e specifiche da applicare ad ogni modulo del processo registrativo di ogni classe di farmaci. **In particolare le regole che riguardano la qualità del processo produttivo e la valutazione della**

### qualità del farmaco prodotto sono le stesse che si applicano ad ogni nuovo farmaco.

Per quanto riguarda invece la sicurezza e l'efficacia è previsto l'esercizio di comparabilità attraverso il quale vengono confrontati i dati del biosimilare rispetto a quelli del suo originator. Per ogni classe di farmaci EMA nelle linee guida stabilisce, motivandolo, quali studi di confronto è necessario eseguire di nuovo e dove le evidenze prodotte per l'originator possono essere trasferite al biosimilare. Tutto avviene in modo trasparente e i risultati delle valutazioni vengono riportati nello "European Public Assessment Report" (EPAR) disponibile sul sito dell'EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

Attualmente EMA ha autorizzato tre prodotti commerciali a base di infliximab biosimilare, tutti già in commercio in Italia e tre biosimilari di adalimumab di prossima commercializzazione.

Riguardo ai biosimilari di infliximab sono due gli RCT che ne hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza nel trattamento di pazienti affetti da malattie reumatiche (spondilite anchilosante e artrite reumatoide). Sulla base dei risultati di questi studi EMA li ha autorizzati, ed attualmente sono in commercio in tutta Europa, anche per le indicazioni dermatologiche e gastroenterologiche negli adulti e nei bambini.

E' recente la pubblicazione di un RCT che ha valutato l'efficacia e la sicurezza dello *switch* dal farmaco originatore al biosimilare. Lo studio, in doppio cieco e con una ipotesi di non inferiorità (margine -15%) è stato sponsorizzato dal Ministero della salute e dal Servizio sanitario norvegese. Esso ha arruolato 481 pazienti adulti di cui 155 (32%) con m. di Crohn, 93 (19%) con colite ulcerosa, 91 (19%) con spondilite anchilosante, 77 (16%) con artrite reumatoide, 30 (6%) con artrite psoriasica e 35 (7%) con psoriasi a placche, in terapia stabile con INF da almeno 6 mesi (Jørgensen KK 2017).

Lo studio si proponeva di valutare il peggioramento della malattia a 52 settimane, utilizzando gli specifici criteri, di seguito elencati

- Artrite Reumatoide e psoriasica: incremento del DAS28  $\geq 1,2$  rispetto al basale con il raggiungimento di un DAS 28  $\geq 3,2$  ;
- Spondilite: aumento dello score ASDAS  $\geq 1,1$  rispetto al basale con il raggiungimento di un ASDAS  $\geq 2,1$
- colite ulcerosa: aumento del Mayo score parziale  $\geq 3$  punti rispetto al basale con il raggiungimento di uno score parziale Mayo  $\geq 5$ .
- Crohn's disease: aumento dello score di Harvey Bradshaw (HBI)  $\geq 4$  punti rispetto al basale con il raggiungimento di un HBI  $\geq 7$  ;

- Psoriasi: aumento del PASI di  $\geq 3$  rispetto al basale con il raggiungimento di PASI  $\geq 5$ .

I risultati di questo studio hanno mostrato che una strategia di *switch* da infliximab biosimilare a INF originatore non è inferiore alla prosecuzione del trattamento con INF originatore. La differenza fra i due trattamenti sull'esito valutato (percentuale complessiva dei pazienti con un peggioramento della malattia) è stata del -4,4% e il margine predefinito di non inferiorità del -15% non è stato superato [IC95% da -12,7 a 3,9].

I risultati di questo studio nell'ambito delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali sono confermati dai studi in aperto che hanno valutato un maggior numero di pazienti con tali patologie. Inoltre altri studi randomizzati sono ancora in corso.

Il Gruppo europeo ECCO ha recentemente condiviso degli "statements" sul concetto di biosimilarità e sui biosimilari per il trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali (Danese S 2017).

Di seguito si riassumono i concetti principali:

- in assenza di RCT di ambito gastroenterologico, è riconosciuta la correttezza dell'estrapolazione di indicazioni terapeutiche;
- un biosimilare autorizzato da EMA deve essere considerato efficace e sicuro come il farmaco di riferimento quando utilizzato secondo quanto previsto dall'RCP;
- la sicurezza dei biosimilari in ambito gastroenterologico deve essere confermata da studi osservazionali di lunga durata implementabili da registri di patologia;
- lo *switch* da farmaco originatore a biosimilare è accettabile;
- la decisione di effettuare uno *switch* da farmaco originatore a biosimilare deve essere condivisa con il paziente e con le figure professionali coinvolte, in accordo con le raccomandazioni nazionali vigenti.

**Il GdL considera pertanto favorevolmente l'utilizzo dei biosimilari dei farmaci biotecnologici nella pratica clinica.**

**Nei pazienti con CU grave** dopo il fallimento di una terapia steroidea per via endovenosa (3 giorni), una rivalutazione clinico - chirurgica in un centro esperto ed una eventuale terapia di "salvataggio" con infliximab o ciclosporina (off-label) per 5-7 giorni, è raccomandata dalle principali linee-guida e documenti di consenso.

In questi pazienti sia INF che CYS hanno dimostrato un'efficacia sovrapponibile nell'indurre la

remissione della malattia in studi clinici randomizzati, controllati di confronto diretto.

La necessità di una valutazione chirurgica precoce in questi pazienti deriva da dati epidemiologici consolidati. Diversi studi hanno mostrato che un ritardo nel ricorso alla chirurgia è associato ad una maggiore incidenza di complicanze post-operatorie (Randall J 2010, Bartels SA 2013).

Un altro studio (n= 7.108 paz dimessi da ospedali americani, dopo colectomia) ha osservato che i pazienti operati entro 3 giorni hanno un tasso di mortalità ridotto rispetto a quelli operati dopo 6 giorni dal ricovero [OR: 2,12; IC95% 1,13 - 3,97] oppure dopo 11 gg (OR: 2,89; IC95% 1,41 - 5,91) (Kaplan GG 2008).

**Il GdL raccomanda di utilizzare infliximab (originator o biosimilare) nei pazienti con CU grave steroide resistente .**

L'uso di ciclosporina (CYS) potrà essere considerato in casi selezionati (es: quando infliximab è controindicato o non tollerato), a giudizio di un medico esperto ed attivando la procedura per gli usi off-label. Tale decisione è motivata dalle difficoltà legate alla modalità di somministrazione della CYS, dal suo sfavorevole profilo di tollerabilità, dalla impossibilità del suo utilizzo nel mantenimento della remissione e per l'assenza di indicazione terapeutica registrata nel trattamento della CU.

**Nei pazienti con CU di grado moderato**

(Mayo globale compreso fra 6 e 10) adalimumab, infliximab e golimumab, in aggiunta o meno alla terapia convenzionale, si sono dimostrati più efficaci del placebo nell'indurre la risposta o la remissione clinica a 6-8 settimane e nel mantenimento di tali esiti ad un anno.

Non sono ad oggi disponibili studi clinici di confronto diretto fra adalimumab, infliximab e golimumab che consentano di definire la superiorità di un farmaco rispetto all'altro in termini di efficacia e sicurezza.

Non ci sono quindi criteri forti per decidere con quale farmaco anti-TNF alfa iniziare il primo trattamento con biologico nella CU moderata e sulla base delle attuali prove di efficacia e sicurezza disponibili, il gruppo di lavoro raccomanda di considerare **come farmaci di riferimento adalimumab, golimumab e infliximab o un loro biosimilare.**

Per quanto riguarda il ruolo che nella scelta del trattamento hanno, a parità di efficacia, la presenza di comorbidità, la comodità di somministrazione, l'aderenza e la preferenza del paziente, il gruppo di lavoro conviene che le seguenti

considerazioni possano avere un peso che potrà essere diverso da paziente a paziente sulla base di specifiche esigenze individuali.

In particolare il gruppo di lavoro ha identificato **alcuni elementi clinici di cui tenere conto nella scelta dello specifico farmaco** quando alla CU si associano :

- manifestazioni oculari (infliximab o adalimumab);
- psoriasi a placche degli adulti (adalimumab o infliximab);
- spondiloartriti che richiedano l'utilizzo di un anti-TNF alfa (adalimumab, golimumab, infliximab);
- idrosadenite (adalimumab);

Le caratteristiche legate alla modalità di somministrazione del singolo anti-TNF alfa che il Gruppo di lavoro ritiene opportuno evidenziare sono:

- infliximab è somministrato per via endovenosa con una dose pro chilo;
- adalimumab è somministrato per via sottocutanea a dose fissa ogni 2 settimane o settimanalmente nei casi di risposta non ottimale;
- golimumab è somministrato per via sottocutanea mensilmente. Sono disponibili due dosaggi da definire su un intervallo di peso; non è previsto un aggiustamento posologico in base alla risposta clinica.

Considerati gli elementi sopra elencati, il GdL raccomanda che **la scelta terapeutica fra anti-TNF alfa disponibili, dovrà tener conto anche del migliore rapporto costo/opportunità, nel rispetto delle preferenze del paziente.**

### **Benefici e rischi degli anti-TNF alfa**

**Colite Ulcerosa grave (Mayo globale >10 o criteri Truelove-Witts) dopo il fallimento di una terapia steroidea per via endovenosa.**

Rispetto all'uso di infliximab nelle forme di CU grave resistenti alla terapia con corticosteroidi per via endovenosa viene presentata **una revisione sistematica** (Bryan S 2010), parte integrante di un Technology Assessment del NICE su questo argomento (NICE TA 163 2008) e **tre studi clinici controllati** di confronto fra infliximab (INF) e ciclosporina (CYS).

#### **Revisione NICE (infliximab vs placebo)**

La revisione di Bryan S del 2010 aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia ed il rapporto costo/efficacia di INF nel trattamento della forma grave di CU che richiede l'ospedalizzazione.

Dei 4 studi inclusi in questo documento solo due piccoli RCT hanno valutato l'efficacia di una singola dose di INF rispetto a placebo nei pazienti

non responsivi ad un trattamento con steroidi per via endovenosa (Janerot G 2005 e Sands BE 2001). Nel più numeroso dei due RCT (n= 45 paz.), a 3 mesi il 67% (14/21) e il 29% (7/24) dei pazienti trattati rispettivamente con placebo e infliximab (5mg/kg) hanno avuto bisogno di una colectomia (esito 1°), mentre a 12 mesi la quota saliva al 71% e 42%. Tale differenza era statisticamente significativa [RR 0,44 IC95% 0,22-0,87]. Combinando questo risultato con quello dello studio più piccolo (n= 11 paz) dove tutti e 3 i pazienti trattati con placebo hanno ricevuto una colectomia rispetto a nessuno di quelli con INF, il rischio relativo di colectomia si è ridotto di circa l'80% [OR 0,21, IC95% 0,006-0,73].

Il NICE conclude la sua revisione con le seguenti raccomandazioni.

1. INF è raccomandato come opzione terapeutica nel trattamento CU grave acuta solo in quei pazienti in cui la ciclosporina (CYS) è controindicata o clinicamente inappropriata dopo un'attenta valutazione sul singolo paziente del rapporto fra rischi e benefici dei trattamenti.
2. In assenza dei criteri sopra descritti, INF dovrebbe essere usato solo in ambito di studi clinici.

### **Studi randomizzati controllati**

*(ciclosporina vs infliximab)*

Due più recenti RCT, entrambi in aperto a gruppi paralleli hanno documentato analoga efficacia clinica di CYS ed INF nei pazienti con CU severa refrattaria allo steroide ad alte dosi per via endovenosa (Laharie D, 2012 e Williams GH, 2016).

