

Linee guida terapeutiche / **13**

Trattamento farmacologico della Malattia di Crohn nell'adulto

*con particolare riferimento
ai farmaci biologici*

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

Gruppo di lavoro multidisciplinare in Gastroenterologia RER

Gastroenterologi

Alvisi Patrizia (Azienda USL di Bologna)
Belluzzi A. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
Beltrami M. (Azienda USL di Reggio Emilia)
Festi D. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
Gasperoni S. (Azienda USL Romagna - Ospedale di Ravenna)
Rizzello F. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
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

Linee guida terapeutiche n. 13 2020

© Regione Emilia-Romagna 2020

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 reumatologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistemico del M. di Crohn nell'adulto, con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n. 13, 2020.
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 Malattia di Crohn (MC) sulla base delle migliori evidenze disponibili e del loro profilo beneficio-rischio.

Il presente documento non si occupa del trattamento della Malattia di Crohn 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 MC, delle persone affette dalla M. di Crohn e da un farmacista e sono rivolte a tutti i professionisti sanitari della Regione Emilia Romagna che prescrivono farmaci per il trattamento della M. di Crohn.

I quesiti individuati dal Panel sono:

Quesito 1. Cosa si intende per Malattia di Crohn (MC) ?
Quali criteri si utilizzano per la sua diagnosi *pag. 4*

Quesito 2. Come definire il grado di attività di malattia nella MC ?
Quali sono i fattori prognostici di gravità ? *pag. 7*

Quesito 3. Quali sono gli obiettivi della strategia terapeutica?
Quali sono i trattamenti convenzionali nei vari scenari della malattia?
Come definire la risposta o la resistenza ad un trattamento, la steroide dipendenza, la riacutizzazione e la recidiva della malattia ? *pag. 10*

Quesito 4. Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici ?
Quali i criteri di scelta tra i farmaci biologici disponibili ?
Quali i dati di sicurezza dei farmaci biologici ? *pag. 21*

Quesito 5. Quale farmaco utilizzare se fallisce il primo biologico ? *pag. 38*

Quesito 6. Qual è la strategia terapeutica in caso di recidiva post-chirurgica ? *pag. 41*

Quesito 7. Ci sono criteri per definire la durata del trattamento con un farmaco biologico in caso di risposta positiva ? *pag. 44*

Bibliografia *pag. 46*

Quesito 1

Cosa si intende per Morbo di Crohn (MC) ? Quali criteri si utilizzano per la sua diagnosi

DEFINIZIONE

Il Gruppo di Lavoro, dopo aver valutato le principali Linee guida e documenti di Consensus nazionali e internazionali, definisce la Malattia di Crohn come una malattia infiammatoria cronica progressiva che può colpire qualsiasi segmento del tratto gastrointestinale in modo discontinuo con lesioni transmurali della parete. Il suo decorso clinico è caratterizzato da fasi di attività di malattia intervallate da periodi di remissione, con un rischio di complicanze nel corso del tempo per la formazione di stenosi, ascessi e fistole intra-addominali o perianali.

Si presenta prevalentemente in età giovanile e non sono rari i casi pediatrici.

Il GdL ha concordato di recepire **la classificazione di malattia** di Montreal in quanto è quella più largamente condivisa dalla letteratura ed utilizzata. Essa considera l'età d'insorgenza, la localizzazione e il comportamento della malattia.

La diagnosi viene formulata sulla base di **elementi clinici** (diarrea cronica, dolore addominale, perdita di peso), **di laboratorio** (leucociti, PCR, emoglobina, se possibile calprotectina fecale) **strumentali** (ileo-colonscopia), **istologici** e per stabilire il grado di estensione della malattia viene associata la **metodica cross-sectional** (entero RM, entero TAC e l'ultrasonografia delle anse intestinali).

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

La Malattia di Crohn (MC) è una malattia infiammatoria cronica progressiva che può interessare in modo discontinuo qualsiasi segmento del tratto gastrointestinale con lesioni della parete a tutto spessore (transmurale).

Il quadro clinico di esordio dipende dalla sede e dall'estensione della malattia e i sintomi più comuni sono: diarrea cronica (di durata superiore alle 6 settimane), dolore addominale e perdita di peso, presenti rispettivamente nel 70% e 60% dei pazienti. Meno frequente è la presenza di sangue e/o muco nelle feci (fino al 40%-50% dei casi) e di manifestazioni extra-intestinali (prevalentemente muscolo-scheletriche, dermatologiche, oculari)

Talora questi sintomi sono accompagnati da malessere generale, anemia, anoressia e febbre. Nel 4%-10% dei pazienti la M. di Crohn esordisce con fistole perianali (Gomollon F 2017). Si presenta prevalentemente in età giovanile (20 - 30 anni), più raramente oltre i 65 anni e non sono rari i casi pediatrici.

Il suo decorso clinico è caratterizzato da fasi di attività di malattia intervallate da periodi di remissione, con un rischio di complicanze nel corso del tempo per la formazione di stenosi, ascessi e fistole intra-addominali o perianali. Il ricorso alla chirurgia è molto frequente ed aumenta nel tempo passando dal 20% nel primo anno fino al 70-80% nei successivi ventanni (Dignass A 2010).

La sua etiopatogenesi è in gran parte sconosciuta, dipendente dall'interazione di fattori genetici

ed ambientali e certamente immunomediata.

In Italia si stima che la sua incidenza sia di 4,3/100.000 abitanti (Burish J 2014).

Non sono disponibili dati attendibili sulla prevalenza della malattia.

In letteratura sono disponibili 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);
 - NICE Clinical Guidelines Crohn's disease: management (NICE NG129 2019)
- e le seguenti Consensus
- Società Italiana di Gastro-Enterologia (SIGE) (Orlando A 2011);
 - European Crohn's and Colitis organization (ECCO) (Van Assche G 2010, Gomollon F 2017, Gionchetti P 2017_1, Harbord M 2016);
 - Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) (Gionchetti P 2017_2);
 - French National consensus clinical guidelines for the management of Crohn's disease (Peyrin-Birulet L 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 Malattia di Crohn.

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 la seguente classificazione di malattia, peraltro largamente condivisa nei documenti sopra citati e la più utilizzata. Essa considera l'età d'insorgenza, la localizzazione e il comportamento della malattia è quella di Montreal (*vedi tabella 1*).

Nel M. di Crohn le manifestazioni extra-intestinali 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.

Tabella 1. *Classificazione di Montreal (Silverberg MS 2005)*

Età alla diagnosi	A1	fino a 16 anni
	A2	fra i 17anni e 40 anni
	A3	oltre i 40 anni
Sede anatomica	L1	ileo
	L2	colon
	L3	ileo-colica
	L4	m. isolata del tratto G.I. superiore*
Comportamento	B1	m. non stenosante, non fistolizzante
	B2	m. stenosante
	B3	m. fistolizzante
	p	m. perianale [§]
* L4 può essere aggiunto a L1-L3 quando è associata ad una malattia del tratto GI superiore.		
§ p può essere aggiunto a B1-B3 quando è associata una malattia perianale.		

Infine i pazienti con MC, 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 del MC, 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, 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'ileo-colonscopia è l'esame principale in quanto in grado di identificare, nella maggior parte dei casi, le lesioni e permettere l'esecuzione dei prelievi biotici multipli nei vari segmenti.

I segni endoscopici tipici della MC sono la presenza di ulcere lineari di varia estensione e profondità con mucosa interposta indenne.

L'esame istologico

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

Le lesioni istologiche principali che indirizzano verso la diagnosi di MC sono:

- infiltrato infiammatorio discontinuo che oltrepassa la sottomucosa
- la presenza di ulcerazioni profonde
- la presenza di microgranulomi
- la distorsione e rarefazione ghiandolare discontinua (Magro 2013)

Per stabilire il grado di estensione della malattia viene associata **metodica cross-sectional** come la entero RM, entero TAC e l'ultrasonografia delle anse intestinali. In pazienti selezionati può essere utile l'esecuzione di una gastroscopia o di una enteroscopia con video capsula o con doppio pallone.

Quando clinicamente indicato oltre alla visita proctologica possono essere considerate la risonanza pelvica o l'ecografia trans- anale.

Gli esami sopra descritti sono utilizzabili nella gestione del paziente anche nelle varie fasi della malattia.

Il rischio d'insorgenza di neoplasia è comune a tutte le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI) e anche i pazienti con MC presentano **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).

Il GdL è concorde nel rimarcare l'importanza della sorveglianza endoscopica dei pazienti con MICI, 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, le MICI sono associate 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 nel MC ? Quali sono i fattori prognostici di gravità ?

DEFINIZIONE

La valutazione dell'attività della malattia guida il professionista nella gestione clinica del paziente, nella scelta della terapia appropriata e nella previsione a lungo termine degli esiti.

Il GdL ritiene che:

- ◆ la corretta **stadiazione della malattia** sia il risultato di una valutazione multidimensionale che tenga conto di: età del paziente, estensione e sede di malattia, gravità dell'attività infiammatoria e delle lesioni, presenza di manifestazioni extraintestinali e co-morbidità, quadro clinico generale del singolo paziente;
- ◆ fra i molteplici **punteggi** proposti dalla letteratura gli score clinici **CDAI e HBI**, pur con le limitazioni intrinseche e legate alla difficoltà del loro utilizzo nella pratica clinica quotidiana, sono attualmente considerati di riferimento negli studi registrativi;
- ◆ la **valutazione endoscopica** dovrà fornire almeno un'accurata descrizione dell'estensione di malattia, della gravità delle lesioni mucosali nei segmenti esplorati e del danno d'organo;
- ◆ nel **paziente post-chirurgico** sia raccomandato l'uso dello score di Rutgeerts nella valutazione della recidiva endoscopica precoce, poiché già parte integrante della pratica clinica;
- ◆ **i principali fattori prognostici negativi** da considerare **all'esordio** della malattia siano:
 - la giovane età (<40 anni),
 - la necessità di steroidi,
 - la malattia perianale;
- ◆ **i fattori predittivi di andamento aggressivo di malattia** siano:
 - l'abitudine tabagica e/ o l'esposizione al fumo,
 - la localizzazione rettale (in quanto precede la malattia perianale),
 - la presenza di ulcere profonde all'endoscopia,
 - l'ampia estensione di malattia,
 - la presenza di manifestazioni extraintestinali.
- ◆ **fattori predittivi di fallimento terapeutico** siano:
 - elevati valori di PCR,
 - la recidiva precoce di malattia (nel paziente operato),
 - la persistenza di ulcere mucosali all'endoscopia.

La valutazione dell'attività del MC 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 del MC 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 molteplici, 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 (Van Assche G 2010, Peyren-Biroulet L 2016).

I principali strumenti per valutare l'attività di malattia descritti in letteratura sono:

- **Crohn's Disease Activity Index (CDAI)** che risale agli anni '70 (Best WR 1976). Esso comprende 8 elementi di valutazione clinica o biochimica (P1-P8) a ciascuno dei quali è assegnato un punteggio singolo o un range di punti ed un peso specifico che rappresenta un moltiplicatore da applicare al punteggio di ogni singolo elemento di valutazione clinica. L'attività di malattia è data dalla somma dei prodotti di ognuno degli 8 componenti di valutazione. Le componenti dello score vengono valutate riferendosi alla settimana che precede la visita (vedi *tabella 2*).
- **Harvey-Bradshaw Index (HBI)** è stato elaborato negli anni '80 come una versione semplificata dello CDAI (Harvey RF 1980) Questo score considera cinque parametri, esclusivamente clinici ed è rappresentato della somma dei punteggi assegnati dal clinico a ciascun parametro. La valutazione del benessere del paziente, del dolore addominale e il n. di evacuazioni liquide o molli si riferisce alla giornata che precede la visita (vedi *Tabella 3*)

Tabella 2. Punteggio CDAI (Best WR 1976).

Parametro	Punteggio	Peso
(P1-2 e 3 valutare nell'arco di 7 gg)		
P1. Numero di evacuazioni liquide o molli	campo vuoto (numero intero, massimo due cifre)	somma x 2
P2. Dolore addominale quotidiano	0 = assente 1 = lieve 2 = moderato 3 = severo	somma x 5
P3. Benessere del paziente	0 = buono 1 = poco inferiore alla norma 2 = scarso 3 = molto scarso 4 = pessimo	somma x 7
P4. Presenza di complicanze Nessuna=0 punti Si= 1 punto per ogni complicazione	- artralgia o artrite - irite o uveite - eritema nodoso, pioderma gangrenoso o ulcera aftoide - fissurazioni, fistole o ascessi anali - altre fistole - febbre nel corso della settimana precedente	x 20
P5. Assunzione di antidiarroici	No = 0 Si = 1	x 30
P6. Massa addominale	0 = nessuna 2 = dubbia 5 = presente	x 10
P7. Ematocrito	valore attuale %	x 6
P8. Peso corporeo	a. Altezza (cm) b. Peso attuale (kg)	100 x (peso standard - attuale/standard)

Stato di malattia in base al CDAI

Punti CDAI	Malattia
≤ 150	remissione
151-219	attività lieve
220-450	attività moderata
> 450	attività grave o molto grave

Strumenti che si basano sulla attività endoscopica.

- **Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS)** (Mary JY 1989). E' utilizzato per la determinazione del grado di gravità endoscopica della malattia con localizzazione all'ileo e al colon. E' stato sviluppato con l'obiettivo di indagare la correlazione fra i risultati clinici, biologici ed endoscopici e per valutare l'efficacia del trattamento.
- **Simple Endoscopic score for Crohn's Disease (SES-CD)** (Daperno M 2004) valuta la dimensione delle ulcere mucose, la superficie ulcerata, l'estensione endoscopica e la presenza di stenosi.

Tabella 3. Punteggio HBI (Harvey RF 1980).

1. Benessere del paziente (giorno precedente)	0 = buono 1 = leggermente inferiore alla norma 2 = scarso 3 = molto scarso 4 = pessimo
2. Dolore addominale (giorno precedente)	0 = assente 1 = lieve 2 = moderato 3 = severo
3. Numero di evacuazioni liquide o molli (giorno precedente)	campo vuoto possibilità di indicare un numero intero da 1 a 25
4. Massa addominale	0 = assente 1 = dubbia 2 = definita 3 = definita e sensibile alla palpazione
5. Presenza di complicanze	No (0 punti) Si (ogni complicazione vale 1 punto) <ul style="list-style-type: none"> ▪ artralgia ▪ uveite ▪ eritema nodoso ▪ ulcera aftoide ▪ pioderma gangrenoso ▪ fissurazione anale ▪ comparsa di una nuova fistola ▪ ascesso

Stato di malattia in base al HBI

< 5	remissione
5 - 7	attività lieve
8 - 16	attività moderata
> 16	attività grave

- È stato sviluppato come alternativa più semplice, e quindi più adatta ad un utilizzo di routine, rispetto al precedente *Crohn Disease Endoscopic Index of Severity* (CDEIS) ormai abbandonato.
- **Rutgeerts' score** viene utilizzato nel paziente post-chirurgico per valutare la recidiva precoce di malattia sulla mucosa dell'ileo pre-anastomotico e sulla mucosa dell'anastomosi (Rutgeerts P 1990) (vedi Tabella 4).

La presenza di ulcere sulla sola anastomosi deve essere valutata con estrema attenzione rispetto alla loro eziologia. Dopo una resezione chirurgica per MC, circa il 50% dei pazienti presenterà una recidiva sintomatica a 3 anni. L'utilizzo di quest'ultimo score eseguito a 6-12 mesi ha dimostrato di accertare i segni di recidiva in fino al 60-70% dei pazienti. Inoltre il grado della recidiva endoscopica ha dimostrato di predire l'esito clinico successivo: nel primo anno dopo la resezione, l'assenza di recidiva o la presenza di solo una recidiva endoscopica lieve (meno di cinque ulcere aftoidi) è correlata ad un tasso di recidiva sintomatica del 9% a 7 anni, mentre tutti i pazienti con recidiva endoscopica grave hanno avuto una recidiva sintomatica entro 4 anni (Sostegni R 2003).