**Nel primo studio** sono stati arruolati 115 pazienti con malattia grave non responsiva ad almeno 0,8 mg/kg/die di metilprednisolone ev per 5 gg. Di essi 58 hanno ricevuto CYS (per i primi 7 giorni 2 mg/kg/die ev - con aggiustamenti della dose ogni 48 ore per mantenere una concentrazione "valle" tra 150 e 250 ng/ml - e successivamente sono passati alla formulazione orale 4 mg/kg/die - con aggiustamenti ogni 2 settimane per mantenere una concentrazione "valle" tra 150 e 250 ng/mL) e 57 hanno ricevuto INF 5 mg/kg in mono somministrazione alle settimane 0, 2 e 6. (Laharie D 2012)

Lo studio della durata di 98 giorni ha valutato il fallimento della terapia, definito come la presenza durante il follow-up di uno dei seguenti eventi: non risposta al giorno 7; ricaduta fra i giorni 7 e 98; non remissione senza steroide al giorno 98; eventi avversi gravi con necessità di interruzione del trattamento; colectomia; morte.

Trentacinque dei 58 pazienti trattati con CYS (40%) e 31/57 (46%) trattati con INF hanno raggiunto l'obiettivo primario ( $p = 0.52$ ).

La rapidità di comparsa della risposta clinica è risultata analoga per i due farmaci (al 7 giorno 86% con CYS ed 84% con INF) ed anche la necessità di colectomia. Complessivamente entro la fine dello studio 22 pazienti hanno avuto necessità di una colectomia (10 -17%- di quelli trattati con CYS e 12 -21%- di quelli trattati con INF).

**Nel secondo studio**, condotto su 270 pazienti con malattia grave non responsiva a 2-5 gg di idrocortisone ev, 135 sono stati trattati con INF 5 mg/kg in mono somministrazione alle settimane 0, 2 e 6 e 135 con CYS 2 mg/kg/die ev per 7 gg e poi 5,5 mg/kg/die per via orale (Williams JG 2016) Alla dodicesima settimana i pazienti che stavano bene dovevano sospendere lo steroide. Non erano poste indicazioni alla gestione delle altre terapie, decise dai clinici in base alle loro personali opinioni.

Lo studio è durato 36 mesi e l'esito primario era la valutazione della efficacia dei trattamenti percepita dal paziente nell'arco di almeno un anno.

L'esito è stato misurato utilizzando una "analisi della sopravvivenza aggiustata per la qualità", strumento ideato negli anni '90 specificamente per valutare malattie nelle quali i pazienti sperimentavano stati clinici differenti con conseguente diversa qualità di vita. Lo studio ha confermato l'assenza di differenze di efficacia tra i due farmaci in termini di qualità di vita, sicurezza ed incidenza di colectomia.

Infine, **un terzo studio** ha valutato l'efficacia di un trattamento successivo con CYS o INF nei pazienti con CU grave refrattaria allo steroide dopo fallimento in prima linea di uno dei due immunosoppressori (Leblanc S 2011).

Si tratta di uno studio retrospettivo su 86 pazienti trattati in successione con INF e CYS (o viceversa) nel periodo 2000-2008. Il periodo di follow-up mediano era 22.6 mesi. Durante lo studio per 49 pazienti (57%) è stata poi necessaria la colectomia. La probabilità a 12 mesi di evitare l'intervento è risultata essere del  $41.3\% \pm 5.6\%$ .

### Colite Ulcerosa da moderata a grave

Il Gruppo di Lavoro ha deciso di non descrivere i singoli studi registrativi ma i risultati di **due revisioni sistematiche** che hanno incluso anche questi studi e che hanno valutato efficacia e sicurezza di questi farmaci nel trattamento della forma moderata-grave (Archer R 2016 e Thorlund K 2014).

**La prima** è una revisione sistematica elaborata dal Gruppo di Health Technology Assessment della

Sheffield University-UK, per l'aggiornamento dei TA 140 e 262 (NICE TA 329 2015) sui farmaci anti-TNF alfa nel trattamento della CU moderata - grave dopo fallimento della terapia convenzionale (Archer R 2016).

Fra gli obiettivi della revisione c'era quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di infliximab, adalimumab e golimumab rispetto a placebo nell'induzione della risposta clinica, della remissione della malattia e nel mantenere nel tempo questi esiti. La strategia di ricerca ha considerato le principali banche dati mediche (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library ecc.) ed è stata aggiornata a dicembre 2013.

In questo lavoro sono stati inclusi 9 RCT (4 RCT con INF, 3 con ADA e 2 con GOL); per quattro di questi era prevista anche una fase di estensione in aperto (ACT1, ACT2; ULTRA 1 ed ULTRA 2); tutti tranne due erano studi di fase 3 registrati.

Nello specifico:

- tre RCT hanno valutato **INF ev** alla dose di 5 e 10 mg/kg alla sett. 0, 2, 6 poi ogni 8 sett. rispetto a placebo in 1.010 pazienti (*studi ACT 1 e 2, Probert CS 2003*); un RCT ha confrontato INF con azatioprina da sola o associata con INF (*studio UC-Success Panaccione R 2014*),
- due RCT hanno valutato **ADA sc** (160 mg alla settimana 0, 80 mg alla sett. 2 poi 40 mg ogni 2 sett. oppure 80 mg alla sett. 0 poi 40 mg ogni 2 sett.) rispetto a placebo in 908 paz. nell'induzione della remissione (*studi ULTRA1, ULTRA2*); l'estensione in aperto dei precedenti studi ha valutato ADA in 588 paz. nel mantenimento della risposta e della remissione fino a 4 anni (*studio ULTRA 3*)
- due RCT hanno confrontato **GOL sc** con placebo. Il primo è uno studio d'induzione ( $n=662$  paz.) alla dose di 200 mg alla sett. 0 e 100 mg alla sett.2 (*studio PURSUIT-SC*); il secondo è uno studio di mantenimento che ha valutato l'efficacia di golimumab (50 mg o 100 mg/4 settimane) nei pazienti ( $n=464$  paz.) che avevano ottenuto una risposta clinica nello studio d'induzione (*studio PURSUIT M*).

I criteri di inclusione degli studi erano:

- pazienti adulti (età >18 anni) con una malattia di grado moderato-severo che non ha risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale (5-ASA, corticosteroidi e AZA/6MP) o in chi presenta intolleranza o controindicazioni a queste classi di farmaci.

In tutti gli studi il grado di attività di malattia è stato valutato con lo score di Mayo globale che doveva essere compreso fra 6 e 12 punti con una valutazione endoscopica di almeno 2 punti.



**Gli esiti valutati** erano:

- l'induzione della risposta clinica (definita come una riduzione di 3 punti e di almeno il 30% del Mayo globale associati ad una riduzione dell'item di sanguinamento di almeno 1 punto oppure un valore assoluto di 0 o 1 punto) oppure della remissione della malattia (definita come riduzione di almeno 2 punti del Mayo globale con nessun parametro >1), valutati a 6-8 settimane.
- il mantenimento della risposta e della remissione della malattia valutati con studi della durata di almeno 1 anno.

La popolazione inclusa negli RCT oggetto della revisione era rappresentata da pazienti di età compresa fra i 37 e 42 anni, con una durata di malattia che variava dai 5 agli 8 anni e con un'attività media compresa fra 8 e 9 punti dello score Mayo globale. La malattia si presentava in una forma estesa (pancolite) nel 41-51% dei pazienti e con un interessamento limitato alla porzione di colon distale alla flessura splenica (CU sinistra) in una quota di pazienti compresa fra il 40% e il 58%.

In tutti gli RCT i farmaci di fondo erano rappresentati da: 5-ASA (dal 61% al 82% dei pazienti), corticosteroidi (dal 40% al 62% dei casi), AZA/6MP in circa il 30% dei pazienti, erano somministrati a dosi stabili con la possibilità di scalare le dosi di steroide a partire dall'ottava settimana dall'inizio dello studio; in tutti gli studi ad eccezione di ULTRA 2 e di PURSUIT-M, i pazienti erano *naïve* a trattamenti con anti-TNF alfa.

## **Risultati in termini di efficacia (benefici)**

### **Induzione della risposta e della remissione**

#### **Infliximab**

In entrambi gli studi registrativi **dopo 8 settimane** INF alla dose di 5 mg/kg ev ha **indotto la risposta** (esito 1°) in una quota significativamente maggiore di pazienti (69,4% e 64,5%) rispetto al placebo (38,8 e 33,9%), rispettivamente negli studi ACT1 e ACT2. Negli stessi studi i pazienti in remissione con INF erano 38,8% e 33,9% rispetto al 14,9% e 5,7% di quelli trattati con placebo. Tali risultati hanno raggiunto la significatività statistica.

Non è stata invece osservata nessuna differenza statisticamente significativa fra INF e placebo nell'indurre la remissione a 6 settimane nello studio (Probert CS 2003). Nell'unico studio di confronto attivo che ha arruolato 239 pazienti azatioprina *naïve*, un maggior numero di pazienti del braccio trattato con INF+AZA (39,74%) era in remissione clinica senza bisogno di terapia steroidea alla 16° settimana rispetto al braccio in monoterapia con INF (22%) o a quello con sola AZA (23,7%) (Panaccione R, 2014).

#### **Adalimumab**

In entrambi gli studi registrativi **dopo 6 settimane** ADA alla dose di 160 mg alla settimana 0, 80 mg alla sett. 2 poi 40 mg ogni 2 sett. ha indotto la **remissione clinica della malattia** (esito 1°) in una quota significativamente maggiore di pazienti (18,5% e 16,5%) rispetto al placebo (9,2% e 9,3%), rispettivamente negli studi ULTRA1 e ULTRA2. Solo nello studio ULTRA2 adalimumab ha indotto anche una risposta clinica statisticamente significativa all'8° settimana nel 50,4% dei pazienti rispetto al 34,6% del gruppo placebo (esito 2°).

#### **Golimumab**

Nello studio PURSUIT SC **dopo 6 settimane** di terapia golimumab alla dose di 200 mg alla sett. 0 e 100 mg alla sett.2 ha **indotto la risposta** (esito 1°) in un numero significativamente maggiore di pazienti (51%) rispetto al placebo (30,3%) e la remissione nel 17,8% dei pazienti trattati con IFN rispetto al 6,4% con placebo (esito 2°).

### **Mantenimento dei risultati (a partire dalla 30° settimana)**

#### **Infliximab**

Alla 54° settimana il 45,5% e 34,7% dei pazienti trattati con IFN 5 mg/kg ogni 8 sett. **hanno mantenuto la risposta clinica e la remissione** rispetto al 20% e 16% dei pazienti trattati con placebo. Il 38,8% e il 19,8% dei pazienti ha presentato una risposta sostenuta o era in remissione alle settimane 8, 30 e 54 rispetto al solo 14% e 6,6% del gruppo placebo (esiti 2°, ACT1).

Alla 30° settimana il 47,1% e il 25,6% dei pazienti ha mantenuto la risposta clinica e la remissione rispetto al 26% e 10,6% dei pazienti trattati con placebo, mentre la quota di pazienti che presentava una risposta sostenuta o era in remissione sia a 8 che a 30 settimane era 41,3% e il 14,9% con IFN rispetto al 15,4% e al 2,4% del gruppo placebo (esiti 2° ACT2).

Tutti questi risultati hanno raggiunto la significatività statistica.

#### **Adalimumab**

La quota di pazienti in terapia di mantenimento con ADA 40 mg ogni sett. che ha continuato ad essere in remissione alla 52° settimana era del 17,3% rispetto al 8,5% dei pazienti con placebo (esito 1°, ULTRA2). Inoltre l'8,5% dei pazienti trattati con ADA in remissione clinica alla 8° sett. era ancora in remissione alla 52° settimana rispetto al 4% dei paz. in placebo.

Lo studio di estensione in aperto dei precedenti studi (ULTRA3) ha mostrato che dei 307/588 pazienti (52%) già in remissione all'arruolamento alla 52 settimana di terapia, il 60% ha

mantenuto la remissione fino al 4° anno; la percentuale complessiva dei paz in remissione al 4° anno è risultata essere inferiore (46%). Va segnalato che nei 4 anni di osservazione il 23% ha dovuto interrompere il trattamento per perdita di efficacia.

### Golimumab

I pazienti che hanno ottenuto la risposta clinica nello studio d'induzione (PURSUIT SC) una volta arruolati nello studio di mantenimento a 54 settimane con golimumab ogni 4 settimane hanno mantenuto la risposta clinica nel 47% con la dose da 50 mg, nel 49,7% con la dose da 100 mg e nel 31% dei pazienti con placebo; la differenza fra i trattamenti ha raggiunto la significatività statistica (PURSUIT-M).

Sulla base dei risultati sopra riportati il NICE ha aggiornato il TA sui farmaci anti-TNF nel trattamento della CU moderata-grave nei pazienti in fallimento terapeutico dopo terapia convenzionale (TA 329 NICE 2015) e raccomanda:

1. infliximab, adalimumab e golimumab rappresentano un'opzione terapeutica nel trattamento della CU moderata grave in caso di risposta non adeguata ad una terapia convenzionale che include i corticosteroidi, azatioprina/6MP o nei pazienti che non tollerano o presentano controindicazioni a queste classi di farmaci.
2. La scelta fra gli anti-TNF disponibili deve essere eseguita dal clinico caso per caso dopo aver valutato insieme al paziente la necessità terapeutica, la sua disponibilità di adesione alla terapia, i vantaggi e gli svantaggi di ogni trattamento disponibile. A parità delle condizioni sopra descritte, nel caso in cui si debba scegliere fra più di un anti-TNF alfa, la scelta deve considerare il medicinale economicamente più vantaggioso.
3. Il trattamento con infliximab, adalimumab o golimumab deve essere mantenuto fino a fallimento oppure fino a 12 mesi.
4. Il trattamento dovrà essere continuato solo in presenza di un beneficio clinico rilevante (in termini di risoluzione dei sintomi, normalizzazione dei parametri biochimici ed endoscopici); l'opportunità di continuare il trattamento deve essere valutata dallo specialista almeno ogni 12 mesi.
5. Nei pazienti in remissione stabile deve essere presa in considerazione la possibilità di sospendere la terapia.
6. in caso di riacutizzazione della malattia dopo la sospensione dell'anti-TNF alfa dovrà essere garantita al paziente la ripresa del trattamento

**La seconda revisione sistematica** aveva l'obiettivo di confrontare in modo indiretto IFN ed ADA nel trattamento della CU da moderata-grave nei soli pazienti *naïve* al trattamento con anti-TNF alfa (Thorlund K 2014).

Sono quattro gli studi inclusi nella revisione tutti della durata di almeno 6 settimane: due con infliximab (ACT1 e ACT2) e due con adalimumab (ULTRA1 e ULTRA2). Fra gli esiti valutati dalla revisione c'erano la risposta clinica, la remissione di malattia e la guarigione della mucosa intestinale (*vedi tabella 4*).

Tabella 4 -Risultati (Thorlund K 2014).

Esito	Confronto indiretto ADA vs IFN OR (IC95%)
<b>Risultati a 8 settimane</b>	
Remissione clinica	<b>0,42</b> (0,17-0,97)
Risposta clinica	<b>0,45</b> (0,23-0,89)
Guarigione mucosa	<b>0,46</b> (0,25-0,84)
<b>Risultati a 52 settimane</b>	
Remissione clinica	0,72 (0,31-1,76)
Risposta clinica	0,54 (0,25-1,13)
Guarigione mucosa	0,50 (0,23-1,11)

Gli autori della revisione concludono affermando che sia IFN che ADA sono più efficaci del placebo sugli esiti valutati e che IFN è più efficace di ADA nell'indurre la remissione, la risposta clinica e la guarigione della mucosa a 8 settimane (differenza statisticamente significativa).

La quota di pazienti che mantiene questi esiti non permette di confermare in modo statisticamente significativo la superiorità di IFN a 52 settimane.

### Quali i dati di sicurezza per i farmaci anti-TNFα ?

I farmaci anti-TNF alfa interferiscono con il sistema immunitario e possono avere effetti su varie funzioni in cui la citochina è coinvolta (processi infiammatori, difesa dalle infezioni, immuno sorveglianza anti tumorale, ecc.).

Essi condividono un profilo di sicurezza simile che include un maggior rischio infettivo da patogeni intracellulari come TBC, altre infezioni opportunistiche, immunogenicità, reazioni acute da infusione e altre effetti collaterali più rari.

I dati disponibili derivano dagli RCT registrativi e dai loro studi di estensione anche se i dati più affidabili sono desumibili dai registri che per numerosità dei pazienti e tempi di osservazione sono in grado di individuare eventi anche rari o che compaiono dopo una lunga esposizione.

## Infezioni

Il rischio di sviluppare infezioni gravi in corso di terapia con un anti-TNF alfa deve essere sempre considerato, in particolare quando associati a steroidi e/o tiopurine che a loro volta aumentano la probabilità di sviluppare complicanze infettive. Inoltre tale rischio può aumentare con l'età del paziente, la gravità della malattia, la presenza di malnutrizione.

### Infezioni tubercolari

Durante un trattamento con farmaci anti-TNF alfa il rischio di tubercolosi può aumentare da 4 a 8 volte (Van Assche G 2011). Prima dell'inizio di una terapia con anti-TNF alfa è quindi fortemente raccomandato eseguire uno screening per escludere una tubercolosi latente; in caso di TBC latente la profilassi può ridurre il rischio di riattivazione del 70% (Theis VS 2008).

La diagnosi di tubercolosi latente si basa sulla storia familiare e lavorativa del paziente, l'Rx del torace, il test cutaneo alla PPD secondo Mantoux e la produzione di gamma-interferon da parte di linfociti stimolati con antigene tubercolinico (test al Quantiferon) (Rahier JF 2014). Quest'ultimo test è da preferire alla intradermoreazione nei soggetti vaccinati ed in quelli in terapia steroidea anche se in una revisione sistematica della letteratura comprendente nove studi condotti su un totale di 1.309 pazienti con MICI si conclude che sia il test cutaneo alla tubercolina che quello al quantiferon sono influenzati negativamente dalla terapia steroidea (Shahidi N 2012).

In caso di tubercolosi latente lo schema di terapia più largamente raccomandato dalle linee guida è: isoniazide 300mg/die per via orale nelle 4 settimane precedenti il trattamento con farmaco biologico e proseguita per 9 mesi durante il trattamento con un anti-TNF alfa.

L'utilità di ripetere il test annualmente in corso di terapia con farmaco biologico è incerta, ma questo comportamento viene raccomandato da qualche autore lì dove la TB è endemica (Fuchs I 2009).

In un lavoro su 3.357 pazienti con IBD trattati con anti-TNF alfa censiti nelle banche dati del National Veterans Affairs, il rischio di riattivazione di TB latente in pazienti sottoposti a screening corretto è risultato essere molto basso, pari a 2.8 per 10.000 pazienti-anni (Hou JK 2017).

Si sottolinea come **negli RCP di infliximab, adalimumab e golimumab la tubercolosi attiva è inserita fra le controindicazioni.**

### HBV e HCV

#### Profilassi infezione HBV

Le Linee Guida dell'Associazione Europea per lo studio delle malattie del fegato (EASL) aggiornate nel 2017 sostanzialmente ricalcano le stesse rac-

**Tabella 5.** *Principali controindicazioni e precauzioni d'uso degli anti-TNF alfa (adalimumab, golimumab e infliximab) rielaborate dalle schede tecniche.*

Controindicazioni e principali precauzioni d'uso
<ul style="list-style-type: none"><li>- In presenza di <b>infezioni acute o croniche in fase attiva</b> gli anti-TNF<math>\alpha</math> sono controindicati; le patologie principalmente interessate sono tubercolosi, HIV ed epatite cronica B. In particolare prima di iniziare la terapia i pz. devono essere sottoposti a screening per escludere una inf. tubercolare (TB) latente. I pz. con TB latente devono essere sottoposti a terapia antimicobatterica standard prima di assumere in anti-TNF<math>\alpha</math>. I pz. a rischio di inf. da HBV devono essere valutati per una precedente evidenza di inf. da HBV prima di iniziare il trattamento. Non sono disponibili dati adeguati sul trattamento di portatori di HBV con anti-TNF<math>\alpha</math>, in associazione con terapia antivirale, per la prevenzione della riattivazione di tale virus. Pz. portatori di HBV, che richiedano un trattamento con anti-TNF<math>\alpha</math>, devono essere mantenuti sotto stretto controllo. per tutta la durata della terapia e per un congruo periodo di tempo successivo al termine della stessa.</li><li>- <b>Scompenso cardiaco.</b> Quando lo scompenso è di classe III o IV (NYHA) gli anti-TNF<math>\alpha</math> sono controindicati.</li><li>- <b>Gravidanza.</b> Nelle donne in età fertile l'RCP suggerisce di adottare una adeguata contraccezione durante il loro uso. Per INF e GOL la contraccezione deve essere prolungata per 6 mesi, per ADA per 5 mesi dopo la sospensione del trattamento. Nell'RCP il loro uso in gravidanza non è raccomandato. In assenza di dati da RCT, il GdL condivide tale principio di cautela. Un recente studio di coorte su 106 donne gravide in trattamento con INF o ADA ha valutato gli effetti sull'andamento della malattia nelle gravide e la comparsa di EA nei bambini esposti a tali farmaci. Nelle paz. in remissione stabile la sospensione del farmaco fra la 20 e la 25° sett.(media 22 sett.) non ha portato ad un aumento ricattizzazioni rispetto al gruppo non in remissione che ha continuato il farmaco per l'intera gravidanza, nè ad una perdita di risposta alla ripresa del trattamento. Ad 1 anno dalla nascita, i bambini sottoposti ai farmaci fino alla 22° sett. non hanno presentato differenze rispetto a quelli esposti per l'intera gravidanza e ai coetanei non esposti in termini di: crescita, frequenza di infezioni, allergie, eczemi ed EA ai vaccini (de Lima A 2016).</li><li>- <b>Tumori</b> (solidi o ematologici). Cautela deve essere esercitata nel considerare un trattamento con anti-TNF<math>\alpha</math> in pz. con anamnesi di neoplasie maligne. Nei pazienti con neoplasie in atto, la decisione di continuare il trattamento dovrà essere presa caso per caso dopo un'attenta valutazione del bilancio rischio beneficio; tale decisione dovrà essere condivisa con il paziente e con lo specialista oncologo.</li><li>- <b>Eventi neurologici.</b> L'utilizzo di anti-TNF<math>\alpha</math> è stato associato a rari casi di nuova insorgenza o di esacerbazione dei sintomi clinici e/o delle evidenze strumentali di malattie demielinizzanti tra cui la sclerosi multipla. In pz. con malattie demielinizzanti, prima di iniziare il trattamento considerarne i benefici e i rischi.</li><li>- <b>Patologia autoimmune sistemica.</b> La presenza, al momento della decisione terapeutica, di manifestazioni cliniche riconducibili ad una patologia autoimmune sistemica (es. LES, sclerosi sistemica) deve indurre particolare prudenza quando si inizia il trattamento e nella gestione del follow-up.</li><li>- <b>Vaccinazioni.</b> L'uso di vaccini vivi in corso di trattamento con anti-TNF<math>\alpha</math> non è raccomandato.</li><li>- <b>Procedure chirurgiche.</b> L'esperienza riguardante la sicurezza nell'ambito di procedure chirurgiche in pz. trattati con anti-TNF<math>\alpha</math> è limitata. Il t1/2 di ciascun farmaco deve essere tenuta in considerazione quando si pianifica un intervento chirurgico.</li></ul>

comandazioni delle precedenti del 2012, anche se suggeriscono l'uso di un analogo nucleotidico (entecavir e tenofovir - del primo si segnala la minore nefrotossicità) al posto della lamivudina (analogo nucleosidico), per la possibile emergenza di resistenze virali (EASL 2017).