Tabella 4. Punteggio Rutgeerts (Rutgeerts P 1990)

i0	Nessuna lesione nell'ileo neotermiale
i1	≤ 5 lesioni aftoidi anastomotiche o nell'ileo neotermiale
i0 e i1 = remissione endoscopica post chirurgica	
i2	> 5 lesioni aftoidi nell'ambito di mucosa altrimenti regolare, o aree focali con altre lesioni, o ulcere sino a 1 cm confinate solo alla rima anastomotica
i2= recidiva post-chirurgica sostanziale	
i3	Ileite aftoide estesa, con mucosa diffusamente infiammata tra le molteplici afte
i4	Infiammazione diffusa, con lesioni maggiori: ulcere ampie e/o nodulli/acciotolato e/o restringimenti/stenosi
i3 e i4= recidiva post-chirurgica avanzata	

Il GdL valuta che gli score di attività clinica possano essere difficilmente applicabili nella pratica clinica quotidiana. L'eterogeneità clinica della malattia rende estremamente difficile la definizione univoca della sua gravità e non è adeguatamente rappresentata dagli score clinici. A conferma di ciò le Agenzie regolatorie (EMA ed FDA) attualmente stanno discutendo sull'opportunità di introdurre un numero maggiore di indici per la valutazione degli esiti negli studi registrativi dei farmaci.

Per questi motivi, in accordo con le principali LG e documenti di Consenso internazionali, ritiene che per una corretta stadiazione della malattia occorra integrare la clinimetria con l'andamento della malattia, gli indici laboratoristici di attività di malattia e le metodiche strumentali precedentemente citate (*vedi quesito 1*) a seconda della localizzazione e dell'estensione della malattia.

Fra gli **indici di attività endoscopica** sopra descritti il CDEIS e il SES-CD sono gli score di riferimento utilizzati negli studi clinici mentre nella pratica clinica, vista la loro complessità di calcolo, **il GdL raccomanda** di fornire almeno un'accurata descrizione dei segmenti esplorati in termini di lesioni mucosali o alterazioni del viscere. L'importanza di tale suggerimento deriva dal valore predittivo della gravità del quadro endoscopico.

Nel **paziente post-chirurgico** invece l'uso dello score di Rutgeerts viene raccomandato in quanto parte integrante della pratica clinica

Definizioni

Sulla scorta di quanto sopra descritto sui vari indici di attività, dalla letteratura si riportano le definizioni seguenti.

Remissione di malattia

La remissione può essere:

- clinica
- laboratoristica
- endoscopica
- istologica e con tecniche di *imaging*

Esistono quindi vari livelli di remissione che vanno dalla remissione dei sintomi (clinica) fino alla così detta "remissione profonda" che comprende tutti gli aspetti sopra descritti.

Vi sono evidenze iniziali che dimostrano che tanto più profonda è la remissione tanto più alta è la probabilità che questa duri a lungo (Doherty G 2018)

Remissione clinica

Quanto sopra riportato è il motivo per cui i criteri per definire la malattia in remissione sono tutt'ora in evoluzione. Un punteggio CDAI < 150 è il primo criterio largamente condiviso dalle LG e documenti di consenso internazionali ed è quello utilizzato nella maggior parte degli RCT registrativi che hanno valutato l'efficacia dei farmaci. In alternativa il gruppo italiano propone di utilizzare un punteggio ≤ 4 dello score HBI.

Remissione laboratoristica

Di recente la Consensus ECCO e la LG EMA hanno proposto la normalizzazione del valore di PCR sulla base del parametro di normalità del laboratorio e della calprotectina fecale come marcatori di remissione laboratoristica.

Remissione endoscopica

Non c'è una definizione consolidata di guarigione della mucosa; i pochi studi che hanno valutato l'impatto della terapia sulla guarigione mucosale hanno definito come remissione endoscopica la completa riepitelizzazione delle ulcere.

Remissione istologica, radiologica ed ecografica

Sono tutt'ora in corso studi per definire i criteri di remissione con queste metodiche.

Fattori prognostici

Dall'analisi della letteratura si evince che,

- **i principali fattori prognostici negativi di malattia** sono rappresentati da:
 - una giovane età (<40 anni),*
 - la necessità di steroidi,*
 - la malattia perianale;
- **i fattori predittivi di andamento aggressivo di malattia sono:**
 - l'abitudine tabagica e/ o esposizione al fumo,
 - una localizzazione rettale (in quanto precede la malattia perianale)*,
 - presenza di ulcere profonde all'endoscopia,*
 - l'ampia estensione di malattia*,
 - presenza di manifestazioni extra-intestinali;
- **i fattori predittivi di fallimento terapeutico sono:**
 - elevati valori di PCR,
 - la recidiva precoce di malattia (nel paziente operato),
 - la persistenza di ulcere mucosali all'endoscopia.

(Annese V 2013, Peyrin- Biroulet L 2017, Liverani E 2016, Gomollon F 2017)

*Tali fattori, quando associati fra loro, predispongono il paziente ad un più alto rischio di malattia aggressiva nei 5 anni successivi alla diagnosi (Gomollon F 2017).

Quesito 3

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

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro individua quali obiettivi della terapia: il controllo dei segni e sintomi, il raggiungimento della remissione clinica e il suo mantenimento senza l'uso di steroide, la prevenzione del danno d'organo e della recidiva dopo resezione chirurgica, 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 alla localizzazione ed estensione della malattia, alla sua attività e al quadro clinico generale.

il GdL raccomanda:

- **nell'induzione della remissione nelle forme ad attività lieve-moderata** (all'esordio)
 - ◆ localizzazione ileo terminale e/o ceco-colon destro:
 - ⇒ 5-ASA o budesonide per via orale (forme lievi); steroide per via orale (per inefficacia di budesonide o attività moderata)
 - ◆ localizzazione colica senza interessamento del retto:
 - ⇒ budesonide
- **nell'induzione della remissione nelle forme ad attività grave** (all'esordio)
 - ◆ qualunque sede o estensione e/o m. extraintestinali
 - ⇒ steroide per via endovenosa oppure orale
- **nell'induzione della remissione in caso di riacutizzazione della malattia**
 - ◆ localizzazione ileo terminale e/o ceco-colon destro oppure colica senza interessamento del retto
 - ⇒ steroide per via orale (in caso di riacutizzazioni non frequenti)
 - ⇒ steroide per via orale + tiopurina (in caso di riacutizzazioni precoci o frequenti)
- **nel mantenimento della remissione** (tutte le localizzazioni)
 - ⇒ 5-ASA **oppure** azatioprina/6MP (in caso di recidiva precoce)

Il GdL inoltre riconosce che una riduzione del punteggio CDAI di almeno 100 punti dal basale sia indicativa di una **risposta al trattamento**; poiché tale punteggio risulta essere poco utilizzato, auspica di associare alla valutazione clinica della risposta una valutazione laboratoristica (PCR, crasi ematica, calprotectina fecale).

Definisce inoltre la malattia come

- **refrattaria/resistente** quando la MC 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 steroide per via sistemica entro 3 mesi (9 mesi per budesonide) senza incorrere in una riattivazione della MC;
- **riacutizzata** in presenza di un punteggio di HBI > 4 associato ad una alterazione degli indici infiammatori e/o ad una eventuale conferma strumentale;
- **recidivata** per la comparsa di nuove lesioni dopo una resezione chirurgica "curativa.

Il Gruppo di Lavoro condivide i principi generali proposti dalle principali linee-guida ed in particolare riconosce come obiettivi primari:

- controllare segni e sintomi;
- ottenere la remissione clinica

- mantenere la remissione in assenza di steroide;
- prevenire il danno d'organo;
- prevenire la recidiva dopo resezione chirurgica;
- preservare e migliorare la qualità della vita dei pazienti;

- mantenere/ripristinare la capacità funzionale e la partecipazione sociale.

Trattamento farmacologico convenzionale

La natura cronica della malattia che alterna fasi di quiescenza con fasi di riacutizzazione, la sua diversa localizzazione anatomica e la frequente presenza di manifestazioni extra intestinali non hanno permesso di valutare i farmaci con RCT di lunga durata e su popolazioni omogenee di pazienti. Inoltre sono poco numerose le prove di efficacia stratificate in base all'attività di malattia.

Tutte le Linee-guida e documenti di Consenso, quindi, raccomandano di valutare la strategia terapeutica prendendo in considerazione la **fase di malattia** (esordio, riacutizzazione o mantenimento della remissione), **la sua localizzazione, estensione, il suo grado di attività, la risposta ottenuta con la terapia utilizzata e la presenza di manifestazioni extra-intestinali.**

Le classi di farmaci considerate da questi documenti sono:

- corticosteroidi per via orale o iniettiva
- immunosoppressori (tiopurine e MTX)
- aminosalicilati (5-ASA/mesalazina e sulfasalazina)
- farmaci biologici (inibitori del TNF α , inibitori dell'IL-12/23 ed inibitori delle integrine).

CORTICOSTEROIDI

I farmaci di questa classe utilizzati per via sistemica sono:

- metilprednisolone, prednisone e budesonide per via orale;
- metilprednisolone emisuccinato per via iniettiva.

Budesonide è formulata in capsule rigide che contengono granuli gastroresistenti a cessione prolungata e che rilasciano il farmaco nell'intero colon; ha una elevata degradazione di 1° passaggio epatico e per questo ha una bassa biodisponibilità sistemica

Nel MC 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

Budesonide

Nel 2015 è stata pubblicata una revisione Cochrane della letteratura aggiornata a giugno 2014 (Rezaie A 2015). In questo lavoro sono stati inclusi 14 RCT (1.805 paz.) e l'obiettivo era quello di valutare l'efficacia e la sicurezza della budesonide nell'indurre la remissione della malattia dopo 8-16 settimane di terapia, in pazienti con un'attività di malattia CDAI < 150 e coinvolgimento dell'ileo, colon destro o entrambi.

Risultati (efficacia nell'indurre la remissione dopo 8 settimane di trattamento):

- **3 RCT** (535 paz.) **budesonide 9 mg/die vs placebo:** budesonide ha indotto la remissione nel 77% dei pazienti (115/246) rispetto al 22% dei pazienti trattati con placebo (29/133) [RR 1,93, IC95% 1,37 - 2,73; 3 RCT, 379 paz.]. Secondo il metodo GRADE questi risultati si basano su una qualità delle

prove moderata (*downgraded* per lo scarso numero di eventi:144 remissioni)

• **9 RCT** (779 paz.) **budesonide 9 mg vs steroidi convenzionali:** budesonide ha dimostrato di essere inferiore agli steroidi convenzionali in modo statisticamente significativo. 52% vs 61% [RR 0,85, IC95% 0,75 - 0,97; 8 RCT, 750 paz.]. Anche in questo caso la qualità delle evidenze secondo il metodo GRADE è stata definita moderata (*downgraded* per alto rischio di bias in 3 studi). Budesonide ha mostrato di essere significativamente meno efficace degli steroidi convenzionali in pazienti con malattia grave (CDAI > 300), [RR 0.52, IC95% 0.28 - 0.95] e nei pazienti con coinvolgimento più esteso del colon.

• **2 RCT** (491 paz.) **budesonide 9 mg/die vs 5-ASA 4g/die:** i risultati dei 2 RCT non erano coerenti fra loro. In 1 RCT (n=182 paz.) budesonide ha di mostrato di essere superiore a 5-ASA inducendo la remissione nel 68% dei pazienti (63/93) rispetto al 42% del gruppo di controllo (37/89) [RR 1,63, IC95% 1,23 - 2,16]; nel secondo RCT non si è osservata una differenza statisticamente significativa fra i due gruppi di trattamento: il 69% dei pazienti ha raggiunto la remissione con budesonide (107/154) rispetto al 62% del gruppo trattato con 5-ASA (132/242) [RR 1,12, IC95% 0,95 - 1,32]. La qualità delle prove secondo il metodo GRADE è stata definita moderata (*downgraded* per lo scarso numero di eventi:100 remissioni)

Risultati (sicurezza)

Rispetto alla terapia con steroidi convenzionali i pazienti trattati con budesonide hanno presentato meno eventi avversi [RR 0,64, IC95% 0,54 - 0,76] e una migliore funzionalità surrenale [RR for abnormal ACTH test 0,65, IC95% 0,55 - 0,78].

Conclusione degli autori

Budesonide è più efficace del placebo nell'induzione della remissione del MC; sebbene nel breve periodo sia risultata inferiore alla terapia con steroidi convenzionali in particolare nel MC grave o nelle forme estese, riduce la probabilità di comparsa di EA.

Più recentemente una revisione sistematica della letteratura aggiornata a novembre 2017 ha valutato l'efficacia di budesonide nell'induzione a 8 settimane (13 RCT), nel mantenimento della remissione ad 1 anno (10 RCT) e la sicurezza considerando gli eventi avversi steroidi legati e le alterazioni di ACTH (Kuenzig ME 2018).

Risultati (efficacia e sicurezza)

Anche in questo lavoro budesonide alla posologia di 9 g/die si è dimostrata più efficace del placebo (IRR 1,93; IC95% 1,37-2,73), ma meno degli steroidi convenzionali (RR 0,85; IC95% 0,75-0,97) nell'indurre la remissione di malattia a 8 settimane. Gli eventi avversi riconducibili agli steroidi si sono verificati meno frequentemente con budesonide rispetto agli steroidi

convenzionali (RR 0,64; IC95% 0,54–0,76) e con la stessa frequenza del placebo (RR 0,97; IC95% 0,76–1,23).

La qualità di queste evidenze, secondo il metodo GRADE era moderata. Rispetto al mantenimento della remissione, 6 mg/die di budesonide non sono risultati diversi dal placebo (RR 1,13; IC95% 0,94–1,35); in questo caso la qualità delle evidenze era ritenuta moderata.

Infine, budesonide a dosi comprese tra 3 e 9 mg/die modifica più del placebo, ma meno degli steroidi convenzionali, i valori di ACTH circolante (qualità delle evidenze moderata per la posologia di 9 mg/die, bassa o molto bassa per gli altri dosaggi).

Conclusioni degli autori

Budesonide è risultata più efficace del placebo, ma meno degli steroidi convenzionali, nella induzione della remissione, mentre non si è dimostrata efficace nel mantenerla.

Per quanto riguarda la sicurezza, budesonide si associa ad un minor rischio di eventi avversi rispetto agli steroidi convenzionali. Va però segnalato come al momento non sia possibile identificare il rischio clinico nel lungo termine delle alterazioni dell'asse cortico surrenalico.

Tabella 5. Budesonide controindicazioni e principali precauzioni d'uso, riassunte dalla Scheda Tecnica (RCP) con particolare riferimento ai punti: 4.3, 4.4 e 4.6.

Controindicazioni e principali precauzioni d'uso
Rappresentano controindicazioni ipersensibilità alla budesonide o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
<u>Principali precauzioni</u>
Usare con cautela nei pazienti con:
- infezioni batteriche, fungine o virali,
- ipertensione arteriosa,
- diabete mellito o storia familiare di diabete,
- osteoporosi,
- ulcera peptica,
- glaucoma o cataratta
- qualsiasi altra condizione in cui l'uso dei corticosteroidi può avere effetti indesiderati.
- evitare l'esposizione al contagio con varicella e morbillo.
Controllare la funzionalità surrenalica in caso di passaggio da steroidi con più elevati eff. sistemici a budesonide; la dose di steroidi sistemici va ridotta con cautela.
Tenere in considerazione la possibilità di effetti collaterali sistemici in caso di ridotta funzionalità epatica
Positività ai test antidoping.
In assenza di dati da RCT i benefici della terapia con corticosteroidi e il possibile rischio di soppressione della crescita devono essere attentamente valutati .
Gravidanza e allattamento.
Budesonide causa anomalie dello sviluppo fetale nell'animale gravido. I corticosteroidi devono essere prescritti solo quando i benefici per la madre superino i possibili rischi per il feto. Budesonide viene escreta nel latte materno

Le controindicazioni, le principali precauzioni d'uso per budesonide sono illustrate nella Tabella 5.

Steroidi per via orale o iniettabile

Nel 2008 una revisione sistematica della letteratura ha valutato l'efficacia di un trattamento con steroidi per via orale o ev (prednisone, prednisolone, 6-metilprednisolone o idrocortisone)

nell'indurre la remissione in pazienti di qualsiasi età con malattia definita attiva dagli autori degli studi o sulla base di indici clinici validati (CDAI, PCDAI, HBI ecc).

Nei 6 RCT (n= 589 paz.) inclusi nella revisione i gruppi di controllo erano trattati con placebo o 5-ASA e il follow-up era di oltre 15 settimane (Benchimol EI 2008).