Tutti i pazienti in programma per un trattamento con farmaci immunosoppressori (tra cui MTX e biologici) devono essere sottoposti a screening con esecuzione di HBsAg, anti-HBs ed anti-HBc, cui se necessario andrà aggiunta anche la ricerca di HBV-DNA.

**In caso di negatività di HBsAg, anti-HBs ed anti-HBc** il paziente non dovrà eseguire alcun ulteriore accertamento, né dovrà essere sottoposto ad alcuna terapia.

**In questo caso deve essere valutata l'opportunità di proporre la vaccinazione per l'HBV.**

**Tutti i pazienti HBsAg positivi** dovrebbero essere valutati da uno specialista epatologo, per definire se si tratta di vera e propria malattia da HBV o di sola infezione cronica da HBV (portatore di infezione latente) e comunque tutti, visto l'alto rischio di riattivazione anche nei portatori di infezione latenti, dovrebbero ricevere un trattamento protratto fino ad almeno 12 mesi dopo la sospensione del farmaco immunosoppressivo. Vanno monitorate le transaminasi e l'HBV-DNA ogni 3-6 mesi durante il trattamento, e fino a 12 mesi dopo la sospensione dell'antivirale, visto che non è infrequente la riattivazione di HBV dopo la sua sospensione.

**I pazienti HBsAg negativi ma anti-HBs ed anti-HBc positivi** devono eseguire HBV DNA e, se positivi, essere trattati come gli HBsAg positivi. Se invece risultano HBV-DNA negativi, viene raccomandato un monitoraggio preventivo con determinazione di HBsAg e/o HBV-DNA ogni 1-3 mesi durante il trattamento e fino a 12 mesi dopo la sua sospensione.

La positivizzazione di HBsAg si accompagna invariabilmente ad una epatite, mentre la positivizzazione di HBV-DNA predice una epatite nel 50% dei casi.

**In caso di positivizzazione di HBV-DNA o HBsAg** è raccomandata terapia antivirale, che va instaurata il più precocemente possibile, indipendentemente dal livello delle transaminasi. In particolari situazioni cliniche, caratterizzate da terapie immunosoppressive di lunga durata, scarsa adesione allo schema di monitoraggio e presenza di altri fattori giudicati dal clinico ulteriormente predisponenti la riattivazione virale, può essere presa in considerazione una terapia antivirale. (EASL 2017).

### **Infezioni opportunistiche**

In uno studio caso-controllo in pazienti con Malattia infiammatoria cronica intestinale il rischio di sviluppare un'infezione opportunistica era aumentato di 3 volte in corso di terapia con immunosoppressori, steroidi o INF usati singolarmente e triplicava quando queste terapie venivano associate fra loro [OR 14,5, IC 95% 4,9-43] (Toruner M 2008)

### **Immunogenicità**

I tre anticorpi monoclonali anti-TNF alfa (infiximab, adalimumab, golimumab) sono tutti immunogeni e, sebbene in misura diversa, in grado di indurre produzione di anticorpi, talvolta neutralizzanti (auto anticorpi). Questo fenomeno rende almeno parzialmente conto della progressiva perdita della loro efficacia che talvolta si osserva (fallimento secondario) e viene ridotto dalla associazione con farmaci immunosoppressori (Van Assche G 2008). L'incidenza di reazioni da ipersensibilità correla con la formazione di anticorpi in particolare è associata alla somministrazione episodica di INF (Orlando A 2011 SI-GE).

### **Scompenso cardiaco congestizio**

Lo scompenso cardiaco congestizio di classe NYHA III o IV costituisce una controindicazione assoluta alla utilizzazione degli antagonisti del TNF alfa per il sostanziale pericolo di peggioramento del quadro e di aumentato rischio di morte del paziente. Tale rischio è stato documentato in diversi studi clinici (Coletta AP 2002, Kwon HJ 2003, Chung ES 2003).

### **Tumori solidi ed ematologici**

Il rischio di sviluppare una neoplasia in seguito al trattamento con anti-TNF alfa viene sempre descritto considerando le MICI nel loro insieme ed è quindi difficile estrapolazione la possibilità che si verifichi questo evento nei pazienti con sola CU.

Ciò premesso, non sono disponibili prove robuste a conferma di un maggior rischio neoplastico nei pazienti con MICI in trattamento con anti-TNF alfa. Inoltre è complesso documentare una correlazione fra esposizione agli anti-TNF alfa ed insorgenza di tumori solidi, dato che la stessa malattia e l'assunzione di altri farmaci immunomodulatori rappresentano fattori di rischio indipendenti per questo esito.

I dati più numerosi provengono dai registri Nord americano TREAT con dati a 5 anni (Lichtstein GR 2012) e Danese con dati dal 1999 al 2005 (Caspersen S 2008). In essi sono state analizzate retrospettivamente popolazioni di pazienti con MICI (prevalentemente M. di Crohn) in trattamento con INF o altra terapia (prevalentemente AZA/MTX o corticosteroidi).

L'analisi di tali coorti non mostra differenze significative nell'incidenza di tumori solidi fra pazienti trattati o non trattati con INF.

Anche la Consensus ECCO sulle neoplasie nelle MICI afferma che mentre per l'uso di tiopurine è confermato un aumento del rischio di insorgenza di neoplasie, le prove disponibili non hanno dimostrato un aumentato rischio complessivo di cancro nei pazienti trattati con solo anti-TNF (Annese V, 2015).

#### Linfoma non Hodgkin (LNH)

E' difficile calcolare la stima di un maggior rischio di linfomi nei pazienti in trattamento con anti-TNF alfa poiché sia le MICI che il trattamento con tiopurine costituiscono fattori di rischio per tale malattia. Nei pazienti con MICI in trattamento con tiopurine è documentato un maggior rischio di linfoma che può essere annullato con la sospensione del farmaco. Tale esito non è invece documentato nei pazienti in trattamento solo con anti-TNF (Annese V 2015, Bougerie L 2015, Biancone L 2017)

#### Neoplasie cutanee

I dati disponibili non sono numerosi, univoci e di difficile interpretazione a causa della presenza di fattori confondenti come il trattamento con tiopurine. E' stato comunque riportato un aumento del rischio di neoplasia cutanee (melanomatose e non) di circa due volte. Di conseguenza la Consensus ECCO e le LG IG IBD raccomandano metodi di protezione solare e screening dermatologici regolari, in particolare nei pazienti di età oltre 50 anni (Biancone L 2017, Annese V 2015, Bougerie L 2015).

#### **Anti-TNF alfa nella popolazione di età $\geq$ 65 anni.**

Circa un quarto dei pazienti ospedalizzati per una Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale presenta un'età superiore ai 65 anni. La prevalenza di questa malattia in questa fascia di età sta aumentando così come il tasso di ospedalizzazione e la mortalità legata alla chirurgia.

Il profilo di sicurezza ed efficacia degli anti-TNF alfa nei pazienti di età superiore ai 65 anni è poco documentato negli studi clinici poiché i criteri di arruolamento usualmente prevedono un'età inferiore.

Le Agenzie regolatorie non pongono limiti all'uso di questa classe di farmaci in questa popolazione e le schede tecniche di adalimumab, golimumab ed infliximab segnalano percentuali di infezioni gravi (alcune ad esito fatale) maggiori nei pazienti sopra i 65 anni rispetto a pazienti più giovani; le stesse schede invitano a porre particolare attenzione nell'uso di questi farmaci in questa fascia di età.

In una indagine epidemiologica caso-controllo a cui hanno partecipato 16 centri italiani di riferimento per le MICI che prescrivono biologici fin dalla loro prima commercializzazione sono stati raccolti i dati clinici dei 3.079 paz trattati con IFN (n= 2475) e con ADA (n= 604 paz.) fra il 2000 e il 2009. Di questi pazienti, solo 95 di età  $\geq$ 65 anni (range 65-84 anni) sono stati trattati con anti-TNF alfa. I loro dati clinici sono stati confrontati con quelli di una coorte di 190 pazienti più giovani (range 16-64 anni) in trattamento con anti-TNF alfa e con quelli di una coorte di altri 190 pazienti di età  $\geq$  65 anni (range 65-81) in trattamento con altri farmaci.

I risultati dello studio hanno mostrato una più alta incidenza di infezioni gravi e della mortalità collegata all'ospedalizzazione rispetto ad una popolazione più giovane o rispetto a pazienti della stessa età che non assumevano un anti-TNF alfa (Cottone M 2011).

**Il GdL, quindi raccomanda** che in assenza di dati che confermino il profilo di sicurezza dei farmaci biologici nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni, la scelta di utilizzare un anti-TNF alfa in questa fascia di età sia considerata caso per caso dopo aver valutato con estrema attenzione rischi e benefici del trattamento.

**Tabella 6.** Indicazioni registrate per i farmaci biologici in ambito gastroenterologico (*riportate in modo testuale da RCP [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)—ultimo accesso 20/09/2017*) rimborsabilità e regime di fornitura a novembre 2017.

<p><b>Adalimumab</b></p>	<p><b>Malattia di Crohn</b> Trattamento della malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo in pazienti adulti che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato a base di corticosteroidi e/o di un immunosoppressore, o nei pazienti intolleranti a tali terapie o che presentino controindicazioni mediche ad esse.</p> <p><b>Malattia di Crohn in pazienti pediatrici</b> Trattamento della malattia di Crohn attiva grave nei pazienti pediatrici (dai 6 anni di età) che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale, inclusa la terapia nutrizionale primaria, a una terapia a base di un corticosteroide e ad un immunomodulatore, o che sono intolleranti o hanno controindicazioni a tali terapie.</p> <p><b>Colite Ulcerosa</b> Trattamento della <u>colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo in pazienti adulti</u> che hanno manifestato una risposta inadeguata alla terapia convenzionale inclusi i corticosteroidi e la 6-mercaptopurina (6-MP) o l'azatioprina (AZA) o che sono intolleranti o presentano controindicazioni a tali terapie.</p> <p><b>Rimborsabilità e regime di fornitura:</b> H/RRL (ricetta ripetibile limitativa, dermatologo, internista, reumatologo, gastroenterologo).</p>
<p><b>Infliximab e suoi biosimilari</b></p>	<p><b>Malattia di Crohn negli adulti:</b> -trattamento della malattia di Crohn in fase attiva, di grado da moderato a grave, in pazienti adulti che non abbiano risposto nonostante un trattamento completo ed adeguato con corticosteroidi e/o immunosoppressori; o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni mediche per le suddette terapie. -trattamento della malattia di Crohn fistolizzante in fase attiva, in pazienti adulti che non abbiano risposto nonostante un ciclo di terapia completo ed adeguato con trattamento convenzionale (inclusi antibiotici, drenaggio e terapia immunosoppressiva).</p> <p><b>Malattia di Crohn nei bambini</b> Trattamento della malattia di Crohn in fase attiva grave, nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni che non hanno risposto alla terapia convenzionale con un corticosteroide, un immunomodulatore e una primaria terapia nutrizionale o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni per le suddette terapie. Infliximab è stato studiato solo in associazione con la terapia immunosoppressiva convenzionale.</p> <p><b>Colite ulcerosa</b> Trattamento della <u>colite ulcerosa in fase attiva, di grado da moderato a grave, in pazienti adulti</u> che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie.</p> <p><b>Colite ulcerosa pediatrica</b> Trattamento della <u>colite ulcerosa in fase attiva di grado grave, in bambini e adolescenti da 6 a 17 anni di età</u>, che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-MP o AZA, o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie.</p> <p><b>Rimborsabilità e regime di fornitura:</b> H/RRL (ricetta ripetibile limitativa, dermatologo, internista, reumatologo, gastroenterologo).</p>

**Tabella 6.** Indicazioni registrate per i farmaci biologici in ambito gastroenterologico (*riportate in modo testuale da RCP [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)—ultimo accesso 20/09/2017*) rimborsabilità e regime di fornitura a novembre 2017.

<b>Golimumab</b>	<p><b>Colite Ulcerosa</b> Trattamento della colite <u>ulcerosa in fase attiva di grado da moderato a grave, in pazienti adulti</u> che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie.</p> <p><b>Rimborsabilità e regime di fornitura:</b> H/RRL (ricetta ripetibile limitativa, internista, reumatologo, gastroenterologo)</p>
<b>Vedolizumab</b>	<p><b>Colite ulcerosa</b> Trattamento di <u>pazienti adulti con colite ulcerosa attiva da moderata a grave</u>, che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o alla somministrazione di un antagonista del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF<math>\alpha</math>).</p> <p><b>Malattia di Crohn</b> Trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn attiva da moderata a grave, che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o alla somministrazione di un antagonista del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF<math>\alpha</math>).</p> <p><b>Rimborsabilità e regime di fornitura:</b> H/RRL (ricetta ripetibile limitativa, internista, gastroenterologo).</p>

**Tabella 7. COSTO DI UN ANNO DI TRATTAMENTO**

I valori indicati in tabella (€) sono stati calcolati sulla base del prezzo di gara Regionale o del prezzo massimo di cessione al SSN, al netto dell'IVA e in base alla posologia indicata in scheda tecnica\* (aggiornati a novembre 2017)

Farmaco	1° anno di trattamento (€)	Anni successivi (€)
<b>Adalimumab sc</b>	13.154 <sup>1</sup>	11.032- 22.064 <sup>2</sup>
<b>Infliximab ev (originatore)</b>	13.954 <sup>3</sup>	10.850 <sup>4</sup>
<b>Infliximab ev (biosimilare)</b>	7.560 <sup>3</sup>	5.880 <sup>4</sup>
<b>Golimumab sc</b>	14.645 <sup>5</sup>	11.899 <sup>6</sup>
<b>Vedolizumab ev</b>	14.659 <sup>7</sup>	12.827 <sup>8</sup>

**\*Note: posologia utilizzata per il calcolo dei costi**

- 160 mg alla settimana 0, 80 mg alla settimana 2 poi 40 mg a settimane alterne (pari a 31 penne da 40 mg=27 somministrazioni il 1°anno)
- 40 mg a settimane alterne (pari a 26 somministrazioni il 2°anno) oppure 40 mg alla settimana (pari a 52 somministrazioni il 2° anno)
- 5 mg/kg alle settimane 0, 2 e 6 poi ogni 8 settimane (su pazienti di 70 Kg pari a 350 mg e 9 somministrazioni il 1° anno);
- 5 mg/kg ogni 8 settimane (su pazienti di 70 Kg pari a 350 mg e 7 somministrazioni il 2° anno)
- 200 mg alla settimana 0, seguita da 100 mg alla settimana 2, poi 50 mg ogni 4 settimane (per pazienti con peso corporeo < 80 kg pari a 16 penne).  
200 mg alla settimana 0, seguita da 100 mg alla settimana 2, poi 100 mg ogni 4 settimane (per pazienti con peso corporeo > 80 kg pari a 16 penne).
- Mantenimento 50 mg ogni 4 settimane per pazienti <80 kg; 100 mg ogni 4 settimane per pazienti >80Kg (pari a 13 somministrazioni il 2° anno).
- 300 mg alla settimana 0,2,6 e successivamente ogni 8 settimane (pari a 8 somministrazioni il 1° anno)
- 300 mg ogni 8 settimane (pari a 6,5-7 somministrazioni il 2° anno).

## Quesito 5

Quale è il posto in terapia di vedolizumab nella CU moderata-grave?

### RACCOMANDAZIONE

Dopo un'analisi della letteratura disponibile, il gruppo di lavoro concorda che vedolizumab può rappresentare una ulteriore opzione terapeutica nei pazienti con **CU di grado moderato-grave** (Mayo globale fra 6 e 10) nella seguente situazione clinica:

■ **fallimento primario o secondario ad un trattamento con anti-TNF alfa**

**Nella scelta della terapia biologica di prima linea**, considerata l'assenza di studi di confronto "testa a testa" fra vedolizumab e gli anti-TNF alfa, la presenza di un unico studio registrativo e la non comparabilità dei dati di sicurezza, non è attualmente possibile individuare solidi criteri clinici di scelta fra le due classi di farmaci.

Il GdL raccomanda quindi che nella **scelta della terapia biologica di prima linea**,

■ **una strategia terapeutica alternativa agli anti-TNF alfa venga definita caso per caso** valutando benefici e rischi di entrambe le terapie, nel rispetto delle raccomandazioni definite dal Gruppo per l'utilizzo di un farmaco biologico:

- dipendenza da un trattamento con steroide per via sistemica in presenza di una resistenza o intolleranza o un bilancio beneficio/rischio negativo all'azatioprina;
- resistenza o intolleranza/controindicazione alla terapia steroidea orale

dovranno essere anche considerati i seguenti elementi clinici:

- la presenza di patologie associate (*vedi raccomandazione n. 4*);
- la presenza di controindicazioni/intolleranza agli anti-TNF alfa;
- paziente con tubercolosi latente in profilassi antitubercolare;

Una volta considerati gli elementi sopra elencati, la scelta terapeutica fra i farmaci disponibili, dovrà tener conto anche del migliore rapporto costo/opportunità, nel rispetto delle preferenze del paziente.

Particolare cautela deve essere adottata nell'uso della terapia con farmaci biotecnologici (compreso vedolizumab) nel paziente di età superiore ai 65 anni con co-morbilità alla luce del rischio di infezioni gravi.

Vedolizumab (VDZ) è un anticorpo monoclonale ricombinante interamente umano che si lega selettivamente all'integrina  $\alpha 4\beta 7$  umana espressa in modo preferenziale sui linfociti T helper migrati nel tratto GI; inibisce quindi l'adesione dei linfociti al tessuto gastrointestinale riducendo l'infiammazione.

Si presenta sotto forma di concentrato in polvere da ricostituire in acqua per preparazioni iniettabili in flaconcini da 300 mg. Dopo ricostituzione è stabile per 12 ore a 20°-25°C e per 24 ore a 2°-8°C. La dose raccomandata è 300 mg per via endovenosa -alle settimane 0, 2 e 6, seguito da una dose di mantenimento ogni 8 settimane.

L'indicazione di registrazione del farmaco ne prevede l'impiego per il trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa attiva da moderata a grave,

che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o alla somministrazione di un antagonista del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF $\alpha$ ).

#### Benefici del trattamento

Lo studio registrativo è un RCT di fase 3 in doppio cieco, multicentrico che ha arruolato 895 pazienti adulti con diagnosi di CU moderata-grave (Mayo score da 6 a 12; Mayo endoscopico  $\geq 2$ ) da almeno 6 mesi. I pazienti dovevano avere un'estensione di malattia di almeno 15 cm dal margine anale e una risposta inadeguata o perdita di risposta o intolleranza ad almeno uno fra: glucocorticoidi (prednisone 30 mg/die o altro steroide a dose equivalente per via orale per 2 settimane



o per via endovenosa per 1 settimana), AZA ( $\geq 1.5$  mg/kg per 1-8 sett) 6MP ( $\geq 0.75$  mg/kg per 1-8 sett.) o anti-TNF $\alpha$  (infliximab 5 mg/kg due dosi a distanza di almeno 2 sett.) (Feagan BG 2013)

**I principali criteri di esclusione** dallo studio erano: utilizzo di farmaci anti-TNF entro 60 gg dall'arruolamento o di ciclosporina (entro 30 gg), megacolon tossico, ascessi addominali, stomia, fistola, pregressa colectomia, rischio infettivo (per TBC latente o attiva, HBV o HCV).

Durante lo studio ai pazienti era permesso di assumere: 5-ASA, prednisone (fino a 30 mg QD) o equivalente o immunosoppressori a dosi stabili.

La somministrazione di 5-ASA o glucocorticoidi per via rettale doveva essere sospesa almeno 2 settimane prima dello screening.

Alla randomizzazione la popolazione è stata stratificata in base all'uso di steroidi orali e alla precedente esposizione a immunosoppressori e/o anti-TNF alfa (infliximab).

Lo studio era diviso in 2 fasi, una d'induzione fino alla 6° settimana ed una di mantenimento fino alla 52° settimana.

La fase d'induzione ha previsto 2 coorti di pazienti:

**Corte 1:** i pazienti venivano randomizzati (3:2) in cieco a:

- VDZ 300 mg ev alle settimane 1 e 2 (n= 225 paz.)
- Placebo (n= 149 paz.)

**Corte 2:** in aperto (non-ITT)

- VDZ 300 mg ev alle settimane 1 e 2 (n= 521 paz.)

La seconda fase (mantenimento) ha randomizzato i pazienti responder alla fase d'induzione provenienti da entrambe le coorti, a 3 bracci di trattamento (1:1:1):

- VDZ 300 mg sc ogni 8 settimane (n= 122 paz.)
- VDZ 300 mg sc ogni 4 settimane (n=125 paz.)
- placebo (n=126 paz)

Lo studio ha valutato i seguenti esiti.

**Fase d'induzione valutazione alla 6° settimana** per i soli pazienti della 1° coorte:

- **Esito 1°**, risposta clinica definita secondo lo score Mayo come una riduzione di almeno 3 punti e del 30% dal baseline + almeno 1 punto dell'item sanguinamento o punteggio assoluto 0-1.
- **Esito 2°**, remissione clinica definita come sub-score clinico MAYO  $\leq 2$  e nessun item  $> 1$ ; guarigione endoscopica (MAYO subscore 0-1).

**Fase di mantenimento valutazione alla 52° settimana** per i pazienti responder della 1° e 2° corte della fase d'induzione:

- Esito 1°, % paz in remissione clinica
- Esiti 2°, mantenimento della risposta/remissione clinica (dalla 6° alla 52° sett), guarigione endoscopica.

Si sottolinea che i paz. non responder del gruppo vedolizumab nella fase d'induzione continuavano in aperto il farmaco ogni 4 settimane mentre i pazienti del braccio placebo continuavano il placebo.

### Risultati (efficacia)

Le caratteristiche della popolazione al baseline erano sovrapponibili nelle 2 coorti in studio:

- età media di 40 aa ( $\pm 13$ ), una durata di malattia di 6,9 aa (mediana 4,9 anni), un punteggio Mayo di 8,6 ed il 50% un Mayo fra 9-12;
- la localizzazioni di malattia era: retto e sigma 13%, colon sinistro 38%, pancolite 37% dei pazienti;
- il 67% non presentava manifestazioni extra-intestinali.
- la maggior parte dei pazienti era in trattamento con almeno ed il farmaco più utilizzato era 5-ASA (74% dei pazienti); il 52% era *naïve* a infliximab.

Vedolizumab 300 mg ev alle settimane 1 e 2 nella fase d'induzione e successivamente ogni 8 settimane ha dimostrato di essere significativamente superiore a placebo nell'indurre la **remissione clinica** a 6 settimane e a 52 settimane e **nel mantenere la remissione clinica** (da 6 a 52 settimane).

La differenza osservata è:

- Fase d'induzione: 11,5% [IC95% 4,7 - 18,3]
- Fase di mantenimento: 26,1% [IC95% 14,9 - 37,2]
- Mantenimento della remissione: 11,8% [IC95% 3,1 - 20,5]

Vedolizumab 300 mg ev alle settimane 1 e 2 nella fase d'induzione e successivamente ogni 8 settimane ha dimostrato di essere significativamente superiore a placebo nell'indurre la **risposta clinica** a 6 settimane e **nel mantenere tale risposta** (da 6 a 52 settimane).