Risultati (efficacia e sicurezza)

Dall'analisi dei 2 RCT (n= 267 paz.) di confronto con placebo è emerso che il trattamento con steroide sistemico è più efficace [RR 1,99; IC95% 1,51 - 2,64]; la riduzione assoluta del rischio (ARR) è stata pari 30% (IC95% 20% to 41%) e il numero di pazienti da trattare (NNT) per ottenere una remissione uguale a 3,33 (IC95%CI 2,4 - 5,0).

L'analisi dei 4 RCT (n= 322 paz.) dove il controllo era rappresentato da 5-ASA ha osservato una maggiore efficacia degli steroidi nell'induzione della remissione rispetto a 5-ASA [RR 1,65; IC95% 1,33 - 2,03].

I corticosteroidi somministrati per via orale o ev hanno indotto eventi avversi (EA) in un maggior numero di pazienti rispetto al placebo (RR 4,89; IC95% 1,98 - 12,07; P = 0,0006) e rispetto a basse dosi di 5-ASA (RR 2,38; IC95% 1,34 - 4,25; P = 0,003) mentre non è emersa nessuna differenza rispetto all'uso di 5-ASA ad alte dosi.

Il maggior numero di EA da steroide non ha però indotto un numero maggiore di sospensioni del trattamento rispetto ai gruppi di controllo. I dati analizzati non erano sufficienti per definire la dose di steroide, la durata del trattamento e lo schema di tapering ottimali per indurre la remissione di malattia.

Mantenimento della remissione

Non è raccomandato l'uso di steroidi per il mantenimento della remissione

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).

Le controindicazioni, le principali precauzioni d'uso per i corticosteroidi sono illustrate nella Tabella 6.

Tabella 6. Prednisone e metilprednisolone controindicazioni e principali precauzioni d'uso, riassunte dalla Scheda Tecnica (RCP) con particolare riferimento ai punti: 4.3, 4.4 e 4.6.

Controindicazioni e principali precauzioni d'uso
Rappresentano controindicazioni all'uso di prednisone e metil-prednisolone
- Tubercolosi.
- Ulcera peptica.
- Psicosi.
- Herpes simplex oculare.
- Infezioni micotiche sistemiche.
- Osteoporosi di grado severo.
- Stati di immunodeficienza.
- Diabete instabile.
- Glaucoma ad angolo aperto e chiuso (metilprednisolone)
<u>Principali precauzioni</u>
- Infezioni. I glucocorticoidi possono nascondere i segni di un'infezione rendendo la diagnosi dell'esistenza o sviluppo della stessa più difficile.
- Popolazione pediatrica. A causa del rischio di ritardi nella crescita i corticosteroidi devono essere somministrati ai bambini solo in caso di effettiva necessità e sotto diretto controllo medico
- TBC latente o con risposta positiva alla tubercolina. E' necessaria una stretta sorveglianza in quanto si può verificare un'attivazione della malattia; questi paz devono ricevere un'adeguata chemioprolifassi.
- Somministrare con cautela nei paz con: colite ulcerativa non specifica con pericolo di perforazione, ascessi e infezioni piogene in genere, diverticolite, anastomosi intestinali recenti, insufficienza renale, ipertensione severa, diabete stabile, osteoporosi di grado moderato, miastenia grave, u. peptica attiva.
- Terapia concomitante con warfarin. E' utile il monitoraggio dell'INR dopo l'inizio della terapia.
- Gravidanza e allattamento. I corticosteroidi vanno somministrati nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo medico.

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 EA di quest'ultima.

L'uso di 6-MP nel trattamento della M. di Crohn è da considerare *off-label* anche se la rimborsabilità SSN è prevista nell'ambito della legge 648/96 nei pazienti con MC e indicazione al trattamento immunosoppressivo con azatioprina (pazienti steroide-dipendenti/resistenti/intolleranti) ma che abbiano sviluppato intolleranza a tale farmaco.

Induzione della remissione

AZA o 6MP non offrono nessun vantaggio rispetto a placebo nell'indurre la remissione o un miglioramento clinico nei pazienti con MC (Chande N 2016).

La lenta comparsa del loro effetto clinico non ne consente l'uso in monoterapia.

Mantenimento della remissione

L'uso di AZA o 6MP in monoterapia è indicato nella fase di mantenimento della remissione della malattia in fase quiescente. Sfruttando l'effetto di risparmiatori di steroide le tiopurine vengono impiegate nei pazienti con MC steroide dipendente o steroide resistente, in quelli con malattia estesa e in quelli a rischio di recidiva precoce post-chirurgica (Gomollon F 2017, Gionchetti P 2017_1).

Una revisione Cochrane di 11 studi (n= 881 paz.) ha valutato l'efficacia e la sicurezza di AZA o 6MP nel mantenimento della remissione della MC quiescente (definita come un CDAI <150) nei confronti di placebo, sulfasalazina o mesalazina, methotrexate, budesonide ed infliximab (Chande N 2015).

Risultati (efficacia e sicurezza)

La analisi *pooled* di 6 RCT (n=489 paz.) ha osservato una superiorità di AZA somministrato da 1 mg a 2,5 mg/kg/die rispetto a placebo: il 73 % dei pazienti in trattamento attivo ha mantenuto la remissione per un periodo tra 6 e 18 mesi, mentre questo obiettivo è stato raggiunto solo dal 62% di quelli in placebo [RR 1,19, IC95% 1,05 -1,34; NNT =9]. La valutazione secondo il metodo GRADE degli studi inclusi nella revisione ha indicato una qualità delle prove bassa per un *downgraded* legato an uno scarso numero di remissioni (327 eventi) e ad un rischio bias non chiaro.

L'analisi *pooled* di altri 2 studi (n=166 paz.) non ha mostrato una differenza statisticamente significativa fra AZA o 6MP e 5-ASA (3 g/die) o SSZ (0,5g/15Kg /die) nella % di pazienti in remissione a 12 mesi (69% con AZA vs 67% con 5-ASA/SSZ; RR 1,09, IC95% 0,88 - 1,34). Anche in questo caso la qualità delle evidenze è stata giudicata bassa. Inoltre nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata fra 6MP e MTX (10 mg/sett.) in un piccolo RCT di 31 paz. dove il 50% dei paz. ha mantenuto la remissione con 6MP vs il 53% con MTX [RR= 0,94, IC95% 0,47 -1,85].

Rispetto a placebo, con AZA è aumentato il rischio di AE [RR 1,29, IC95% 1,02 - 1,64], di sospensioni della terapia per EA [3,12, IC95% 1,59 - 6,09] e della comparsa di EA gravi [RR 2,45, IC95% 1,22 - 4,90]. AZA/6MP ha dimostrato un maggior rischio di comparsa di EA gravi anche rispetto a 5-ASA e SSZ [RR 9,37, IC95% 1,84 -47,7). Le reazioni avverse più frequenti descritte nella revisione erano: pancreatite leucopenia, nausea, reazioni allergiche e infezioni.

Conclusioni degli autori

Prove definite di qualità bassa (secondo la metodologia GRADE) suggeriscono una superiorità delle tiopurine rispetto a placebo nel mantenimento della remissione nei pazienti con MC, nonostante il loro uso possa essere limitato dalla frequente comparsa di eventi avversi. La scarsa numerosità dei casi, la bassa qualità degli studi e l'elevato rischio di *bias* non consentono di trarre conclusioni definitive rispetto al confronto fra tiopurine e gli altri farmaci valutati dalla revisione. Sono quindi necessari ulteriori studi di dimensioni adeguate e che comprendano anche i bDMARDs per stabilire la strategia terapeutica ottimale del mantenimento della remissione dei pazienti con MC in fase quiescente.

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 MC.

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 paz. 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).

Le controindicazioni, le principali precauzioni d'uso per azatioprina sono illustrate nella Tabella 7.

Tabella 7. Azatioprina controindicazioni, principali precauzioni d'uso, riassunte dalla Scheda Tecnica (RCP) con particolare riferimento ai punti: 4.3, 4.4 e 4.6.

Controindicazioni e principali precauzioni d'uso
Rappresentano controindicazioni all'uso di AZA:
- Infezioni gravi
- Grave compromissione della funzione epatica o del midollo osseo
- Pancreatite
- Utilizzo di un qualsiasi vaccino vivo, in particolare BCG, vaiolo, febbre gialla
- Gravidanza, a meno che i benefici non superino i rischi
- Allattamento
<u>Principali precauzioni</u>
- Non è raccomandata l'immunizzazione con vaccini vivi
- Monitorare: l'emocromo ed adeguare il dosaggio alla dose minima clinicamente efficace; controllare regolarmente la funzionalità epatica e devono essere strettamente monitorati i parametri della coagulazione qualora sui associ una terapia con warfarin.
- Deficit ereditario dell'enzima tiopurina metiltransferasi (TPMT)
- Sindrome da attivazione macrofagica in particolare in pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale.
- Infezione da virus della varicella Zoster

METOTREXATE

Il Metotrexate (MTX) è un altro immunosoppressore utilizzato nel MC. I suoi metaboliti poliglutammati inibiscono la diidrolato reduttasi con conseguente effetto citotossico.

I suoi effetti antiinfiammatori sono più probabilmente mediati dalla inibizione della sintesi di citochine ed eicosanoidi, che influenzano i livelli di adenosina. Si segnala che nel nostro Paese MTX in formulazione per via sottocutanea è autorizzato da solo o in associazione a steroidi in pazienti adulti refrattari o intolleranti alle tiopurine.

Induzione della remissione

L'uso di MTX nell'induzione della remissione della MC attiva refrattaria in presenza o assenza di una terapia con steroidi è stato oggetto di una revisione Cochrane pubblicata nel 2014 (McDonald JWD 2014). L'esito valutato dalla revisione era il fallimento dell'induzione della remissione e la sospensione dello steroide. Dei 7 RCT inclusi nella revisione (n=495 paz.) solo in uno studio controllato verso placebo (n=141 paz.) MTX ha dimostrato di essere superiore a placebo in pazienti sintomatici da almeno 3 mesi nonostante l'assunzione di prednisone 12,5 mg/die e almeno un tentativo di sospensione (Feagan BG 1995).

In questo RCT dove la remissione era definita come sospensione dello steroide e un punteggio CADAI < 150 alla fine della 16^o settimana, MTX alla dose di 25 mg/sett. per via intramuscolare per 16 settimane ha fallito nell'indurre la remissione nel 61% dei paz. rispetto all'81% del placebo (RR 0,75, IC95% 0,61 - 0,93; NNT=5). Dosi inferiori di MTX non sembrano aggiungere un alcun beneficio rispetto a placebo o ad altri trattamenti attivi valutati nella revisione (6MP e azatioprina).

Mantenimento della remissione

Una revisione Cochrane comprendente 5 RCT (n=333 paz.) ha valutato l'efficacia di MTX nel mantenere la remissione rispetto a placebo o ad altri trattamenti attivi (Patel V 2014).

I dati mostrano che MTX alla dose di 15 mg/sett. somministrato per via intramuscolare per 40 settimane è più efficace del placebo (rispettivamente, 65% vs. 39%; RR = 1,67; IC95%, 1,05-2,67; NNT = 4). La qualità delle prove a supporto di questo risultato è stata considerata moderata. Dosi inferiori a questa, somministrate per 36 settimane, non hanno mostrato di essere altrettanto efficaci.

In conclusione, pur con le evidenti limitazioni legate alla scarsa numerosità dei pazienti arruolati, MTX alla posologia di 25 mg/sett. IM si è dimostrato superiore al placebo nell'indurre la remissione clinica, ed alla posologia di 15 mg/sett. nel mantenerla.

Risultati (sicurezza)

Gli effetti collaterali più frequentemente riportati nelle due revisioni sopracitate, comunque sempre giudicati lievi, sono nausea, diarrea, dolore addominale, mal di testa, astenia. La sospensione del trattamento o la aggiunta di folina sono sempre risultate risolutive. Le complicanze più temibili (infezioni gravi, fibrosi epatica, fibrosi polmonare, soppressione midollare) non sono state segnalate.

Le controindicazioni, le principali precauzioni d'uso di MTX e le principali interazioni farmacologiche sono illustrate nella Tabella 8.

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 orale veicolato sul tessuto intestinale 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 (Pentasa);
- compresse gastroresistenti contenenti sulfasalazina.

Tabella 8. Metotrexate controindicazioni, principali precauzioni d'uso, riassunte dalla Scheda Tecnica (RCP) con particolare riferimento ai punti: 4.3, 4.4 e 4.6.

Controindicazioni e principali precauzioni d'uso
<p>Rappresentano controindicazioni all'uso di MTX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infezioni gravi • Epatopatie gravi • Sindromi da immunodeficienza manifeste o evidenziate da indagini di laboratorio • Insufficienza renale (VFG <20ml/min)* • Alterazioni ematologiche importanti con piastrinopenia e/o leucopenia** • Abuso di alcool • Ulcere del cavo orale e storia di ulcera gastrointestinale attiva • Vaccinazione con vaccini vivi. • Gravidanza e allattamento <p><u>Principali precauzioni d'uso.</u></p> <p>Prima e durante il tratt. monitorare la funzionalità renale ed epatica, emocromo completo e piastrine.</p> <p>Valutare la funzionalità dell'apparato respiratorio e, se necessario, eseguire test della funzionalità polmonare. Può manifestarsi polmonite interstiziale acuta o cronica, sovente associata a eosinofilia ematica.</p> <p>Gravidanza. L'impiego di MTX può causare effetti teratogeni sia per l'ovulo sia per gli spermatozoi, morte fetale, embriotossicità e aborto. Le donne in età feconda non devono iniziare la terapia con MTX fino a quando non sia stato escluso uno stato di gravidanza; inoltre devono essere esaurientemente informate circa i gravi rischi per il feto nel caso che durante il trattamento con MTX si instauri una gravidanza. Se uno dei due partner è in trattamento con tale farmaco, la gravidanza deve essere evitata.</p> <p>Le donne in età fertile trattate con MTX devono adottare adeguate misure contraccettive durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo la sospensione del farmaco. Per gli uomini viene raccomandata a titolo precauzionale la stessa modalità di comportamento</p> <p>I pazienti devono essere informati in merito all'importanza di rispettare le assunzioni una volta alla sett..</p> <p>Il medico prescrittore deve specificare il giorno di assunzione sulla prescrizione.</p> <p>(RCP aggiornato da Decisione CE del 16 maggio 2018)</p>

* per valori di VFG compresi fra 20-50 ml/min la dose deve essere ridotta del 50% ed il paziente monitorato con cura

** Se leucociti < 3.000/mm³ o neutrofilii <1.000/mm³ o piastrine < 50.000/mm³ ridurre i dosaggi o sospendere il farmaco.

- La scissione enzimatica del legame con il carrier da parte dei batteri permette il rilascio di 5-ASA nel colon.

Particolare attenzione va riservata alla scelta della formulazione in base alla localizzazione della malattia, identificando il meccanismo di rilascio più idoneo. Si segnala che SSZ è registrata solo nel mantenimento della remissione specialmente delle forme con interessamento del colon.

Induzione della remissione

Nonostante i farmaci a base di 5-ASA siano autorizzati da molti anni per il trattamento della MC, il ruolo di mesalazina nell'induzione della remissione e nella prevenzione delle recidive di malattia rimane controverso.

In una revisione sistematica con metanalisi di 6 RCT (n=950 paz. con MC attivo) 5-ASA e SSZ, quando valutati insieme, hanno dimostrato di essere superiori a placebo nell'indurre la remissione dopo 6-17 sett. di trattamento, la remissione non è stata raggiunta nel 68,3% di paz. in trattamento con 5-ASA rispetto al 74,5% dei paz. con placebo [RR=0,89 IC95% 0,80-0,99], NNT 11 [IC95% 6-100]. Quando veniva analizzato il risultato degli studi separatamente, 5-ASA non ha dimostrato la superiorità verso placebo [4 RCT (n=647 paz.); RR=0,91 IC95% 0,77-1,06]; SSZ ha documentato un trend di efficacia rispetto a placebo [2 RCT (n=263 paz.), RR 0,83, 95% CI 0,69-1,00] (Ford AC 2011). Come sottolineato dagli stessi autori, questa revisione risente della eterogeneità degli studi inclusi, in particolare rispetto alle diverse dosi e formulazioni di 5-ASA utilizzate.