La differenza osservata è:

- Fase d'induzione: 21,7% [IC95% 11,6 - 31,7]
- Mantenimento della risposta: 32,8% [IC95% 20,8 - 44,7]

Tali risultati si sono osservati indipendentemente da un precedentemente trattamento o fallimento con infliximab.

### **Risultati (sicurezza)**

Nello studio GEMINI 1 gli eventi avversi osservati con una frequenza > 5% nel gruppo di pazienti trattati con vedolizumab sono stati: il mal di testa, la rinofaringite, la CU, infezioni delle prime vie respiratorie, artralgia, nausea, dolore addominale, anemia, affaticamento e tosse. Non sono stati segnalati casi di PML mentre l'evento avverso che più frequentemente ha portato all'interruzione del trattamento è stata la perdita di efficacia del farmaco.

Una recente pubblicazione ha analizzato i dati di sicurezza ottenuti dai pazienti arruolati negli studi registrativi di fase 3 nella CU e M. di Crohn (GEMINI 1, GEMINI 2 e GEMINI 3) e delle loro estensioni in aperto ancora in corso (GEMINI LTS) con l'obiettivo di definire il profilo di sicurezza a lungo termine del farmaco (Colombel JF 2017). La popolazione inclusa era rappresentata da 2.884 pazienti (1.114 con CU e 1.770 con MC) che avevano ricevuto almeno 1 dose di VDZ e da 504 paz. trattati con placebo. L'analisi dei dati è presentata, per entrambe le malattie e separatamente, come tasso d'incidenza degli eventi avversi (EA) per una esposizione normalizzata al farmaco e rappresenta una stima del numero di pazienti che presentano un EA ogni 100 pazienti-anni (100 Pz-A).

In tutta la popolazione (CU e MC) il numero di EA nel gruppo trattato con VDZ è risultato essere 248 ogni 100 Pz-A (IC95% 230-266), minore che nel gruppo placebo (419 ogni 100 Pz-A; IC95% 359-479). Il numero di EA gravi è risultato essere 20 ogni 100 Pz-A (IC95% 18 - 21) nel gruppo VDZ, anche in questo caso inferiore a quello nel gruppo placebo (28 ogni 100 Pz-A; IC95% 21-36) In seguito al trattamento con VDZ non è stato osservato un aumento del rischio di infezioni totali, nè di infezioni gravi: l'incidenza è stata di 63 ogni 100 Pz-A e di 4 ogni 100 Pz-A, rispettivamente vs 83 ogni 100 Pz-A e 4 ogni 100 Pz-A per il placebo. Tali risultati erano indipendenti dall'uso concomitante di steroidi o immunosoppressori.

Negli studi considerati, il rischio di reazioni correlate all'infusione è risultato essere basso (< 5%) e nella maggior parte dei casi di intensità lieve o moderata.

L'immunogenicità correlata ad una lunga esposizione è risultata bassa, ed anticorpi anti VDZ sono stati rilevati nel 4% (56/1443 pazienti) della popolazione degli studi GEMINI 1 e 2 trattata con VDZ per 52 sett. La concomitante somministrazione di immunosoppressori all'inizio del trattamento ha ridotto dell'1% questa percentuale.

Non è stata documentata associazione tra la presenza di anticorpi anti VDZ e la non risposta al farmaco. Infine, non è stata evidenziata associazione fra la comparsa di tumori maligni ed età, sesso, tipo di tumore o durata di esposizione a VDZ. Sono stati descritti 4 casi di tumore al colon su più di 2.800 paz (0.1% paziente-anno); tale incidenza è in linea con quella osservata nel decorso naturale delle MICI.

Infine non è stato osservato nessun caso di PML, complicanza invece descritta per natalizumab, altro inibitore delle integrine approvato da FDA nel trattamento del MC e in Italia limitatamente alla terapia della Sclerosi Multipla. Natalizumab, a differenza di vedolizumab, riesce a superare la barriera ematoencefalica provocando, in alcuni casi, tale effetto collaterale.

### **Commento ai risultati di sicurezza dello studio.**

I dati riportati in questo studio sono di difficile interpretazione in quanto:

- l'analisi statistica risente della sproporzione tra l'elevato numero di pazienti che aveva eseguito il trattamento attivo (n=2.884) e il numero molto più basso dei pazienti in placebo (n=504),
- la mediana del follow-up dei pazienti trattati con VDZ è stata di 365 gg (range 1-1.977) mentre solo 1.401 pazienti sono stati seguiti per più di un anno e di essi solo 40 per più di 4 anni.

Da questo studio la probabilità che un paziente trattato con VDZ per un anno presenti un EA grave risulta comunque essere attorno al 20%.

I dati di sicurezza disponibili per VDZ possono essere considerati promettenti ma per la sua recente introduzione nella pratica clinica, sono ad oggi desumibili solo dagli studi registrativi o da brevi follow up di pazienti trattati in aperto e non consentono di confermare il suo profilo di rischio.

### **Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro**

Vedolizumab 300 mg ev ogni 8 sett. ha dimostrato di essere significativamente superiore a placebo nell'indurre la remissione clinica nella fase d'induzione, nella fase di mantenimento e nel mantenere la remissione clinica (da 6 a 52 settimane).

Il GdL quindi ritiene che possa rappresentare un'ulteriore opzione terapeutica disponibile nei pazienti con CU di grado moderato-grave (Mayo globale fra 6 e 10) in caso di fallimento primario o secondario ad un trattamento con anti-TNF alfa.

In assenza di studi di confronto diretto fra vedolizumab e gli anti-TNF che ne comparino efficacia e sicurezza non è attualmente possibile individuare solidi criteri clinici di scelta fra le due classi di farmaci.

**Il GdL raccomanda quindi che la scelta di utilizzare vedolizumab come prima linea di terapia biologica in alternativa agli anti-TNF alfa**, dovrà essere definita caso per caso dopo aver valutato benefici e rischi di entrambe le terapie, nel rispetto delle raccomandazioni definite dal Gruppo per l'utilizzo di un farmaco biologico (*vedi raccomandazione del quesito 4*).

Inoltre dovranno essere anche considerati i seguenti elementi clinici:

- la presenza di patologie associate (vedi raccomandazione n. 4);
- la presenza di controindicazioni/intolleranza agli anti-TNF alfa;
- paziente con tubercolosi latente in profilassi antitubercolare.

Una volta considerati gli elementi sopra elencati, **la scelta terapeutica fra i farmaci disponibili, dovrà tener conto anche del migliore rapporto costo/opportunità**, nel rispetto delle preferenze del paziente.

## Quesito 6

## Quale farmaco utilizzare se fallisce il primo biologico ?

### RACCOMANDAZIONE

**Il GdL è concorde nell'affermare che i dati a supporto di quale farmaco biologico utilizzare dopo il fallimento di una prima linea biologica sono pochi e non conclusivi pertanto anche sulla base della propria esperienza clinica suggerisce:**

- **nei pazienti con CU grave** (Mayo globale >10 o criteri Truelove-Witts) dopo il fallimento di una terapia con infliximab il Gruppo di Lavoro raccomanda il ricorso alla chirurgia in quanto le prove di efficacia disponibili depongono a favore di questa strategia
- **nei pazienti con CU moderata**
  - in caso di fallimento primario con un anti-TNF alfa di considerare lo *swap* a vedolizumab
  - in caso di fallimento secondario (perdita di efficacia) con un anti TNF-alfa di considerare lo *switch* ad un secondo anti TNF-alfa o lo *swap* a vedolizumab

Nei pazienti con CU moderata in caso di sospensione per eventi avversi ad un anti-TNF alfa, il GdL ritiene ragionevole considerare l'uso di un secondo anti-TNF alfa.

### Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

**Nei pazienti con CU grave** refrattari ad una terapia iniettabile con steroidi (3gg), prima dell'intervento chirurgico è indicato un solo tentativo di salvataggio con una terapia a base di infliximab (5-7 gg) o ciclosporina.

Riguardo alla possibilità di eseguire una ulteriore terapia di "salvataggio" con il farmaco non utilizzato nel primo tentativo (INF oppure CYS oppure tacrolimus), è disponibile una recente revisione sistematica. Essa ha incluso 10 studi e 314 pazienti: le percentuali di risposta e remissione della malattia sono risultate essere rispettivamente del 62% e del 39%, mentre il ricorso alla colectomia si è comunque reso necessario nel 28% dei pazienti dopo 3 mesi, e nel 42% dopo 12 mesi (Narula N 2015).

**Sulla base di questi dati il GdL raccomanda il ricorso alla chirurgia nei pazienti con CU grave che hanno fallito una terapia di salvataggio con INF.**

La valutazione di una seconda terapia di salvataggio dovrà essere riservata a casi selezionati, considerando con attenzione i benefici e rischi ed avendo la disponibilità di ricorrere in tempi rapidi ad una chirurgia dedicata.

**Nei pazienti con CU moderata** per considerare fallito un trattamento con un biologico è necessario che esso sia stato somministrato alla posologia massima consentita. Una risposta solo parziale potrebbe essere attribuibile ad una sua posologia sub-ottimale e in questo caso è necessario incrementare la dose di ogni somministrazione, od avvicinare le somministrazioni.

L'obiettivo terapeutico deve essere lo stabile recupero della risposta clinica senza il quale è necessario cambiare tipologia di farmaco.

Infatti, uno studio retrospettivo su 110 pazienti che avevano presentato una risposta solo parziale ad INF o nei quali il farmaco aveva perso efficacia nel tempo (fallimento secondario) ha mostrato che nel 45% dei casi la sua concentrazione ematica era risultata sub-terapeutica, mentre nel 17% dei casi erano presenti anticorpi antifarmaco (Afif W 2010). In questo studio all'incremento della posologia era seguita una risposta clinica nell'86% dei pazienti con livelli di farmaco sub-ottimali e solo nel 17% dei pazienti in cui erano presenti anticorpi anti farmaco.

Dati analoghi sono stati riportati in un altro studio prospettico su pazienti con riaccensione della malattia infiammatoria cronica intestinale in corso di terapia di mantenimento con ADA (Roblin 2014).

Non sono disponibili studi testa a testa che abbiano confrontato l'efficacia di un secondo anti TNF-alfa (*switch*) o di un farmaco con differente meccanismo d'azione come vedolizumab (*swap*) **nei pazienti con CU moderata** che hanno fallito un primo trattamento con anti-TNF-alfa. Inoltre nessuno studio ha ancora valutato l'efficacia di un anti TNF-alfa nei pazienti che hanno fallito vedolizumab in prima linea biologica

Le prove disponibili derivano da pochi studi, prevalentemente osservazionali, che hanno valutato l'efficacia di un secondo anti-TNF alfa (ADA o INF) dopo il fallimento di un primo anti-TNF alfa (*switch*).

Un'analisi per sottogruppi dell'RCT registrativo di vedolizumab ha valutato la sua efficacia dopo il fallimento di un anti-TNF alfa (Faegan BG 2013).

L'unico RCT disponibile sull'argomento è quello registrativo di adalimumab (**ULTRA 2**) nel quale il 40% della popolazione arruolata (198/494 paz) aveva fallito un primo ciclo di terapia con INF (Sandborn WJ 2012).

In questo studio i pazienti trattati con ADA anti-TNF-alfa *naive* hanno ottenuto una percentuale di remissione clinica doppia rispetto ai pazienti che avevano fallito un trattamento con INF, sia all'8° settimana di terapia (21% vs 9%) che alla 52° settimana (22% vs 10%). Inoltre, nei pazienti precedentemente trattati con INF la % di remissione clinica all'8° settimana di trattamento con ADA non era significativamente diversa dal placebo (9% vs 7% p= 0,559) mentre ha raggiunto la significatività statistica nei pazienti anti-TNF-alfa *naive* (21% vs 11%; p= 0,017).

Alla 52° settimana anche l'esito secondario di remissione clinica senza steroide non è stato raggiunto nei pazienti precedentemente trattati con INF.