In un successivo RCT in doppio cieco che ha coinvolto 311 pazienti con malattia attiva (definita da CDAI compreso tra 200 e 400, media 266), mesalazina 4,5 g/die è stata confrontata con budesonide 9 mg/die per valutare la percentuale di pazienti con malattia in remissione (CDAI < 150) all'8° settimana (esito 1°). Lo studio era disegnato per valutare sia la superiorità di budesonide vs 5-ASA sia la non inferiorità di 5-ASA vs budesonide (limite del margine di -10%). In questo studio budesonide rispetto a 5-ASA ha indotto la remissione in un maggior numero di pazienti con MC lieve o moderatamente attiva, ma tale risultato non ha raggiunto la significatività statistica e 5-ASA ha dimostrato di essere non inferiore a budesonide (Tromm A 2011).

Mantenimento della remissione

Nella stessa revisione di Ford 2011 (11 RCT, 1.700 paz. con MC quiescente) 5-ASA non si è dimostrata più efficace del placebo (57% vs 53%) nel prevenire le riacensioni di malattia. Quando sono stati considerati i soli RCT con evidenza documentata di recidiva di malattia, mesalazina è risultata significativamente superiore al placebo (RR 0.79; 95%CI 0.66-0.95; NNT 13).

In una ulteriore revisione della Cochrane che ha considerato 12 RCT (n=2.146 paz.), 5 ASA non si è dimostrato più efficace del placebo nel mantenere la remissione a 12 mesi (53% vs 54%) o a 24 mesi (54% vs 58%). Nei due gruppi in studio anche la frequenza degli EA (34% vs 3%) e degli abbandoni (14% vs 13%) è risultata sovrapponibile. La qualità degli studi è stata giudicata dagli autori alta per 7 RCT (basso rischio di bias) e non stimabile per mancanza di dettagli per i rimanenti studi (RCT molto datati, alcuni consideravano pazienti persi al follow-up come recidivati e le dosi di farmaco utilizzate erano troppo diverse da studio a studio) (Akobeng AK 2016).

Sulla base delle prove disponibili, quindi, le linee guida ECCO attribuiscono a 5-ASA un ruolo marginale sebbene ne riconoscano l'efficacia nella forma lieve della MC, soprattutto a dosaggi alti (4g/die). La pratica clinica, tuttavia, si discosta molto dalle indicazioni delle linee guida con un ampio uso di mesalazina sia nella induzione che nel mantenimento della remissione, soprattutto

nelle forme lievi della malattia. Tale utilizzo infatti viene descritto in tre studi retrospettivi, riassunti brevemente di seguito.

In una coorte Danese sono stati valutati retrospettivamente 165 pazienti con MC trattati con 5-ASA in monoterapia; di questi il 75% (124/165) aveva risposto completamente o parzialmente al trattamento ed il 36% (59/165) aveva mantenuto la risposta nel 34 mesi successivi. Gli autori concludono che vi è un fenotipo di pazienti con MC può beneficiare al trattamento con mesalazina (Duricova D 2010).

In una seconda coorte svizzera di 1.420 pazienti, 835 (59%) erano stati trattati con mesalazina dal 2007 al 2012 ed il 46% (378/835) di questi aveva risposto al trattamento con aminosalicilati secondo una valutazione Physician Global Assessment (Schoepfer AM 2014).

Le controindicazioni, le principali precauzioni d'uso per 5-ASA e SSZ sono illustrate nella Tabella 9.

Tabella 9. Aminosalicilati: controindicazioni, principali precauzioni d'uso, riassunte dalla Scheda Tecnica (RCP) con particolare riferimento ai punti: 4.3, 4.4 e 4.6.

Controindicazioni e principali precauzioni d'uso
Rappresentano controindicazioni all'uso di 5-ASA e SSZ:
- Insufficienza renale grave
- Epatopatie gravi
- Diatesi emorragica,
- Porfiria (SSZ)
- Ulcera gastrica o duodenale (5-ASA)
- Gravidanza, a meno che i benefici non superino i rischi.
- Allattamento.
<u>Principali precauzioni</u>
- Infezioni gravi. Monitorare con attenzione i pazienti con storia di infezioni ricorrenti o croniche o che sviluppano una nuova infezione mentre sono in trattamento con SSZ.
- Valutazione della funzionalità renale ed epatica
- Occorre usare cautela nel prescrivere 5-ASA a paz con patologie che predispongono a miocardite o pericardite.
- SSZ deve essere somministrata con cautela nei pazienti con allergie gravi o con asma bronchiale.
- Segnalate reazioni gravi e potenzialmente letali da ipersensibilità sistemica quali DRESS in pazienti che assumevano vari tipi di farmaci compreso SSZ.
- Con SSZ sono state segnalate molto raramente reazioni cutanee gravi potenzialmente letali comprese dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica. Il rischio di questi eventi nei pazienti sembra essere maggiore all'inizio del ciclo di terapia: (entro il 1° mese di trattamento).
- Deficit della glucosio - 6 fosfato deidrogenasi (SSZ).

In conclusione il GdL pur in presenza di prove controverse sulla sua efficacia, ritiene che, nella pratica clinica corrente, non ci siano elementi sufficienti per escludere l'uso di 5-ASA nell'induzione e mantenimento della remissione della MC in pazienti selezionati, con malattia precoce di grado lieve, con lesioni mucosali superficiali, alla dose di 4 g/die.

ANTIBIOTICI

Gli antibiotici hanno diversi ruoli nel trattamento della MC:

- nel trattamento delle complicanze infettive addominali o perianali frequenti nella MC;
- da soli o associati ad altri farmaci nell'indurre la remissione nella malattia attiva o nel prevenire la recidiva nella MC operata;
- nel ridurre i sintomi legati ad una MC complicata dalla presenza di contaminazione del tenue o sovracrescita batterica.

Se non vi sono dubbi sulla necessità della terapia antibiotica in presenza di una complicanza infettiva, i dati sull'efficacia degli antibiotici nell'indurre la remissione non sono univoci.

Il ruolo degli antibiotici nell'indurre e mantenere la remissione nella malattia luminale è stato studiato in una revisione sistematica Cochrane che ha incluso 13 RCT (n= 1.303 paz.) che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di vari antibiotici (ciprofloxacina, metronidazolo, rifaximina, claritromicina, cotrimossazolo, anti-micobatteri) da soli o associati ad anti-TNF α , mesalazina o budesonide rispetto a placebo (Townsend CM 2019).

Gli autori, non potendo procedere alla valutazione di ogni singolo farmaco, hanno eseguito l'analisi sull'intera classe osservando che sia dopo 6-10 settimane che dopo 10-14 settimane di trattamento, il 41-55% dei pazienti non otteneva la risposta clinica rispetto al 49-64% del placebo (RR 0,86, IC95% 0,76 - 0,98; 7 studi; alta qualità delle prove). Risultati molto simili si sono ottenuti nel mantenimento della risposta a 52 settimane [45% vs 57%, (RR 0,87, IC95% 0,52 - 1,47; 2 studi; bassa qualità delle prove)].

Il GdL raccomanda particolare cautela nell'uso dei chinoloni e fluorochinoloni in quanto sono state segnalate reazioni avverse invalidanti, di lunga durata e potenzialmente permanenti, principalmente a carico del sistema muscoloscheletrico e del sistema nervoso.

Di conseguenza, sono stati rivalutati i benefici e i rischi di tutti gli antibiotici chinolonici e fluorochinoloni e le loro indicazioni nei paesi dell'UE.

Questi medicinali non possono essere prescritti:

- per il trattamento di infezioni non gravi autolimitanti (quali faringite, tonsillite e bronchite acuta);
- per la prevenzione della diarrea del viaggiatore o delle infezioni ricorrenti delle vie urinarie inferiori;
- per infezioni non batteriche, per esempio la prostatite non batterica (cronica);
- per le infezioni da lievi a moderate (includendo lacistite non complicata, l'esacerbazione acuta della bronchite cronica e della broncopneumopatia cronica ostruttiva – BPCO, la rinosinusite batterica acuta e l'otite media acuta), a meno che altri antibiotici comunemente raccomandati per queste infezioni siano ritenuti inappropriati ;
- ai pazienti che in passato abbiano manifestato reazioni avverse gravi ad un antibiotico chinolonico o fluorochinolono.

Deve essere posta particolare prudenza agli anziani, ai pazienti con compromissione renale, ai pazienti sottoposti a trapianto d'organo solido e a quelli trattati contemporaneamente con corticosteroidi, poiché il rischio di tendinite e rottura di tendine indotte dai fluorochinoloni può essere maggiore in questi pazienti.

Dev'essere evitato l'uso concomitante di corticosteroidi con fluorochinoloni (AIFA-Nota Informativa Importante 2019).

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:

- British Society of Gastroenterology (BSG) (Mowat C 2011);
- NICE Clinical Guidelines Crohn's disease: management (NICE NG129 2019)

e le seguenti Consensus

- Società Italiana di Gastro-Enterologia (SIGE) (Orlando A 2011);
- European Crohn's and Colitis organization (ECCO) (Van Assche G 2010, Gomollon F 2017, Gionchetti P 2017_1, Harbord M 2016)
- Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) (Gionchetti P 2017_2),

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

- la fase ed andamento di malattia [esordio; recidiva non frequente (≤ 1 episodi di riacutizzazione/anno), frequente (≥ 2 episodi/anno) o cronicamente attiva; recidiva post-chirurgica; mantenimento della remissione] (Gomollon F 2017)
- l'attività di malattia distinguendo forme lievi, moderate, gravi secondo le indicazioni del CDAI o dell'HBI;
- la localizzazione della malattia (ileale, ileo-cecale, colica, ileo-colica, peri-ale e del tratto GI superiore) e la sua estensione (arbitrariamente definita come localizzata <30cm vs estesa > 100cm) (Gomollon F 2017);
- l'andamento (infiammatorio, stenotico, fistolizzante);
- la risposta o la resistenza alle diverse classi di farmaci utilizzate e la dipendenza agli steroidi;
- la presenza di manifestazioni extra-intestinali e/o comorbidità;
- i dati di sicurezza dei farmaci.

La scelta del trattamento farmacologico più appropriato dovrà considerare le evidenze disponibili e le indicazioni registrate di questi farmaci nel nostro Paese.

Il GdL quindi, sulla base degli elementi sopra descritti, ritiene di suggerire la strategia terapeutica riportata per esteso di seguito e riassunta nella Tabella 10.

INDUZIONE DELLA REMISSIONE (all'esordio della malattia)

La strategia terapeutica comprende l'impiego di corticosteroidi (per via orale o iniettabile) o 5-ASA in rapporto alla sede ed all'estensione dell'area interessata e alla gravità della sintomatologia.

Malattia ad attività lieve-moderata

Sede ileo terminale e/o ceco-colon destro

Le opzioni terapeutiche disponibili da definire sulla base del quadro clinico sono:

- 5-ASA fino a 4 g/die in due somministrazioni (in particolare nelle forma ileale lieve)
- budesonide 9 mg/die in un'unica somministrazione per 8 settimane;
- prednisone 0,75 mg-1 mg/Kg/die (in caso di inefficacia di budesonide o di attività moderata)

Sede colica localizzata senza interessamento del retto

L'opzione terapeutica disponibile da definire sulla base del quadro clinico è:

- prednisone per via orale 0,75 mg-1 mg/Kg/die

Malattia ad attività moderata-grave

Qualunque sede o estensione e/o con manifestazioni extraintestinali

In queste situazioni il trattamento dovrà essere precoce e più aggressivo

- steroide ev (metilprednisolone 0.75mg-1 mg/ kg/QD, o idrocortisone 100 mg QID) o per via orale (prednisone 1 mg/Kg/die) fino a 2 settimane poi riduzione graduale della dose fino a sospensione in 8-12 settimane.

Nei pazienti con malattia attiva steroido-dipendente, si può utilizzare metotrexate im o sc alla dose di 25 mg/settimana.

Il ricorso precoce alla terapia con biologico all'esordio della malattia potrà essere considerato in alcuni casi altamente selezionati (*vedi quesito 4*).

INDUZIONE DELLA REMISSIONE (in caso di riacutizzazione della malattia)

Le opzioni terapeutiche disponibili sono le seguenti

- in caso di riacutizzazioni non frequenti, ripetere un ciclo di steroide per via sistemica;
- in caso di riacutizzazioni precoci (entro 6 mesi dalla fine del ciclo di steroide) o frequenti, associare allo steroide un immunosoppressore.

MANTENIMENTO DELLA REMISSIONE INTODDA FARMACOLOGICAMENTE

La scelta della strategia terapeutica in questa fase deve considerare le caratteristiche della malattia, il trattamento utilizzato per indurre la remissione e la sicurezza dei trattamenti.

In base alla storia naturale di malattia, le linee guida suggeriscono che in una parte di paz. non sia necessario effettuare alcun trattamento di mantenimento (Gomollon F 2017).

Occorre ricordare infatti che un numero non trascurabile dei pazienti ha una malattia a decorso indolente che non richiede l'uso di farmaci immunosoppressori o biologici (Solberg IC 2007; Kruis W 2013; Cosnes J 2012).

Un attento monitoraggio permette di identificare tempestivamente i pazienti ad andamento più aggressivo che possono essere efficacemente trattati.

I farmaci utilizzati nelle diverse situazioni cliniche sono:

- 5-ASA, fino a 4g/die in 2 somministrazioni/die. Tale terapia è utilizzata nei pazienti con malattia limitata, ileo-cecale, in cui la remissione è stata indotta con la stessa mesalazina o con budesonide;
- tiopurine (azatioprina 2-2,5mg/kg/die oppure 6-mercaptopurina 1-1,5mg/kg/die) in 2 o 3 somministrazioni/die. Le tiopurine sono suggerite nei pazienti con esordio di malattia grave, in cui la remissione è stata indotta con steroidi sistemici, con malattia estesa o in caso di recidiva precoce dopo l'esordio di malattia.
Occorre ricordare che:
 - * le tiopurine hanno una efficacia d'azione lenta che richiede in media 17 settimane di trattamento e quindi vanno utilizzate nei paziente con MC in remissione o in caso di una MC controllata con altri farmaci,
 - * è necessario cercare di raggiungere sempre la dose-target,
 - * occorre valutare attentamente gli effetti collaterali e la compliance del paziente.
- metotrexate alla dose di 15mg/settimana i.m o sc. Le evidenze sull'efficacia di MTX sono molto limitate e il suo utilizzo può essere indicato in particolare nei pazienti intolleranti alle tiopurine o con associata spondiloartrite periferica.

Gli steroidi sistemici o a bassa biodisponibilità sono controindicati nel mantenimento della remissione.

Rimane ancora non definita la durata della terapia di mantenimento, in bilico tra necessità clinica ed il rischio di effetti collaterali.

La durata proposta per il mantenimento della remissione con tiopurine è di 4-5 anni, dopo i quali l'azione protettiva di questi farmaci è meno evidente (Bouhnik Y 1996).

Questo dato è stato poi non confermato in altri due studi che hanno dimostrato un significativo aumento delle recidive nei pazienti che interrompevano le tiopurine rispetto ai pazienti che continuavano (Lemann M 2005; Treton X 2009). Tutti gli studi, tuttavia, dimostrano una pronta efficacia delle tiopurine in caso di recidiva.

Il GdL ritiene che la sospensione delle tiopurine vada considerata dopo attento studio del paziente ed un successivo attento monitoraggio.

La sospensione, anche solo temporanea, della terapia riduce il rischio di effetti collaterali ed un attento monitoraggio del paziente permette una tempestiva ripresa del trattamento in caso di necessità.

MANTENIMENTO DELLA REMISSIONE DOPO CHIRURGIA (vedi quesito 6)

DEFINIZIONI

Risposta al trattamento

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 una riduzione del punteggio CDAI di almeno 100 punti dal basale (ECCO 2017).
- ♦ La **Consensus SIGE 2010** condivide lo stesso punteggio CDAI delle LG ECCO e in alternativa riconosce anche una riduzione di almeno 3 punti dell'HBI in quanto dimostrato che tale variazione correla strettamente con la precedente e permette così una valutazione clinica più semplificata (Orlando A 2011).
- ♦ Le **Linee guida** di buona pratica clinica del **IG-IBD 2017** ricalcano esattamente la definizione data dalla Consensus SIGE (Gionchetti P 2017_2).

Tabella 10. Sinossi delle raccomandazioni terapeutiche per il trattamento della M. di Crohn in base alla fase della malattia (induzione e mantenimento della remissione), alla sua attività e localizzazione. (X in grassetto per i farmaci usati più frequentemente).

Terapia	M. di Crohn attiva da lieve a moderata		M. di Crohn attiva grave
	Ileo terminale e/o ceco-colon destro	Sede colica senza interessamento del retto	Qualunque sede o estensione e/o con manifestazioni extraintestinali
Induzione alla remissione all'esordio di malattia			
5_ASA per via orale	x (attività lieve)		
Budesonide per via orale	x (attività lieve)		
Steroide per via orale	x (per inefficacia di budesonide o attività moderata)	x	
Steroide per via endovenosa oppure orale			x
MTX		x	x
		(malattia steroide dipendente)	
Induzione alla remissione in caso di riacutizzazione di malattia			
Steroide per via orale	x	x	
	(in caso di riacutizzazioni non frequenti)		
Steroide orale + tiopurine	x	x	
	(in caso di riacutizzazioni precoci o frequenti)		
MTX	x	x	
	(in pazienti che non tollerano o hanno controindicazioni alle tiopurine)		
Mantenimento della remissione indotta farmacologicamente			
5-ASA per via orale	x		
Azatioprina/6MP	x	x	x
	(in caso di recidiva precoce)		
MTX	x	x	
	(in pazienti intolleranti alle tiopurine e/o con malattia spondilo-articolare associata)		

Sulla base di quanto sopra descritto, considerato che gli studi che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dei farmaci nella MC hanno utilizzato prevalentemente lo score CDAI poco utilizzato nella pratica clinica, **il GdL auspica** di associare alla valutazione della risposta clinica al trattamento, una valutazione laboratoristica (PCR, crasi ematica, calprotectina fecale).

Malattia refrattaria/resistente allo steroide

I diversi documenti analizzati forniscono definizioni sostanzialmente sovrapponibili, con solo minime differenze.

- ♦ La **Consensus ECCO** definisce una malattia steroide resistente quando rimane attiva dopo 4 settimane di terapia steroidea ad una posologia fino ad 0,75 mg/kg/die di prednisone o steroide equivalente.
- ♦ Il **Gruppo italiano IBD** riporta una posologia di steroide compresa tra 0,75 ed 1mg/kg/die di prednisone per una durata del trattamento di almeno 2 settimane; 1 mg/kg/die di metil-prednisolone per via endovenosa per 1 settimana.

Sulla base di questo **il GdL, è concorde** nel definire come refrattaria/resistente la malattia che rimane attiva nonostante l'uso di corticosteroide (prednisone fino a 0,75-1 mg/kg/die o equivalente) dopo almeno 2 settimane.

Malattia steroide dipendente

Anche il concetto di steroide dipendenza (impossibilità a sospendere lo steroide per mantenere la remissione) condivide sostanzialmente le stesse caratteristiche in tutti i documenti analizzati. Sono descritte solo piccole differenze sulle dosi di steroide utilizzato e sui tempi entro i quali si può presentare una riattivazione della malattia.

- ♦ La **Consensus ECCO** indica l'impossibilità di ridurre la dose steroide equivalente a prednisone al di sotto di 10 mg/die (oppure budesonide 3 mg/die) entro 3 mesi dall'inizio della terapia senza incorrere in una riattivazione di MC oppure riacutizzazione della malattia entro 3 mesi dalla sospensione dello steroide.
- ♦ Il **documento del Gruppo italiano IBD 2017** indica l'impossibilità di sospendere la dose lo steroide senza incorrere in una riattivazione di MC Per la budesonide il limite temporale per la sospensione è di 6-9 mesi.
- ♦ Le **LG della Società Britannica** di Gastroenterologia (BSG) innalzano la posologia dello steroide necessario fino a 15 mg/die di prednisone-

Il GdL, è concorde con il Gruppo italiano IBD nel definire che l'impossibilità di sospendere completamente lo steroide senza incorrere in una riattivazione della malattia entro 3 mesi (6-9 mesi per budesonide) possa configurare una steroide dipendenza,.

Riacutizzazione di malattia

Tutti i documenti consultati genericamente la indicano come una riaccensione del quadro clinico (ripresa della sintomatologia addominale e sistemica), laboratoristico, strumentale in un paziente con malattia in remissione.

- ♦ La **Consensus ECCO del 2017** la definisce come CDAI > 150 ed un incremento > 100 punti dal basale. E' opportuno in questi casi confermare il dato con indagini biochimiche, endoscopiche e/o radiologiche.
- ♦ La **Società Italiana di Gastroenterologia** propone un punteggio HBI > 4
- ♦ Nei documenti **IG-IBD ed ECCO** vengono anche date le definizioni di riaccensioni precoci (entro 3 mesi dal raggiungimento della remissione); riaccensioni infrequenti (≤ 1 /anno); riaccensioni frequenti (≥ 2 /anno) e persistenti (con stabile presenza di sintomi nonostante la terapia)

Il GdL concorda di definire la riaccensione di malattia con un punteggio di HBI > 4 associato ad una alterazione degli indici infiammatori e/o ad una eventuale conferma strumentale. Inoltre concorda con il documento IG-IBD rispetto alla frequenza delle riacutizzazioni.

Recidiva della malattia post-chirurgia resettiva

Esiste consenso fra le LG rispetto alla definizione di questa situazione clinica.

Tale termine indica la comparsa di nuove lesioni dopo una resezione chirurgica "curativa".

La valutazione avviene mediante lo score di Rutgeerts entro un anno dall'intervento. Nella pratica clinica si utilizzano gli stessi score precedentemente descritti.

Sono in studio nuove metodiche endoscopiche e radiologiche per diagnosticare una recidiva

Per la **definizione di malattia in remissione clinica** o endoscopica si rimanda alla definizione descritta nel quesito 2 (pag. 9)

Quesito 4

**Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici?
Quali i criteri di scelta tra i farmaci biologici disponibili ?
Quali i dati di sicurezza dei farmaci biologici ?**

RACCOMANDAZIONE

Il GdL ritiene che la terapia con farmaco biologico debba essere considerata:

◆ **nei pazienti con MC di grado moderato-grave (HBI >8), in presenza di almeno una delle seguenti situazioni cliniche:**

- dipendenza da un trattamento con steroide per via sistemica in presenza di resistenza o intolleranza o un bilancio beneficio/rischio negativo per immunosoppressori quali ad esempio azatioprina;
- resistenza o intolleranza/controindicazioni alla terapia steroidea orale;

il farmaco biologico potrà essere associato o meno alla terapia convenzionale (5-ASA e/o steroidi e/o immunosoppressori) in rapporto al quadro clinico o al suo andamento.

In particolare pur in assenza di interazioni farmacologiche, il GdL raccomanda la sospensione dello steroide e, quando il trattamento con biologico è stabilizzato, di valutare l'opportunità di continuare con la restante terapia convenzionale;

◆ **nei pazienti con MC attiva perianale semplice recidivante o complessa** in presenza di mancata risposta a terapia chirurgica ed antibiotica.

In considerazione delle attuali indicazioni registrate (*vedi Tabella 13*) e dopo un'analisi della letteratura disponibile, il Gruppo di lavoro è concorde nel ritenere che:

◆ **adalimumab, infliximab, vedolizumab e ustekinumab ed i loro biosimilari siano ugualmente efficaci e sicuri, nell'induzione e nel mantenimento della remissione della MC**, indipendentemente dal loro meccanismo d'azione, in base alle seguenti considerazioni:

- la maggior parte degli studi sono verso placebo e quindi permettono solo un confronto indiretto fra i vari biologici,
- solo infliximab ha dati solidi che ne documentano efficacia e sicurezza nella MC attiva fistolizzante ed è l'unico anti-TNFα registrato per l'uso in questa condizione,
- adalimumab e infliximab posseggono i dati numericamente più consistenti per quanto riguarda la tollerabilità/sicurezza nel lungo termine.
- i farmaci biosimilari attualmente disponibili si sono dimostrati sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza rispetto all'originatore;

◆ **l'uso di vedolizumab o ustekinumab come prima linea biologica** può essere considerato secondo i criteri di rimborsabilità SSN individuati da AIFA (intolleranza/controindicazioni agli anti-TNFα) e in base alla valutazione del rapporto rischio/beneficio nel singolo paziente. In assenza di studi di confronto diretto, la scelta fra i due dovrà considerare la presenza di comorbidità (es. psoriasi a placche per ustekinumab).

Il GdL ritiene che nell'uso prevalente, in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci:

- che presentano maggiori dati di efficacia e sicurezza sul breve e lungo periodo (studi registrati e registri) e
- con il miglior rapporto costo-opportunità nel rispetto delle preferenze del paziente.

Particolare cautela deve essere riservata nella scelta della strategia terapeutica con farmaci biologici nel paziente di età superiore ai 65 anni con co-morbidità anche sulla base della scheda tecnica (*vedi pag. 28 e 33*)

Il GdL infine concorda che l'uso di un farmaco biologico come prima terapia farmacologica (approccio *top-down*) debba essere riservato a casi altamente selezionati di MC attiva in presenza di almeno un fattore suggestivo di andamento aggressivo e invalidante della malattia (*vedi descrizione nel testo*). Tale approccio terapeutico, si configura *off-label* e come tale va gestita la richiesta del farmaco.

Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici?

Il GdL ha discusso le indicazioni registrate all'impiego dei farmaci biologici (approvate da EMA e rimborsate da AIFA, vedi pag.36) 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 di infliximab, adalimumab e loro biosimilari, vedolizumab e ustekinumab, ritiene che la terapia con farmaco biologico debba essere considerata:

◆ nei pazienti con MC di grado moderato-grave (HBI >8), in presenza di almeno una delle seguenti situazioni cliniche:

- dipendenza da un trattamento con steroide per via sistemica in presenza di resistenza o intolleranza o un bilancio beneficio/rischio negativo per immunosoppressori quali ad esempio azatioprina;
- resistenza o intolleranza/controindicazioni alla terapia steroidea orale

il farmaco biologico potrà essere associato o meno alla terapia convenzionale (aminosalicilati e/o steroidi e/o immunosoppressori) in rapporto al quadro clinico o al suo andamento.

In particolare il GdL raccomanda la sospensione dello steroide e, quando il trattamento con biologico è stabilizzato, di valutare l'opportunità di continuare con la restante terapia convenzionale;

◆ nei pazienti con MC attiva fistolizzante in presenza di mancata risposta a terapia chirurgica ed antibiotica o con tiopurine (vedi commento a pag. 34)

In alcuni casi altamente selezionati di pazienti con MC attiva con fattori suggestivi di andamento aggressivo e invalidante rappresentati dalla presenza di almeno una delle seguenti caratteristiche:

- m. perianale complessa
- localizzazione rettale grave
- m. estesa (in qualsiasi sede) e con ulcere profonde,

l'uso dei farmaci biologici (anti-TNF α o, in caso di loro intolleranza/controindicazioni, UST e VDZ) potrà essere considerato come prima terapia farmacologica (approccio top-down) anche in assenza di un documentato fallimento dello steroide.

Non vi è parere univoco in letteratura nel considerare l'esordio di malattia ad attività grave e l'esordio di malattia prima dei 40 anni di età quali fattori predittivi di andamento aggressivo ed invalidante. In questi casi la scelta di un approccio top-down deve essere considerato in circostanze eccezionali.

Va segnalato che, l'utilizzo di un biologico come primo approccio terapeutico, si configura al di fuori delle indicazioni autorizzate per questi farmaci (*uso off-label*) e come tale va gestita la richiesta del farmaco.

Quali i criteri di scelta tra i farmaci biologici disponibili ?

I farmaci biologici attualmente approvati per il trattamento della MC in fase attiva di grado da moderato a grave sono due anti-TNF α (adalimumab e infliximab originator o biosimilare), un inibitore selettivo delle integrine $\alpha 4\beta 7$, vedolizumab e un inibitore dell'IL-12/23 ustekinumab (vedi quesito 5).

Adalimumab (ADA) è un anticorpo monoclonale ricombinante umano (IgG1). E' disponibile in penne o siringhe preriempite contenenti 40 mg oppure 80 mg da somministrare sottocute secondo il seguente schema principale: 80 mg alla settimana 0 e 40 mg ogni 2 settimane a seguire.

Infliximab (INF) è un anticorpo monoclonale chimerico, umano-murino (IgG1).

E' disponibile in flaconi 100 mg di polvere per preparazioni iniettabili da ricostituire e somministrare per infusione lenta (non meno di 2 ore) in un volume non inferiore a 250 ml, secondo lo schema principale di 5 mg/kg alle settimane 0, 2, 6 e poi ogni 8 settimane.

Ustekinumab (UST) è un anticorpo monoclonale (IgG1k) interamente umano, che lega l'interleuchina (IL)-12 e IL-23. E' disponibile in concentrato per soluzione per infusione da 130 mg da somministrare per via endovenosa per la dose di induzione secondo il seguente schema pazienti di peso < 55Kg, 260 mg; pazienti da 55 kg a 85 Kg, 390 mg; pazienti di peso >85 kg, 520 mg. In siringhe preriempite da 90 mg da somministrare per via sottocutanea dopo 8 settimane dalla dose d'induzione e, successivamente, ogni 12 settimane. Per le modifiche alla posologia fare riferimento alla scheda tecnica (RCP).

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. Per modifiche alla posologia fare riferimento all'RCP.

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 biologici 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/>).

Riguardo ai **biosimilari di infliximab** oggi disponibili, sono tre gli RCT che ne hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza nel trattamento di pazienti affetti da malattie reumatiche (spondilite anchilosante e artrite reumatoide) (Park W 2013, Yoo DH 2013, Choe JY 2017). Gli RCT di equivalenza valutati da EMA per l'autorizzazione di **biosimilari di adalimumab** sono 4 di cui tre nei pazienti con artrite reumatoide (Cohen S 2017, Weinblatt ME 2018, Fleishmann RM 2018) ed uno nella psoriasi a placche (Blauvelt A 2018). Sulla base dei risultati di questi studi EMA ha autorizzato per la commercializzazione in tutta Europa infliximab e adalimumab biosimilari 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 $> 3,2$;
- * Spondilite: aumento dello score ASDAS $\geq 1,1$ rispetto al basale con il raggiungimento di un ASDAS $> 2,1$
- * colite ulcerosa: aumento del Mayo score parziale ≥ 3 punti rispetto al basale con il raggiungimento di uno score parziale Mayo ≥ 5 .
- * **Crohn's disease:** aumento dello score di Harvey Bradshaw (HBI) ≥ 4 punti rispetto al basale con il raggiungimento di un HBI > 7 ;
- * Psoriasi: aumento del PASI di ≥ 3 rispetto al basale con il raggiungimento di PASI > 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.

Nel marzo 2018 AIFA ha pubblicato il suo secondo position paper che oltre a descrivere i principali criteri di caratterizzazione dei medicinali biologici e biosimilari e le normative regolatorie vigenti nell'UE in merito ai medicinali biosimilari, definisce il ruolo dei biosimilari nella sostenibilità economica del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Nello specifico il documento afferma che i medicinali biosimilari:

- possono svolgere un ruolo nodale in quanto offrono l'opportunità di garantire l'accesso ai farmaci biologici per tutti i pazienti che ne necessitano e contribuiscono alla sostenibilità finanziaria dei sistemi sanitari;
- favoriscono la riduzione dei prezzi ed i risparmi generati dal loro utilizzo possono contribuire al finanziamento della spesa per l'accesso ai nuovi farmaci, anche biologici, rendendo sempre più accessibile l'innovazione terapeutica.

Il documento rimarca il concetto di intercambiabilità fra biosimilari ed originator così come definito da OMS ("un prodotto che si prevede abbia lo stesso effetto clinico di un prodotto comparatore e possa essere sostituito ad esso nella pratica clinica") e da FDA, ne sancisce la non sostituibilità automatica in quanto "...non possono essere considerati sic et simpliciter alla stregua dei prodotti generici, o equivalenti..." e conclude "...pur considerando che la scelta di trattamento rimane una decisione clinica

affidata al medico prescrittore, a quest'ultimo è anche affidato il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e la corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari." (GU 104 del 7 maggio 2018).