In una recente pubblicazione è stata tentata una metanalisi prendendo in considerazione 6 studi (4 osservazionali e 2 prospettici) nei quali i pazienti non responsivi ad INF sono stati trattati con ADA. Solo in 4 di loro erano riportate le percentuali di risposta clinica e remissione che sono risultate essere estremamente variabili (dal 23% al 92% e dallo 0% al 50%, rispettivamente). L'eterogeneità del disegno degli studi (diversa durata del follow up) e la mancanza di precise motivazioni dello *switch* non hanno consentito di stimare l'efficacia dei trattamenti con una metanalisi formale (Gisbert JP 2015).

Poiché vedolizumab agisce con un meccanismo che non coinvolge direttamente il TNF-alfa, è possibile ipotizzarne l'efficacia in tutti i casi di non risposta (primaria o secondaria) agli anti TNF.

I dati a supporto di questa ipotesi attualmente sono pochi e derivano da un'analisi per sottogruppi dello studio GEMINI 1 che comprendeva una quota non marginale di pazienti (48%) trattati in precedenza con infliximab (Faegan BG 2013) e da un'analisi post-hoc degli stessi pazienti (n=464 paz INF naive e n= 367 paz. INF-IR\*) che ha valutato la risposta clinica a 6 settimane nei due gruppi di pazienti (Faegan BG 2017). I risultati di entrambe le analisi mostrano che l'efficacia di vedolizumab non è influenzata da un precedente fallimento con infliximab.

Sulla base di questi dati e in assenza di studi testa a testa che abbiano valutato la maggiore efficacia di una molecola rispetto all'altra, in caso di fallimento di una prima linea biologica con anti TNF alfa le alternative percorribili sono due: utilizzare una seconda biologica con uguale meccanismo d'azione (*switch*), oppure scegliere un bDMARD con diverso meccanismo d'azione (*swap*).

A questo proposito la Consensus canadese raccomanda:

- in caso di fallimento primario lo *swap* a vedolizumab,
- in caso di fallimento secondario lo *switch* ad un secondo anti-TNF-alfa o lo *swap* a vedolizumab.

Il documento di Consensus ECCO riporta solo che vedolizumab è efficace nei pazienti che hanno fallito un ciclo con anti TNF alfa, senza alcun accenno al tipo di fallimento (Harbord M 2017).

**Il GdL concorda** nel ritenere poco numerosi e non conclusivi i dati a supporto di quale farmaco utilizzare dopo il fallimento di una prima linea biologica. Pertanto sulla base della propria esperienza clinica suggerisce:

- nei pazienti con **CU grave** dopo il fallimento di una terapia con infliximab di ricorrere alla chirurgia, in quanto le prove di efficacia disponibili depongono a favore di questa strategia;
- nei pazienti con **CU moderata** in caso di fallimento primario con anti TNF-alfa lo *swap* a vedolizumab
- nei pazienti con **CU moderata** in caso di fallimento secondario con anti TNF-alfa lo *switch* ad un secondo anti TNF-alfa o lo *swap* a vedolizumab

**Nei pazienti con CU moderata in caso di sospensione di un anti-TNF alfa per eventi avversi, il GdL ritiene ragionevole considerare un secondo anti-TNF alfa.**

\*INF-IR= fallimento di un anti-TNF alfa (risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza)

## Quesito 7

### Ci sono criteri per definire la durata del trattamento con un farmaco biologico in caso di risposta positiva ?

#### RACCOMANDAZIONE

Non esistono attualmente dati da studi clinici che permettono di individuare il corretto "timing" della sospensione del farmaco biotecnologico.

Le raccomandazioni delle LG, condivise dal Gruppo di Lavoro, derivano infatti dal parere degli esperti che suggeriscono di considerare la sospensione del trattamento dopo un adeguato periodo di remissione protratta della malattia e comunque non prima di 12 mesi di terapia con biotecnologico.

In caso di sospensione deve comunque essere attuata una stretta sorveglianza delle condizioni cliniche del paziente; le prove disponibili suggeriscono che in caso di riaccensione della malattia la ripresa del trattamento è efficace in circa l'80% dei casi.

#### Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Nonostante i dati derivino solo da studi osservazionali, l'efficacia a lungo termine della terapia con anti-TNF alfa nel mantenimento della remissione della CU è largamente riportata in letteratura e condivisa dai clinici.

Una volta ottenuta una protratta remissione di malattia con il biologico, sia il medico che il paziente che il Servizio Sanitario hanno validi motivi (sicurezza, compliance, costi) per ipotizzarne la sospensione, ma anche in questo caso non esistono studi prospettici controllati per valutare la probabilità di riaccensione di malattia dopo la sospensione del farmaco, e quindi quale linea di comportamento adottare.

I dati disponibili sull'argomento provengono solo da studi osservazionali retrospettivi, tutti piuttosto coerenti fra loro.

Una revisione sistematica comprendente studi pubblicati tra il 2012 ed il 2014 riporta una probabilità di riaccensione di malattia del 14-42% a 12 mesi dalla sospensione dell'anti-TNF alfa e del 25-48% a 24 mesi. Tali prevalenze si riducono al 17-25% e 25-35%, rispettivamente, se il paziente è anche in remissione endoscopica stabile (Torres J 2015).

Analoghi risultati sono riportati in due successivi studi, tra loro molto simili.

Nel primo, multinazionale e retrospettivo di coorte sono stati coinvolti 13 centri terziari in 7 nazioni europee e sono stati osservati 193 pazienti con CU in terapia con anti-TNF alfa in remissione clinica ed endoscopica da almeno 12 mesi: di essi 111 hanno sospeso il biologico ed 82 l'hanno proseguito secondo l'abituale schema posologico.

Nel primo gruppo 53 pazienti (48%) hanno presentato recidiva durante il follow-up, con una incidenza di 23,3 su 100 anni-paziente, mentre nel gruppo che ha proseguito il trattamento la recidiva di malattia è comparsa in 14 pazienti (17%), con una incidenza di 7,2 su 100 anni-paziente (Fiorino G 2016).

Nel secondo, anch'esso multicentrico osservazionale retrospettivo condotto in 78 centri spagnoli, sono stati osservati 324 pazienti con CU in remissione clinica (di cui 160 anche con accertata remissione endoscopica) dopo sospensione dell'anti-TNF alfa. La mediana del follow-up era 2,4 anni, ma alcuni sono stati seguiti fino a 7 anni. Dopo un anno di follow-up l'80% dei pazienti era ancora in remissione, il 67% lo era ancora a 2 anni, il 60% a 3 anni, il 53% a 4 anni, il 48% a 5 anni, il 39% a 6 anni ed infine il 31% a 7 anni. Nei pazienti con CU in remissione anche endoscopica l'incidenza di riaccensione di malattia è risultata essere del 19% per anno-paziente (Casanova MJ, 2017).

In tutti e tre i sopracitati lavori la ripresa della terapia con anti-TNF alfa nei pazienti con ricaduta si è dimostrata efficace, con una prevalenza compresa tra il 77 e l'80%.

Il National Institute for Clinical Excellence (NICE) raccomanda di prendere in considerazione la sospensione dell'anti-TNF alfa in tutti i pazienti con CU in stabile remissione dopo 12 mesi di trattamento, con la possibilità di riprendere il farmaco in caso di riaccensione di malattia (NICE TA 329, 2015).

Nella terza Consensus dell'ECCO la possibilità di sospendere la terapia biologica nei pazienti in stabile remissione viene menzionata, senza che peraltro se ne specifichino le modalità. Vengono altresì considerate sia la possibilità che la malattia si riaccenda che la percentuale di risposta di questi pazienti ad un secondo ciclo (Harbord M, 2017).

**Sulla base di quanto sopra esposto il GdL, suggerisce** di prendere in considerazione la sospensione del biologico non prima di 12 mesi dal raggiungimento della remissione clinica ed endoscopica di malattia, attuando una stretta sorveglianza, con l'obiettivo di una possibile ripresa del farmaco in caso di riaccensione della malattia.

## BIBLIOGRAFIA

- [Afif W 2010] Afif W et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1133-1139.
- [Annese V 2013] Annese V et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. Statement 2A. *J Crohn Colitis* 2013;7:982-1018.
- [Annese V 2015] Annese V, Beaugerie L, Egan L et al. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *JCC* 2015;9:945-65.
- [Archer R 2016] Archer R, Tappenden P, Ren S, Martyn-St James M, Harvey R, Basarir H, et al. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy (including a review of TA140 and TA262): clinical effectiveness systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2016;20(39).
- [Ardizzone S 2006] Ardizzone S et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:47-53.
- [Askling J 2005] Askling J et al. Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2005;54:617-22.
- [Austin AS 2001] Austin AS et al. Inflammatory bowel disease, azathioprine and skin cancer: case report and literature review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:193-4.
- [Bartels SA 2013] Bartels SA et al. Prolonged preoperative hospital stay is a risk factor for complications after emergency colectomy for severe colitis. *Colorectal Dis* 2013;1392-8.
- [Beaugerie L 2009] Beaugerie L et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374(9701):1617-25.
- [Beaugerie L 2015] Beaugerie L et al. Cancers Complicating Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med* 2015;372:1441-52.
- [Bewtra M 2013] Bewtra M et al. Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Are Associated With Elevated Standardized Mortality Ratios: A Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(3):599-613.
- [Biancone L 2017] Biancone L et al. Safety of treatments for inflammatory bowel disease: Clinical practice guidelines of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). *Digestive and Liver Disease* 2017;49:338-58.
- [Bitton A 2012] Bitton A et al. Treatment of Hospitalized Adult Patients With Severe Ulcerative Colitis: Toronto Consensus Statements. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:179-194.
- [Bougerie L 2015] Beaugerie L et al. Cancers Complicating Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med* 2015;372:1441-52.
- [Bressler B 2015] Bressler B et al. Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Nonhospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus. *Gastroenterology* 2015;148:1035-1058.
- [Bryan S 2010] Bryan S et al. Infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis. *Health Technology Assessment* 2010;14:9-15.
- [Burish J 2014] Burisch J et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63(4):588-97.
- [Campbell S, 2005] Campbell S et al. Cyclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17(1):79-84.
- [Campieri M 2003] Campieri M et al. Oral beclometasone dipropionate in the treatment of extensive and left-sided active ulcerative colitis: a multicentre randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1471-1480.
- [Casanova MJ 2017] Casanova MJ et al. Evolution After Anti-TNF Discontinuation in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Long-Term Follow-Up Study. *Am J Gastroenterol* 2017;112:120-131.
- [Caspersen S 2008] Caspersen S et al. Infliximab for Inflammatory Bowel Disease in Denmark 1999-2005: Clinical Outcome and Follow-Up Evaluation of Malignancy and Mortality. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2008;6:1212-1217.
- [Chaparro M 2017] Chaparro M et al. Evolution After Anti-TNF Discontinuation in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Long-Term Follow-Up Study. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:120-31.
- [Chung ES 2003] Chung ES et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in pa-