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, sulla base degli dati sopra descritti, consapevole che l'utilizzo dei biosimilari consente una più appropriata allocazione delle risorse senza ridurre l'efficacia e sicurezza del trattamento della MC, **concorda che la scelta del trattamento con biosimilari, nel singolo paziente, dovrà seguire gli stessi criteri adottati per l'originator. Concorda inoltre che le evidenze scientifiche attualmente disponibili, indicano che il passare dall'originator al biosimilare non si accompagna ad una variazione della risposta clinica in termini di efficacia e sicurezza e che tale decisione deve essere condivisa con il paziente opportunamente informato.**

MALATTIA LUMINALE ATTIVA MODERATA-GRAVE

Benefici e rischi degli anti-TNF α nell'induzione e mantenimento della remissione

L'uso dei farmaci biologici nei pazienti adulti con MC di grado moderato-grave che non hanno risposto ad un ciclo di terapia a base di corticosteroidi e/o di un immunosoppressore, o nei pazienti intolleranti o che presentino controindicazioni a tali terapie è raccomandato dalle principali LG e documenti di Consenso.

In questi pazienti gli anti TNF α hanno dimostrato un'efficacia sovrapponibile nell'indurre la remissione della malattia in studi clinici randomizzati, controllati registrativi.

INFLIXIMAB (INF)

L'efficacia di INF rispetto a placebo nell'indurre una risposta clinica è stata valutata nell'RCT registrativo che ha arruolato 108 paz. con MC moderato-grave da oltre 10 anni, resistenti al trattamento con mesalazina, steroidi e/o immunosoppressori (Targan SR 1997).

Lo studio ha confrontato tre dosaggi di INF (5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg) con placebo e ha avuto una durata di 12 settimane. Dopo 4 sett. INF alla dose di 5 mg/kg ha dimostrato di ridurre di 70 punti lo score CDAI (esito primario) nell'81% dei pazienti rispetto al 17% del gruppo placebo; non si è evidenziata una correlazione tra dose utilizzata e risposta raggiunta. Alla 12° sett. la risposta clinica era significativamente più alta nel gruppo INF 5 mg/kg (48%) rispetto al gruppo placebo (12%).

Nel 2002 sono stati pubblicati i risultati dello studio ACCENT I che ha valutato l'efficacia di INF nel mantenimento della remissione nel gruppo di pazienti (335/573) che hanno ottenuto una risposta clinica (riduzione di almeno 70 punti CDAI o del 25% dello score totale) entro 2 settimane da una singola somministrazione del farmaco (Hanauer SB 2002). **Gli esiti valutati** dallo studio erano la % di paz. responder a 2 settimane che mantenevano la remissione clinica (CDAI <150) alla 30° sett. e il tempo in cui perdevano la risposta valutato in 54 settimane.

Risultati

Alla 30° sett., il 21% (23/110) dei pazienti del gruppo placebo era ancora in remissione, rispetto al 39% (44/113) del gruppo INF 5 mg/kg ogni 2-6-8 sett. e al 45% (50/112) del gruppo INF 5 mg/kg ogni 2 e 6 sett. poi INF 10 mg/kg. Complessivamente, rispetto a placebo, i pazienti trattati con INF avevano maggiori probabilità di mantenere la remissione clinica rispetto ai pazienti che hanno sospeso la terapia (OR 2,7, IC95% 1,6-4,6).

Non è stata osservata nessuna differenza nel tasso di remissione raggiunto fra i gruppi trattati con INF 5 mg/kg e INF 10 mg/kg alla settimana 30 (diff. 1,3 IC95% 0,74-2,20) o alla settimana 54 (diff. 1,58, IC95% 0,90-2,80). Un risultato analogo è stato osservato per la risposta clinica a 30 e 54 settimane. Durante le 54 settimane dello studio, il tempo mediano per la perdita di risposta è stato di 38 settimane e di oltre 54 settimane per i gruppi trattati rispettivamente con INF 5 mg/kg e 10 mg/kg, rispetto alle 19 settimane osservate nel gruppo di controllo.

Il disegno dell'RCT prevedeva che dalla 14° i paz. inizialmente responder ma in fallimento secondario, secondo criteri definiti nello studio, ricevessero una dose più elevata di INF di 5mg/kg rispetto alla dose iniziale e che i dati di questo gruppo di paz. venissero analizzati negli esiti di sicurezza e non di efficacia. Tuttavia l'RCP di INF riporta: "Dati limitati in pazienti che inizialmente hanno risposto alla terapia con

5 mg/kg ma che hanno perso la risposta, indica-
no che alcuni pazienti possono recuperare la ri-
sposta aumentando la dose a 10 mg/Kg (Studio
ACCENT I mantenimento della remissione). La
terapia continuata deve essere attentamente
riconsiderata in pazienti che non mostrano evi-
denza di beneficio terapeutico dopo l'aggiusta-
mento della dose".

Quindi il passaggio da 5 mg/kg a 10 mg/kg nei
paz che perdono la risposta clinica, non deve
essere considerato un uso *off label*.

ADALIMUMAB (ADA)

L'efficacia di ADA nell'induzione e mantenimento
della remissione nella MC luminale ad attività
moderata-grave è stata valutata in quattro stu-
di. Due RCT registrativi (studio CLASSIC I in
paz. naïve ai biologici e studio GAIN nei paz. in
fallimento con INF) e due RCT dove ADA è stato
valutato nel mantenimento della remissione
(Studio CLASSIC II e studio CHARME).

Nello studio CLASSIC I (n= 399 paz.) ADA
somministrato ogni 2 sett. per 4 settimane a tre
diversi schemi di induzione e mantenimento
(40mg/20mg- 80 mg/40 mg-160 mg/80 mg) è
stato confrontato con placebo (Hanauer SB
2006). Alla 4° settimana ADA 80 mg/40 e 160
mg/80 mg ha indotto la remissione (CDAI
<150), esito 1°, rispettivamente nel 24% e 36%
dei paz. rispetto al 12% del gruppo placebo; la
diff fra il farmaco ed il controllo ha raggiunto la
significatività statistica.

In questo studio la risposta clinica (riduz > 70
punti del CDAI) è stata ottenuta dal 59% dei
paz. in entrambi i gruppi trattati con ADA 80
mg/40 mg e ADA 160 mg/80 mg e dal 37% dei
paz. in placebo.

Nell'RCT GAIN (n=325 paz.), dopo 4 settimane,
su 301 pazienti che hanno completato lo studio,
il 21% (34/159) dei paz. nel gruppo adalimumab
rispetto al 7% (12/166) di quelli trattati con pla-
cebo ha raggiunto la remissione (CDAI <150
punti) (Sandborn WJ 2007_1). La differenza
assoluta nei tassi di remissione clinica era del
14,2% (IC95% 6,7 - 21,6). La risposta clinica
(riduzione di 70 punti CDAI) si è verificata alla
settimana 4 nel 52% (82/159) dei pazienti del
gruppo ADA rispetto al 34% (56/166) dei pazien-
ti nel gruppo placebo. La differenza assoluta nei
tassi di risposta era del 17,85 (IC95% 7,3 -
28,4).

Il primo studio che ha valutato ADA nel mante-
nere la remissione è lo studio CLASSIC II
(Sandborn WJ 2007_2). 276 paz. che nel CLAS-
SIC I avevano raggiunto la remissione alla sett.
4 sono stati trattati in aperto con ADA per ulte-
riori 4 settimane. 55/276 di questi soggetti che
avevano mantenuto la remissione raggiunta sia
alla sett. 4 dell'RCT d'induzione, sia dopo le ulte-
riori 4 sett. in aperto è stato arruolato in cieco
nello studio CLASSIC II. I 55 paz. sono stati
randomizzati a ricevere ADA 2 volte/sett. o 1
volta/sett o placebo per 56 settimane.

Fra questi paz. hanno mantenuto la remissione
il 79%, l'83% e il 44% dei soggetti paz. che
assumevano rispettivamente ADA 40 mg ogni
2 sett., ADA 40 mg/sett. e placebo.

Nel secondo studio di mantenimento (studio
CHARM, Colombel JF 2007) i paz. responder ad
ADA 80mg/40 mg dopo 4 sett. (riduzione di
almeno 70 punti CDAI) sono stati randomizzati
in cieco ad ADA 40 mg/ 2 sett. o settimanale o
placebo per 56 sett. per valutare la % di paz.
in remissione clinica (CDAI <150) a 26 e 56
sett. Rispetto a placebo un maggior numero di
paz. trattati con ADA somministrato ogni 2 set-
timane oppure una volta alla sett. ha raggiunto
la remissione alla 26° settimana (17%, 40%,
47%, rispettivamente) e alla 56° (12%, 36%,
41%, rispettivamente). Non sono state osser-
vate differenze statisticamente significative fra
le due modalità di somministrazione.

Revisioni sistematiche

In letteratura non esistono studi controllati di
confronto testa a testa tra infliximab ed adali-
mumab che permettano di stabilire quale dei
due farmaci sia il più efficace nell'induzione e
mantenimento della remissione della MC.

Un confronto indiretto con metodica di network
metanalisi è stato effettuato nella revisione
sistematica di Hazlewood (Hazlewood GS
2015).

Questa revisione ha incluso **39 RCT** prevalen-
temente registrativi che hanno valutato l'effi-
cacia di AZA/6MP, MTX, ADA, INF, INF +AZA,
CTZ ,VDZ in monoterapia o in associazione
nell'indurre la remissione (tra la 4° e la 17°
sett.) e **nel mantenere la remissione**
(durata degli studi di almeno 24 sett.) definita
come un punteggio CDAI <150.

Risultati

Nell'induzione della remissione,

- infliximab, infliximab+ AZA, adalimumab e vedolizumab si sono dimostrati superiori al placebo;
- **nel confronto fra farmaci attivi**, infliximab, infliximab+ azatioprina e adalimumab hanno mostrato di essere superiori rispetto alla sola azatioprina/6MP (infliximab: OR, 2,3 [IC95%, 1,3-5,0]; infliximab + azatioprina: OR, 3,4 [IC95%, 1,9-6,3]; adalimumab: OR, 2,4 [IC95% 1,0-4,9]).

Nel mantenimento della remissione (24 RCT di durata di almeno 24 settimane):

- tutti i trattamenti si sono dimostrati superiori al placebo con l'eccezione della combinazione di infliximab +MTX.
- **nel confronto fra farmaci attivi**, adalimumab, infliximab e infliximab + azatioprina erano superiori ad azatioprina/6MP in monoterapia (adalimumab: OR, 2,9 [IC95%, 1,6-5,1]; infliximab: OR, 1,6 [IC95%, 1,0-2,5]; infliximab + azatioprina: OR, 3,0 [IC95%, 1,7-5,5]). Adalimumab era superiore a vedolizumab (OR 2,4 [IC95% 1,2-4,6]).

Gli autori della revisione concludono affermando che complessivamente i risultati della *network* meta-analisi, hanno mostrato una maggiore efficacia di adalimumab e infliximab + azatioprina rispetto al solo infliximab e a vedolizumab, nell'induzione e nel mantenimento della remissione della MC. L'interpretazione di tali risultati richiede cautela per i limiti insiti nella metodologia stessa della *network* meta-analisi e dal confronto di RCT eterogenei per il differente disegno e per la popolazione inclusa.

Uno studio osservazionale ha analizzato in modo retrospettivo i dati di una coorte di 3.205 paz. adulti con MC provenienti da un *data base* amministrativo statunitense (MEDICARE) con l'obiettivo di valutare l'efficacia e sicurezza degli anti-TNF α (infliximab, adalimumab e certolizumab peghilato) autorizzati e utilizzati nella pratica clinica corrente in questo Paese (Singh S 2016). E' corretto segnalare che certolizumab peghilato non è autorizzato nel trattamento della MC in Europa e nel nostro Paese.

I pazienti, considerati naïve ai biologici dopo un periodo di sospensione di almeno 12 mesi, hanno ricevuto INF (44,5%) e ADA o certolizumab (38,9%); avevano un'età media di 41(\pm 15 aa) e sono stati seguiti per un periodo di follow-up mediano di 19 mesi dopo trattamento con anti-TNF α , in un arco temporale compreso fra gennaio 2006 - giugno 2014.

Gli esiti valutati erano: ricovero per tutte le cause o correlato alla MC, chirurgia addominale, uso di corticosteroidi entro 60 giorni dall'inizio dell'anti-TNF α e ospedalizzazione per infezioni gravi o opportunistiche (esito di sicurezza).

L'analisi ha tenuto conto dei dati demografici di base, dell'utilizzo dell'assistenza sanitaria, della presenza di comorbidità e dell'uso di farmaci correlati alla MC.

Risultati

Rispetto ai pazienti trattati con adalimumab, i pazienti in terapia con infliximab presentavano un rischio inferiore per ospedalizzazione (HR, 0,80 [IC95%, 0,66-0,98]), chirurgia addominale (HR, 0,76 [IC95% 0,58-0,99]) e uso di corticosteroidi (HR, 0,85 [IC95% 0,75-0,96]). Rispetto ai pazienti trattati con certolizumab pegol, i pazienti in terapia con infliximab presentavano un rischio inferiore di ospedalizzazione per tutte le cause (HR, 0,70 [IC95%, 0,52-0,95]) e ospedalizzazione correlata alla MC (HR, 0,59 [IC95%, 0,39-0,90]). I pazienti in trattamento con ADA presentavano esiti sovrapponibili ai pazienti certolizumab pegol. Il rischio di infezioni gravi osservato era sovrapponibile per tutti i farmaci in studio.

Gli autori concludono affermando che lo studio di coorte ha mostrato che infliximab può essere superiore ad adalimumab e certolizumab su esiti rilevanti per il paziente come il rischio di ospedalizzazione, la chirurgia e la necessità di corticosteroidi, con profilo di sicurezza comparabile.

Ruolo degli immunomodulatori (MTX o AZA) nel induzione e mantenimento della remissione della MC.

Gli studi che hanno confrontato l'efficacia di un trattamento in monoterapia rispetto ad uno schema di associazione INF + AZA nei pazienti con MC sono poco numerosi e la maggior parte dei dati disponibili derivano da sottogruppi di pazienti arruolati in RCT differenti per obiettivi, durata e attività di malattia e trattamenti pregressi. Inoltre alla luce delle opzioni terapeutiche oggi disponibili il rapporto rischio/beneficio di una terapia di associazione, in particolare nel lungo periodo, è ancora molto dibattuto a fronte di un possibile aumento del rischio di infezioni e linfomi.

Lo studio principale che ha valutato questi diversi schemi è stato condotto dal Gruppo SONIC nei pazienti con MC attiva steroide dipendente o refrattaria a terapia convenzionale (Colombel JF 2010). Si tratta di un RCT multicentrico che ha arruolato 508 paz. con malattia attiva (CDAI \geq 220) steroide dipendente o non responder a 4 settimane di 5-ASA a dosi \geq 2,4 g/die o budesonide a dosi \geq 6 g/die e **mai trattati con farmaci immunosoppressori** (AZA, MTX o anti-TNF α) e una durata di malattia di poco superiore ai 2 anni. I pazienti sono stati randomizzati a 3 bracci di trattamento AZA per via orale (2,5 mg/kg/die) o INF per via endovenosa (5mg/kg alle sett. 0, 2, 6 poi ogni 8 settimane), in monoterapia oppure all'associazione AZA+ INF; i pazienti potevano assumere 5-ASA a dosi stabili. **L'esito primario** dello studio era valutare la percentuale di pazienti in remissione libera da steroide alla 26° settimana.

Risultati

La remissione libera da steroidi è stata raggiunta da un numero maggiore di pazienti trattati con AZA+INF (56,8%; 96/169) rispetto al solo INF (44%; 75/169) o rispetto ai pazienti trattati con AZA in monoterapia (30%; 51/170). Tale risultato ha raggiunto la significatività statistica e risultati simili sono stati osservati alla settimana 50. Riguardo ad altri esiti valutati alla 26° sett. la guarigione della mucosa è stata ottenuta da quota significativamente maggiore di paz. trattati con terapia di associazione rispetto al gruppo con INF in monoterapia (43,9% vs 30,1, rispettivamente) e rispetto al 16,5% dei paz. trattati con sola AZA. Infezioni gravi si sono sviluppate nel 3,9% dei paz. del gruppo INF+AZA, nel 4,9% di quelli del gruppo trattato con solo INF e nel 5,6% di quelli trattati con sola AZA.

I risultati di questo studio mostrano che nei pazienti con MC da moderata a grave steroide dipendente, una terapia di associazione INF+AZA o una monoterapia con INF offre più probabilità di remissione clinica senza steroide, rispetto ad un trattamento con sola azatioprina.

Una revisione sistematica di 11 RCT (prevalentemente registrativi) ha analizzato i dati di un sottogruppo di pazienti (n=1.601) in trattamento con anti-TNF α (INF, ADA e certolizumab peghilato). I pazienti con MC luminale o fistolizzante, sono stati divisi in due gruppi (con o senza terapia di associazione) **con l'obiettivo**

di stabilire il valore aggiunto di una terapia anti-TNF α + immunosoppressore (IM) dopo fallimento dell'IM **ovvero se proseguire l'IM dopo aver iniziato il biologico** (Jones JL 2015).

L'esito primario valutato era il mantenimento della remissione fra la 24[°] e 30[°] settimana (CDAI < 150 a 6 mesi), la risposta clinica (riduzione di 100 o 70 punti del CDAI) o la remissione alle settimane 4-14, la risposta clinica alla 24[°]-30[°] settimana, stratificate in base all'assunzione o meno dell'IM. Come esiti secondari di sicurezza sono stati valutate: reazioni al sito di infusione/iniezione, eventi avversi come tumori, infezioni gravi e morte.

Risultati. Al momento dell'arruolamento negli RCT i pazienti in terapia di associazione con IM rappresentavano il 40% (695/1.601) della popolazione.

La terapia di associazione non ha mostrato di essere più efficace della monoterapia nell'indurre la remissione a 6 mesi (OR, 1,02 [IC95% 0,80-1,31]), nell'indurre una risposta clinica a 4-14 sett. (OR, 1,08 [IC95% 0,79-1,48]), nel mantenere la risposta a 24-30 sett. (OR, 1,53 [IC 95% 0,67-3,49]) o nell'indurre un chiusura parziale o completa della fistola (analisi per sottogruppo pre-definita). Anche nell'analisi stratificata per singolo anti-TNF α , la terapia di associazione con IM non è risultata più efficace della monoterapia nell'indurre la remissione a 6 mesi.

Sicurezza. Complessivamente, la terapia di associazione non è stata associata ad un aumento degli eventi avversi (reazioni al sito d'iniezione, tumore, gravi infezioni e morte) ma il rischio di reazioni al sito d'iniezione si è ridotto quando infliximab era associato a IM (OR, 0,46, IC 95%, 0,26-0,79). Considerati i risultati della revisione, l'uso continuativo dell'immunomodulatore dopo l'avvio della terapia con anti-TNF α non è più efficace della monoterapia anti-TNF α nell'indurre o mantenere la risposta o la remissione.

Anche l'aggiunta di MTX ad infliximab non sembra fornire un beneficio aggiuntivo rispetto alla sola terapia con anti-TNF α né in fase d'induzione né in fase di mantenimento della remissione. Nella revisione di Patel l'analisi pooled di due studi (145 paz.), di cui un RCT definito di qualità alta (126 paz.), non ha mostrato differenze statisticamente significative nel mantenere la remissione, a 36-48 sett., fra la terapia di combinazione (54%) e la monoterapia con solo INF (53%) (Patel V 2014, Feagan BG 2014).

In sintesi, la terapia combinata infliximab + azatioprina migliora l'efficacia dei singoli farmaci (Colombel JF 2010) ma al costo di un elevato rischio di effetti collaterali gravi soprattutto linfoma e patologie di origine infettiva. (Williams CJ 2014).

L'associazione dei due farmaci per i primi 6 mesi con successiva sospensione dell'azatioprina ha dimostrato una efficacia sovrapponibile al trattamento combinato nel lungo periodo, sia nel mantenimento dell'efficacia, sia nella prevenzione della formazione di anticorpi anti-infliximab (Van Assche G 2008).

L'associazione di AZA con altri anti TNF α non è supportata da studi di dimensioni e qualità adeguate.

La terapia add-on con MTX può essere considerata in pazienti in cui il MC si associa a manifestazioni articolari.

Il GdL ritiene quindi che le prove attualmente a supporto di un'associazione di INF con AZA per l'induzione e mantenimento della remissione ottenuta con INF, non siano esaustive e che il rapporto rischio/beneficio sul lungo termine sia da considerare sfavorevole.

Quali i dati di sicurezza per i farmaci anti-TNF α ?

I farmaci anti-TNF α 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, in particolare in ambito reumatologico e dermatologico, che per numerosità dei pazienti e tempi di osservazione sono in grado di individuare eventi anche rari o che compaiono dopo una lunga esposizione.

Il gruppo di lavoro, visionati gli RCP degli anti-TNF α disponibili e le principali LG, decide di recepirne le controindicazioni e le principali precauzioni d'uso riassunte nella Tabella 11.

Infezioni

Il rischio di sviluppare infezioni gravi in corso di terapia con un anti-TNF α 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 α il rischio di tubercolosi può aumentare da 4 a 8 volte (Van Assche G 2011). Prima dell'inizio di una terapia con anti-TNF α 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 intradermo-reazione 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 α .

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 α 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 e adalimumab 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 raccomandazioni 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 po-

Tabella 11. Controindicazioni e principali precauzioni d'uso per gli anti-TNF α riassunte dalle schede tecniche (con particolare riferimento ai punti: 4.3, 4.4 e 4.6).

Controindicazioni
<ul style="list-style-type: none"> - Tutti gli anti-TNFα sono controindicati in presenza di infezioni acute o croniche in fase attiva (principalmente interessate sono tubercolosi, HIV ed epatite cronica B). - Infliximab e adalimumab sono controindicati in caso di scompenso cardiaco di classe III o IV (NYHA).
Precauzioni d'impiego
<ul style="list-style-type: none"> - Infezioni. Prima di iniziare il tratt. tutti i paz a rischio devono essere valutati per una precedente contatto con HBV. Non sono disponibili dati adeguati sul trattamento di portatori di HBV con anti-TNFα, in associazione con terapia antivirale, per la prevenzione della riattivazione di tale virus. Paz portatori di HBV, che richiedano un trattamento con anti-TNFα, devono essere mantenuti sotto stretto controllo per tutta la durata della terapia e per un congruo periodo di tempo successivo al termine della stessa. - Età fertile e gravidanza. Nelle donne in età fertile la scheda tecnica (RCP) suggerisce di adottare una adeguata contraccezione durante il trattamento con tali farmaci. Per INF la contraccezione deve essere prolungata per 6 mesi, per adalimumab 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 so-spendione del farmaco fra la 20 e la 25° sett. (media 22 sett.) non ha portato ad un aumento riacutizzazioni rispetto al gruppo non in remissione che ha continuato il farmaco per l'intera gravidanza, né 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). - Allattamento. Non è noto se gli anti-TNFα siano escreti nel latte materno o assorbiti sistemicamente dopo l'ingestione - Neoplasie (solide o ematologiche). Cautela deve essere esercitata nel considerare un trattamento con anti-TNFα in paz con anamnesi di neoplasie maligne in particolare se diagnosticate nei precedenti 5 anni. 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 - Eventi neurologici. L'utilizzo di anti-TNFα 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 paz con malattie demielinizzanti, prima di iniziare il trattamento considerarne i benefici e i rischi. - Patologia autoimmune sistemica. La presenza, al momento della decisione terapeutica, di manifestazioni cliniche riconducibili ad una patologia autoimmune sistemica (es. LES, sclerosi sistemica) deve indurre particolare prudenza al momento di iniziare il trattamento e nella gestione del follow-up. - Vaccinazioni. L'uso di vaccini vivi in corso di trattamento con anti-TNFα non è raccomandato. - Procedure chirurgiche. L'esperienza riguardante la sicurezza nell'ambito di procedure chirurgiche in paz trattati con anti-TNFα è limitata. Il t_{1/2} di ciascun farmaco deve essere tenuta in considerazione quando si pianifica un intervento chirurgico. - Pazienti di età \geq 65 anni. Deve essere posta particolare attenzione al rischio di infezione quando vengono trattati pazienti in questa fascia di età.

sitivi, 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

Gli anticorpi monoclonali anti-TNF α , infliximab e adalimumab, sono 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).

Scompenso cardiaco congestizio

Lo scompenso cardiaco congestizio di classe NYHA III o IV costituisce una controindicazione assoluta alla utilizzazione degli antagonisti del TNF α 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 α 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 MC. Ciò premesso, non sono disponibili prove robuste a conferma di un maggior rischio neoplastico nei pazienti con MICI in trattamento con anti-TNF α . Inoltre è complesso documentare una correlazione fra esposizione agli anti-TNF α 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 (Lichtenstein 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 α (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 α 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 α (Annese V 2015, Beaugerie 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, Beaugerie L 2015).

Anti-TNF α nella popolazione di età > 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 α 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 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 >65 anni (range 65-84 anni) sono stati trattati con anti-TNF α . 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 α e con quelli di una coorte di altri 190 pazienti di età > 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 α (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 α in questa fascia di età sia considerata caso per caso dopo aver valutato con estrema attenzione rischi e benefici del trattamento

Benefici e rischi dell'inibitore della IL-12/23

USTEKINUMAB (UST)

L'efficacia e la sicurezza di UST è stata valutata in tre studi di uguale disegno e pubblicati in un unico report: UNITI-1, UNITI-2 (studi d'induzione) e UNITI-IM studio di mantenimento in prosecuzione dei primi due (Feagan BG 2016).

Si tratta di RCT di fase 3 multicentrici, in doppio cieco a gruppi paralleli che hanno arruolato complessivamente 1.369 paz. con MC attiva (PCR > 3 mg/L oppure calprotectina fecale > 250 mg/kg di peso corporeo, oppure con ulcere endoscopiche), di età >18 aa (media tra 37 e 40 aa nei vari gruppi studiati), con attività di malattia moderata-grave (CDAI 220-450, media tra 302 e 328 nei vari gruppi) da almeno 3 mesi e durata media di malattia tra 9 e 12 aa nei vari gruppi.

Il disegno dello studio consentiva dosi stabili di mesalazina, steroidi orali e antibiotici. Non erano ammessi pazienti con infezioni attive (inclusa TBC) e neoplasie.

Nello studio UNITI-1 circa il 99% dei pazienti arruolati (365/741) era non responsivo (per fallimento primario o secondario) oppure intollerante ad almeno 1 anti-TNF α ; lo studio UNITI-2 ha invece arruolato 628 pazienti non responsivi oppure intolleranti ad immunosoppressori (AZA o 5-MP o MTX) o steroidi. L'obiettivo di questi RCT era di valutare l'efficacia di UST nell'induzione della remissione: tutti i pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 a:

- UST 130 mg per via endovenosa;
- UST circa 6 mg/kg ev (ovvero 260 mg se peso \leq 55 kg; 390 mg se > peso compreso tra 55 ed 85 kg; 3. 520 mg se peso >85 kg)
- placebo.

I pazienti sono stati stratificati per regione di provenienza; CDAI \leq o > 300; risposta primaria (si/no) a precedente anti TNF α (solo nello studio UNITI-2).

L'esito primario di UNITI-1 e UNITI-2 era la risposta clinica (definita come una riduzione del CDAI \geq 100 punti o il raggiungimento di un CDAI < 150 alla 6° settimana).

Principali esiti secondari: CDAI < 150 alla 8° settimana; \downarrow CDAI \geq 100 punti alla 8° settimana.

Risultati

Nello **studio UNITI-1** (anti-TNF α non responsivi o intolleranti) l'esito primario (risposta clinica, \downarrow CDAI \geq 100 punti alla 6° settimana) è stato raggiunto dal 21,5% dei pazienti in placebo, dal 34,3% di quelli in UST 130 mg e dal 33,7% di quelli in UST 6 mg/kg.

Analoga efficacia è stata dimostrata anche nei pazienti dello **studio UNITI-2** (non responsivi od intolleranti a terapia tradizionale) considerato che l'esito primario è stato raggiunto dal 28,7% dei pazienti in placebo, dal 51,5% in UST 130 mg e dal 55,5% di quelli in UST 6 mg/kg. Questi risultati hanno raggiunto la significatività statistica. Anche la remissione clinica alla 6° settimana (definita da CDAI < 150) è stata raggiunta in percentuali significativamente maggiori nei pazienti in UST 130 mg e UST 6 mg/kg (15,9% e 18,5%, rispettivamente) verso l'8,9% dei pazienti in placebo nello studio UNITI-1; 28,7% e 34,9% vs il 17,7% dei pazienti in placebo nello studio UNITI-2. La remissione clinica all'8° settimana (esito secondario) è stata raggiunta in percentuali significativamente maggiori nel gruppo UST 6mg/kg: 20,9% e 40,2%, studi UNITI-1 e UNITI-2, rispettivamente e nel 7,3% e 19,6% nel gruppo placebo.

Tutti i soggetti che hanno raggiunto una risposta clinica negli studi UNITI-1 ed UNITI-2 sono stati arruolati nello **studio IM-UNITI** per valutare l'efficacia e la sicurezza di UST in formulazione sottocutanea somministrato ogni 8 (Q8W) o ogni 12 (Q12W) settimane, nel mantenimento della risposta.

Dei 1.281 pazienti inclusi negli studi d'induzione, 397 avevano mostrato una risposta clinica (CDAI \geq 100 punti) ad UST all'8° settimana. Questi pazienti, che costituiscono la popolazione principale dell'IM-UNITI, sono stati randomizzati 1:1:1 a placebo (n=133), UST 90 mg sc ogni 12 settimane (n=132) oppure UST 90 mg sc ogni 8 settimane (n=132), con stratificazione per dose di UST utilizzata nei trial UNITI-1 ed UNITI-2 e per la presenza di remissione clinica (CDAI < 150) alla settimana 0. I pazienti che fra l'8° e 32° settimana perdevano la risposta clinica (CDAI \geq 220 e aumenti di \geq 100 punti di CDAI dal baseline) passavano ad UST 90 mg ogni 8 sett. se erano in trattamento con placebo o con UST 90 mg sc ogni 12 settimane, mentre i pazienti in trattamento con UST 90 mg ogni 8 settimane, proseguivano con lo stessa frequenza.

L'esito primario di questo studio era la remissione clinica (CDAI < 150) alla 44° settimana.

Fra i principali esiti secondari c'erano: la remissione clinica alla 44° settimana nei pazienti che

erano in remissione alla settimana 0; la remissione senza steroide alla settimana 44.

Risultati

La percentuale di pazienti in remissione alla 44[°] settimana (esito primario) era significativamente maggiore nei pazienti in trattamento con UST 90 mg ogni 8 settimane ed ogni 12 settimane, rispetto al placebo (53,1% e 48,8% vs 35,9%, rispettivamente), con una differenza assoluta tra UST ogni 8 sett. e placebo del 17,2% (IC95% 5,3 - 29,2) e tra UST ogni 12 sett. e placebo del 13,0% (IC95% 1,1–24,9).

Anche gli esiti secondari sono stati raggiunti con maggior margine con UST 90 mg sc ogni 8 settimane. Fra questi, di particolare interesse, è la remissione clinica in assenza di steroidi alla 44[°] settimana che è stata raggiunta in % maggiori nei gruppi UST Q8W (46,9%) e UST Q12W (42,6%) rispetto al gruppo placebo (29,8%).

Inoltre, considerato che:

- dei 476 paz. degli studi UNITI-1 e UNITI-2 (non randomizzati nel IM- UNITI) che non aveva risposto all'induzione con UST, circa il 50% ha ottenuto una risposta entro 8 settimane dopo una successiva dose di UST 90 mg sc e che tra questi pazienti, la maggioranza ha mantenuto una risposta (68,1%) e ha raggiunto la remissione (50,2%) alla settimana 44, in percentuali simili a quelle ottenute nei pazienti responder dopo la dose d'induzione, con UST Q8W,
- la maggior parte dei pazienti che ha perso la risposta e ha ripreso ustekinumab entro 24 settimane dall'infusione di induzione, ha raggiunto la risposta clinica e la remissione clinica entro 16 settimane dalla prima dose di UST sottocute,

EMA ha riconosciuto in scheda tecnica la possibilità di:

- * nei pazienti che non hanno mostrato risposta adeguata 8 settimane dopo la prima dose per via sottocutanea, di ricevere una seconda dose per via sottocutanea,
- * nei pazienti che non hanno risposto a UST 90 mg Q12W di beneficiare di un aumento della frequenza di dosaggio ogni 8 sett.;
- * lasciare al giudizio del clinico la possibilità di proseguire con somministrazioni ogni 8 o oppure ogni 12 settimane.