- tients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107(25):3133-40.
- [Coletta AP 2002] Coletta AP et al. Clinical trials update: RENEWAL (RENAISSANCE and RECOVER) and ATTACH. *The European Journal of Heart Failure* 2002;4:559-561.
  - [Colombel JF] Colombel JF, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017;66:839-851.
  - [Cottone M 2011] Cottone M et al. Advanced Age Is an Independent Risk Factor for Severe Infections and Mortality in Patients Given Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2011;9:30-35.
  - [Danese S 2017] Danese S et al. ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease—An Update. *Journal of Crohn's and Colitis* 2016;1-9 doi:10.1093/ecco-jcc/jjw198.
  - [de Lima A 2016] de Lima A et al. Tailored anti-TNF therapy during pregnancy in patients with IBD: maternal and fetal safety. *Gut* 2016;65(8):1261-8.
  - [D'Haens G 2001] D'Haens G et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis *Gastroenterology* 2001;120(6):1323-9.
  - [D'Haens G 2007] D'Haens G et al. A Review of Activity Indices and Efficacy End Points for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763-786.
  - [Dhanda AD 2012] Dhanda AD et al. Can Endoscopy Be Avoided in the Assessment of Ulcerative Colitis in Clinical Trials? *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2056-2062.
  - [Dias CC 2015] Dias CC et al. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Crohns Colitis* 2015;9(2):156-63.
  - [Dignass A 2012] Dignass A et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* (2012) 6, 991-1030.
  - [Eaden JA, 2000] Eaden JA et al. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 145-53.
  - [Eaden JA 2001] Eaden JA et al. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *GUT* 2001; 48:526-35.
  - [EASL 2017] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67(2):370-398.
  - [EMA draft 21 July 2016 1] CHMP/EWP/18463/2006 Rev. 1. Guideline on the development of new medicinal products 4 for the treatment of Ulcerative Colitis. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/07/WC500211431.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500211431.pdf).
  - [Feagan BG 2013] Feagan BG et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699-710.
  - [Faegan BG 2017] Faegan BG et al. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2017;15:229-239.
  - [Fiorino G 2016] Fiorino G et al. Discontinuation of Infliximab in Patients With Ulcerative Colitis Is Associated With Increased Risk of Relapse: A Multinational Retrospective Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1426-32.
  - [Ford AC 2011] Ford AC et al. Efficacy of 5-Aminosalicylates in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:601-616.
  - [Fuchs I 2009] Fuchs I et al. Repeated tuberculin skin testing following therapy with TNF-alpha inhibitors. *Clin Rheumatol* 2009;28(2):167-72.
  - [Gionchetti P] Gionchetti P et al. Use of corticosteroids and immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease: Clinical practice guidelines of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease. *Digestive and Liver Disease* 2017;49:604-17.
  - [Gisbert JP 2009] Gisbert JP 2009 et al. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:126-137.
  - [Gisbert JP 2015] Gisbert JP et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:613-23.

- [Gomollon F 2013] Gomollon F et al. Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: A GRADE methodology based effort of GETECCU Gastroenterol Hepatol 2013;36:104-114.
- [Harbord M 2017] Harbord M et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. Journal of Crohn's and Colitis 2017, 1–24 doi:10.1093/ecco-jcc/jjx009.
- [Healthy Canadian Alert 2014] Health Canada. Imuran (azathioprine) or Purinethol (mercaptopurine) - association with a type of blood cancer - hepatosplenic T-cell lymphoma - for health professionals. Last Update 2014. <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/38691a-eng.php>. Accessed January 17, 2015.
- [Hoie O 2007] Hoie O et al. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. Gastroenterology 2007;132(2):507-15.
- [Hou JK 2017] Hou JK et al. Tuberculosis Screening and Reactivation Among a National Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Tumor Necrosis Factor Alpha Antagonists. Inflamm Bowel Dis 2017;23(2):254-260.
- [Janerot G 2005] Janerot G et al. Infliximab as Rescue Therapy in Severe to Moderately Severe Ulcerative Colitis: A Randomized, Placebo-Controlled Study. Gastroenterology 2005;128:1805-1811.
- [Jess T 2013] Jess T et al. Trends in overall and cause-specific mortality among patients with inflammatory bowel disease from 1982 to 2010. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:43.
- [Jørgensen KK 2017] Jørgensen KK et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2017;389:2304-16.
- [Kaplan GG 2008] Kaplan GG et al. Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis. Gastroenterology 2008;(134):680-7.
- [Kwon HJ 2003] Kwon HJ et al. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. Ann Intern Med 2003;138(10):807-11.
- [Laharie D, 2012] Laharie D et al, for the Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. Lancet 2012;380:1909-15.
- [Langholz E 1991] Langholz E et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. Scand J Gastroenterol 1991; 26:1247.
- [Langholz E 1996] Langholz E et al. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. Scand J Gastroenterol 1996; 31:260.
- [Leblanc S 2011] Leblanc S et al. GETAID. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2011;106:771-7.
- [Lewis JD 2001] Lewis JD et al Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. Gastroenterology 2001;121:1080-7.
- [Lewis JD 2008] Lewis JD et al. Use of the Non-invasive Components of the Mayo Score to Assess Clinical Response in Ulcerative Colitis Inflamm Bowel Dis 2008;14(12):1660-66.
- [Lichtenstein GR 2006] Lichtenstein GR et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:621-30.
- [Lichtenstein GR 2012] Lichtenstein GR et al. Serious Infection and Mortality in Patients With Crohn's Disease: More Than 5 Years of Follow-Up in the TREAT™ Registry. Am J Gastroenterol 2012;107:1409-22.
- [Lichtiger S 1994] Lichtiger S et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. N Engl J Med 1994;330(26):1841-5.
- [Lutgens MW 2013] Lutgens MW et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. Inflamm Bowel Dis 2013;19:789-99.
- [Magro F 2013] Magro F et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. J Crohn Colitis 2013;7:827-851.
- [Magro F 2017] Magro F et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. Journal of Crohn's and Colitis, 2017, 1-39 doi:10.1093/ecco-jcc/jjx008.
- [Marshall JK 1997] Marshall JK et al. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut 1997; 40: 775-781.

- [Marshall JK 2010] Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD004115. DOI:10.1002/14651858.CD004115.pub2.
- [Marteau P 2005] Marteau P et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. Gut 2005;54:960-5.
- [Masunaga Y 2007] Masunaga Y et al. Meta-analysis of risk of malignancy with immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease. Ann Pharmacother 2007;41(1):21-8.
- [Moskovitz DN, 2006] Moskovitz DN et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4(6):760-5.
- [Mowat C 2011] Mowat C et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. British Society of Gastroenterology (BSG) Gut 2011;60:571e607.
- [Muller AF 2005] Muller AF et al. Experience of 5-aminosalicylate nephrotoxicity in the United Kingdom. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:1217-1224.
- [Narula N 2015] Narula N et al. Systematic Review: Sequential Rescue Therapy in Severe Ulcerative Colitis: Do the Benefits Outweigh the Risks?. Inflamm Bowel Dis 2015;21(7):1683-94.
- [Nguyen GC 2012] Nguyen GC et al. 5-Aminosalicylic Acid Is Not Protective Against Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis of Non-Referral Populations. Am J Gastroenterol 2012; 107:1298-1304.
- [NICE CG 166 2013] NICE Clinical Guidelines Ulcerative colitis : management <https://www.nice.org.uk/guidance/cg166/resources/ulcerative-colitis-management-pdf-35109695126725>.
- [NICE TA 163 2008] Technology appraisal guidance. Infliximab for acute exacerbations of ulcerative colitis. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta163/resources/infliximab-for-acute-exacerbations-of-ulcerative-colitis-pdf-82598373530053>.
- [NICE TA 329 2015] Technology appraisal guidance. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy <https://www.nice.org.uk/guidance/ta329/resources/infliximab-adalimumab-and-golimumab-for-treating-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-after-the-failure-of-conventional-therapy-pdf-82602495307717>.
- [Orlando A 2011] Orlando A et al. The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in Inflammatory Bowel Disease. Dig Liver Dis 2011;43(1):1-20
- [Panaccione R 2014] Panaccione R et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. Gastroenterology 2014;146:392-400.
- [Probert 2003] Probert CS et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. Gut 2003;52(7):998-1002.
- [Rahier JF 2014] Rahier JF et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. Journal of Crohn's and Colitis 2014;8:443-68.
- [Randall J 2010] Randall J et al. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. Br J Surg 2010;97:404-9.
- [Ransford RAJ 2002] Ransford RAJ et al Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. Gut 2002;51:536-539.
- [RCP Farmadati 2017] Riassunto delle caratteristiche del prodotto delle specialità medicinali a base di mesalazina. Fonte: Farmadati (aggiornato al n.60 del 28 ottobre 2017)
- [Roblin X 2014] Roblin X et al. Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. Am J Gastroenterol 2014;109:1250-56.
- [Rutter MD 2006] Rutter MD et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 2006;130:1030-8.
- [Sandborn WJ 2012] Sandborn WJ et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2012; (142):257-65;e1-3.

- [Sands BE 2001] Sands BE et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7(2):83-8.
- [Satsangi J 2006] Satsangi J et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-753.
- [Shaidi N 2012] Shahidi N et al. Performance of interferon-gamma release assays in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(11):2034-42.
- [Sherlock ME 2015]. Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM, Steinhart AH, Seow CH. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 10. Art. No.: CD007698. DOI: 10.1002/14651858.CD007698.pub3.
- [Shibolet O 2005]. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD004277. DOI: 10.1002/14651858.CD004277.pub2.
- [Schroeder KW 1987] Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317:1625-29.
- [Silverberg MS 2005] Silverberg MS et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19:5-36.
- [Singh JA 2016] Singh JA et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 2016;68(1):1-26.
- [Solberg IC 2009] Solberg IC et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009; 44:431.
- [Su C 2004] Su C, et al. Treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gastroenterology Clinics of North America* 2004;33:209-34.
- [Surawicz CM 1984] Surawicz CM et al. Rectal biopsy helps to distinguish acute self-limited colitis from idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1984;86:104-13.
- [Surawicz CM 1994] Surawicz CM et al. Mucosal biopsy diagnosis of colitis: acute self-limited colitis and idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994;107:755-63.
- [Sutherland LR 2006] Sutherland LR, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD000543. DOI: 10.1002/14651858.CD000543.pub2.
- [Thai A 2010] Tahi A et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2010;4(5):511-22.
- [Theis VS 2008] Theis VS et al. Review article: minimizing tuberculosis during anti-tumour necrosis factor-alpha treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(1):19-30
- [Thorlund K 2014] Thorlund K et al. Adalimumab versus infliximab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in adult patients naïve to anti-TNF therapy: An indirect treatment comparison meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014;8:571-581.
- [Timmer A 2016] Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JWD, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: D000478. DOI:10.1002/14651858.CD000478.pub4.
- [Torres J 2015] Torres J et al. Systematic Review of Effects of Withdrawal of Immunomodulators or Biologic Agents From Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2015;149:1716-30.
- [Toruner M 2008] Toruner M et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;134(4):929-36.
- [Travis SP 2012] Travis SP et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut* 2012;61(4):535-42
- [Truelove SC 1955] Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955;2:1041-1048.
- [Truelove SC 1962] Truelove SC et al. Comparison of Corticosteroid and Sulphasalazine Therapy in Ulcerative Colitis. *Br Med J* 1962; 2(5321):1708-1711.
- [Truelove SC 1974] Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974;1:1067-70.

- [Turner D 2007] Turner D et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:103-10.
- [Ullman T 2008] Ullman T et al. Progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: effect of mesalamine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1225-30.
- [Van Assche G 2008] Van Assche G et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134:1861-8.
- [Van Assche G 2011] Van Assche G et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD With the European Crohn's and Colitis Organisation: Safety. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1594-1602.
- [Van Assche G 2013] Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al. European Crohn's and Colitis Organisation. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis*. 2013 Feb;7(1):1-33.
- [Van Assche G 2015] Van Assche G et al. Oral Prolonged Release Beclomethasone Dipropionate and Prednisone in the Treatment of Active Ulcerative Colitis: Results From a Double-Blind, Randomized, Parallel Group Study. *Am J Gastroenterol* 2015;110:708-715.
- [Velayos FS 2005] Velayos FS et al. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005;100(6):1345-53.
- [Wang Y 2016\_1] Wang Y, Parker CE, Bhanji T, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD000543. DOI:10.1002/14651858.CD000543.pub4.
- [Wang Y 2016\_2] Wang Y, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD000544. DOI: 10.1002/14651858.CD000544.pub4.
- [Williams GH, 2016] Williams JG, et al. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:15-24.
- [Wolfe F 2004] Wolfe F et al. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1740-51.