Per quanto riguarda la sicurezza, la percentuale di eventi avversi alla 20[°] settimana era simile nei gruppi trattati con UST 6 mg/kg o 130 mg ev) placebo sia nello studio UNITI-1 (64,6%; 65,9% e 64,9%, rispettivamente) che nell'UNITI 2 (50,0%, 55,6% e 54,3%). Nella maggior parte dei casi si è trattato di avventi non gravi, mentre eventi gravi si sono verificati solo nel 4,9%, 7,2% e 6,1% dei pazienti trattati rispettivamente con UST 130/mg, UST 6 mg/kg o placebo nello studio UNITI-1 e nel 4,7%, 2,9% e 5,8% nell'UNITI-2.

I pazienti arruolati nello studio IM-UNITI alla 44[°] settimana hanno riferito eventi avversi nell'83,5% (placebo), 80,3% (UST 90 mg ogni 12 sett.) e 81,7% (UST 90 mg/8 sett.) dei casi. Gli effetti collaterali più frequenti sono stati le infezioni (ma non quelle gravi), le artralgie ed il mal di testa.

Gli anticorpi anti UST sono stati rilevati in una percentuale marginale di casi (2,3%).

Ustekinumab nella popolazione di età ≥ 65 anni.

Dei 6.709 pazienti esposti a ustekinumab durante la fase di sviluppo del farmaco, solo 340 aveva ≥65 anni (183 pazienti con psoriasi, 65 pazienti con artrite psoriasica, 58 pazienti con malattia di Crohn e 34 pazienti con colite ulcerosa) e 40 pazienti avevano 75 anni o più.

Sebbene non siano state osservate differenze generali in termini di sicurezza o efficacia tra le varie classi di età, il numero di pazienti anziani studiati non è sufficiente per osservare differenze in termini di efficacia e sicurezza

Benefici e rischi dell'inibitore delle integrine **VEDOLIZUMAB (VDZ)**

Due RCT hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di vedolizumab rispetto al placebo nei paz. con MC attiva di grado moderato-grave che hanno fallito il trattamento con uno o più antagonisti alfa del TNF, immunomodulatori e / o corticosteroidi (Studi GEMINI II e GEMINI III).

Lo studio registrativo **GEMINI II** ha incluso una fase di induzione di 6 settimane seguita da una fase di mantenimento di 48 settimane (durata totale del trattamento di 52 settimane) (Sandborn WJ 2013).

I criteri di inclusione prevedevano che **non oltre il 50% della popolazione arruolata avesse assunto in precedenza una terapia con anti-TNFα.**

Nella fase di induzione 1.115 paz. sono stati divisi in due coorti: la prima comprendeva 368 paz. randomizzati in doppio cieco (3: 2) a ricevere VDZ 300 mg ev alla settimana 0 e 2 o placebo; la seconda coorte di 748 paz. è stata trattata in aperto con VDZ 300 mg ev alla settimana 0 e 2 ed esclusa dall'analisi di induzione della remissione clinica.

La fase di mantenimento dello studio prevedeva che i pazienti di entrambe le coorti, in doppio cieco e in aperto, che avevano ottenuto una risposta clinica (riduzione di almeno 70 punti del CDAI rispetto al basale) a 6 settimane fossero randomizzati (1:1:1) in doppio cieco a VDZ ogni 4 settimane, VDZ ogni 8 settimane o placebo. La fase di mantenimento è iniziata alla visita della settimana 6 e si è conclusa dopo 52 settimane.

Gli **esiti co-primari** valutati nella fase di induzione dello studio erano la remissione clinica (CDAI≤150) e la risposta definita come una riduzione di almeno 100 punti CDAI dal baseline alla 6[°] sett. L'esito 1[°] della fase di mantenimento era il mantenimento della remissione clinica a 52 settimane.

GEMINI III è un RCT di fase 3, in doppio cieco, controllato con placebo che ha arruolato 416 pazienti (Sands BE 2014).

I criteri di inclusione prevedevano che **tutti i pazienti arruolati avessero presentato intolleranza, mancata risposta o perdita di risposta ad una terapia con anti-TNFα nei 5 anni precedenti lo studio.**

La valutazione dell'**esito primario** (remissione clinica a 6 sett.) ha riguardato solo la popolazione che aveva fallito una precedente terapia con anti-TNF α (circa il 75% del totale).

Fra i principali esiti secondari è stata valutata la remissione clinica alla 6° e 10° sett. separatamente sulla popolazione arruolata compreso il 25% dei paz. *naïve* e sulla popolazione che aveva fallito un precedente trattamento con biologico e la risposta clinica sostenuta (riduzione >100 del CDAI) alla 6° settimana.

I pazienti sono stati randomizzati (1: 1) per ricevere VDZ o placebo alle settimane 0, 2 e 6 (in totale tre infusioni).

Le caratteristiche dei pazienti arruolati in entrambi gli studi erano: età compresa fra i 35 e 38 anni, durata di malattia di circa 8 aa, MC attiva (CDAI 300-325) a localizzazione ileo-colica (57%-61%), precedente chirurgia (37%-43%), storia di malattia fistolizzante (37%-38%). Nel GEMINI II i pazienti in terapia con soli steroidi erano circa il 30%, con steroidi associato a IM il 17%, senza steroidi o IM il 35%; nel GEMINI III i paz. che associavano uno steroide erano circa il 51%, un IM il 33%, 5-ASA circa il 31% dei pazienti. Nel GEMINI II il 62% dei paz. aveva ricevuto in precedenza almeno un anti-TNF α e di questi il 58% aveva avuto una risposta inadeguata, il 39% aveva perso la risposta, l'11% aveva presentato effetti collaterali non tollerabili. Nel GEMINI III il 76% dei paz. aveva fallito il trattamento con almeno un anti-TNF α , il 41% ne aveva falliti due.

Risultati GEMINI II

Coorte 1-fase di induzione: alla 6° sett. una quota significativamente maggiore pari al 14,5% (32/220) dei pazienti trattati con VDZ ha raggiunto la remissione clinica rispetto al 6,8% (10/148) del gruppo di controllo (diff. assoluta 7,8% IC95% 1,2-14,3); la riduzione del CDAI \geq 100 punti non ha raggiunto la significatività statistica in quanto ottenuta nel 31,4% e 26% dei paz. trattati rispettivamente con VDZ e placebo. L'analisi del sottogruppo di paz. **precedentemente trattati con anti-TNF α (50% circa della popolazione) non ha mostrato differenze statisticamente significative rispetto al P** sull'esito 1° a 6 sett. (diff 6,2 IC95% da -9,2 a 21,3)

Nella fase di mantenimento dello studio alla 52° sett. il 39% (60/154) dei paz. con VDZ ogni 8 sett. e il 36,4% con VDZ ogni 4 settimane erano in remissione clinica rispetto al 21% (33/153) dei paz. del gruppo di controllo. I pazienti in remissione libera da steroidi erano 32% ,29% e 16% dei gruppi VDZ8W, VDZ4W e placebo, rispettivamente.

Risultati GEMINI III

Fase d'induzione: in questo studio VDZ non ha raggiunto l'esito 1° inducendo la remissione clinica a 6 sett. nel 15,2% vs 12,1% dei pazienti trattati rispettivamente con VDZ e P. (diff. 3% IC95% da -4,5 a 10,5).

Principali esiti secondari.

Sottopopolazione anti-TNF α failure

Alla 10° settimana, la remissione clinica è stata raggiunta in una percentuale maggiore di pazienti: 26,6% dei paz. trattati con VDZ rispetto al

12,1% del gruppo placebo e la differenza fra i due trattamenti ha raggiunto la significatività statistica (diff 14,4 IC95% 5,7- 23,1).

Popolazione complessiva

Anche in questa popolazione, alla 10° settimana, un maggior numero di pazienti in trattamento con VDZ raggiungeva la remissione clinica 28,7% rispetto al 13% dei paz. trattati con placebo (diff. assoluta 15,5% [IC95%, 7,8 - 23,3]).

Questa differenza numerica nella remissione clinica alla settimana 10 tra la popolazione ITT complessiva e la popolazione ITT anti-TNF α failure rispetto al placebo, è coerente con l'effetto ritardato osservato con VDZ e sebbene questi risultati debbano essere considerati esplorativi, sono biologicamente coerenti con l'efficacia da VDZ e in linea con l'esito primario raggiunto nello studio. Considerato questo dato la scheda tecnica del farmaco prevede che "i pazienti con malattia di Crohn che non hanno manifestato una risposta potrebbero trarre beneficio dalla somministrazione di una dose di VDZ alla 10a settimana".

Risposta clinica sostenuta (riduzione >100 del CDAI) alla 6° sett.

Popolazione complessiva: 39,2% vs 22,7% (diff 16,4 IC95% 7,7-25,2); **popolazione anti-TNF α failure** 39,2 vs 22,3 (diff. 16,9 IC95% 6,7-27,1).

Per quanto riguarda la sicurezza, una recente pubblicazione ha analizzato i dati di sicurezza ottenuti dai pazienti arruolati negli studi registrati 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 as-sociazione 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.

Vedolizumab nella popolazione di età > 65 anni.

I principali RCT di Fase 3 attualmente disponibili hanno arruolato pazienti con un'età media di 36 aa (GEMINI II) e 38 anni (GEMINI III) e non hanno incluso un numero sufficiente di pazienti di età ≥ 65 anni (46 pazienti con MC e colite ulcerosa) per osservare differenze in termini di efficacia e sicurezza. (da RCP FDA)

Il gruppo di lavoro, visionati gli RCP di USTE e VDZ, decide di recepirne le controindicazioni e le principali precauzioni d'uso e le reazioni avverse più frequenti descritte nella **Tabella 12**.

Tabella 12. Controindicazioni, principali precauzioni d'uso e reazioni avverse per ustekinumab e vedolizumab, riassunte dalle schede tecniche (con particolare riferimento ai punti: 4.3, 4.4 4.6 e 4.8)

Controindicazioni
<ul style="list-style-type: none"> - Infezioni attive, clinicamente rilevanti (es. tubercolosi attiva)
Precauzioni d'impiego
<ul style="list-style-type: none"> - Infezioni. UST e VDZ sono stati associati ad un aumento del rischio di infezioni. Occorre usare cautela, quando si prende in considerazione l'impiego in pazienti affetti da un'infezione cronica o con anamnesi positiva per infezione ricorrente. È necessario un approfondimento diagnostico in presenza di segni e sintomi che possono essere indice di un'infezione in corso. Se un paziente sviluppa un'infezione grave, è necessario monitorarlo attentamente e l'inibitore dell'IL deve essere temporaneamente sospeso e non deve essere somministrato fino alla completa risoluzione del quadro infettivo. - Non sono stati condotti studi specifici con UST e VDZ nei pazienti affetti da disfunzione renale o epatica. - Età fertile e gravidanza. Le donne in età fertile devono usare un efficace metodo di contraccezione per prevenire la gravidanza, da proseguire per almeno 15 settimane per UST e per almeno 18 settimane per VDZ dopo l'ultimo trattamento. A causa della presenza di dati insufficienti è preferibile evitare l'uso di UST e VDZ durante la gravidanza. - Allattamento. La decisione di trattare con UST e VDZ durante l'allattamento al seno deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e quello della terapia con questi farmaci per la donna. - Neoplasie. Nei pazienti con CU e MC, il rischio di neoplasie risulta aumentato e farmaci immunosoppressori come UST e VDZ possono aumentare tale rischio. Occorre quindi usare cautela quando si prende in considerazione il trattamento con UST e VDZ in questi pazienti. 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. - Vaccini. Si raccomanda di non somministrare vaccini virali o batterici vivi in concomitanza con il trattamento. Non vi sono dati sulla trasmissione secondaria di infezioni causate da vaccini vivi in pazienti in terapia con VDZ e UST. - Reazioni di ipersensibilità correlate all'infusione. Negli studi clinici con VDZ sono state osservate reazioni correlate all'infusione e reazioni di ipersensibilità, principalmente di intensità da lieve a moderata. Nell'esperienza post-marketing di UST sono state riportate reazioni di ipersensibilità gravi (anafilassi e angioedema) in alcuni casi anche alcuni giorni dopo il trattamento. - La sicurezza e l'efficacia di UST e VDZ in associazione ad altri immunosoppressori biologici, non sono state studiate. - Pazienti di età ≥ 65 anni. Il numero di pazienti arruolati negli studi clinici è poco numeroso e considerata la maggiore incidenza di infezioni in generale, deve essere usata cautela nel trattamento con UST di pazienti in questa fascia di età.
Reazioni avverse
<p>Molto comuni per vedolizumab ($\geq 1/10$). Rinofaringite, cefalea artralgia (VDZ).</p> <p>Comuni per ustekinumab ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). infezione delle vie respiratorie superiori, rinofaringite, dolore orofaringeo, diarrea, nausea e vomito, cefalea, capogiri, prurito, artralgia, eritema nel sito d'iniezione.</p> <p>Comuni per vedolizumab ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Bronchite, gastroenterite, infezione delle vie respiratorie superiori, influenza, sinusite, faringite; parestesie, ipertensione dolore faringeo, congestione nasale, tosse; accesso anale, ragadi anali, nausea, dispepsia, stipsi, distensione addominale, flatulenza, emorroidi; eruzione cutanea, prurito, eczema, eritema, sudorazioni notturne, acne; spasmi muscolari, dolore dorsale, debolezza muscolare, stanchezza, dolore agli arti, piressia.</p>

In considerazione delle attuali indicazioni registrate (vedi Tabella 13) e dopo un'analisi della letteratura disponibile, il Gruppo di lavoro è concorde nel ritenere che:

♦ **adalimumab, infliximab, vedolizumab e ustekinumab ed i loro biosimilari sono ugualmente efficaci e sicuri, nell'induzione e nel mantenimento della remissione della MC**, indipendentemente dal loro meccanismo d'azione, in base alle seguenti considerazioni:

- la maggior parte degli studi sono verso placebo e quindi permettono solo un confronto indiretto fra i vari biologici,
- solo infliximab ha dati solidi che ne documentano efficacia e sicurezza nella MC attiva fistolizzante ed è l'unico anti-TNF a registrato per l'uso in questa condizione,
- adalimumab e infliximab posseggono i dati numericamente più consistenti per quanto riguarda la tollerabilità/sicurezza nel lungo termine.
- i farmaci biosimilari attualmente disponibili si sono dimostrati sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza rispetto all'originatore;

♦ **l'uso di vedolizumab o ustekinumab come prima linea biologica** può essere considerato secondo i criteri di rimborsabilità SSN individuati da AIFA (intolleranza/controindicazioni agli anti-TNFα) e in base alla valutazione del rapporto rischio/beneficio nel singolo paziente. In assenza di studi di confronto diretto, la scelta fra i due dovrà considerare la presenza di comorbidità (es. psoriasi a placche per ustekinumab).

Il GdL ritiene che nell'uso prevalente, in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci:

- che presentano maggiori dati di efficacia e sicurezza sul breve e lungo periodo (studi registrativi e registri) e
- con il miglior rapporto costo-opportunità nel rispetto delle preferenze del paziente.

Particolare cautela deve essere riservata nella scelta della strategia terapeutica con farmaci biologici nel paziente di età superiore ai 65 anni con co-morbilità anche sulla base della scheda tecnica (vedi pag. 28 e 33).

TRATTAMENTO DELLA MALATTIA PERIANALE

Per MC fistolizzante si intende una malattia complicata dalla presenza di fistole che possono essere:

- A fondo cieco
- Entero-cutanea

- Entero-enteriche
- Entero-vescicali
- Entero-colica
- Entero-retto/ano/vaginali
- Perianali

Le fistole possono originare:

- da una ulcera profonda della parete dovuta alla gravità di malattia;
- dalla presenza di una stenosi a valle;
- da una complicanza post-chirurgica.

Le fistole possono complicarsi con uno stato settico legato alla presenza di una raccolta ascessuale lungo il loro decorso o alla comunicazione con organi vicini (es. fistole entero-vescicali o vaginali) oppure possono costituire un by-pass di ampi tratti di intestino come nelle entero-sigmoidee con relativo malassorbimento.

Nell'ambito delle **fistole perianali**, si possono distinguere le **fistole semplici**, in cui il coinvolgimento dello sfintere anale è minimo, da **fistole complesse** caratterizzate dalla presenza di flogosi del retto, plurimi tragitti fistolosi, ampio coinvolgimento dello sfintere anale, coinvolgimento della vagina.

Inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNFα)

INFLIXIMAB

Infliximab è l'unico farmaco che ha indicazione nel trattamento della MC fistolizzante.

Nello **studio registrativo** (n=94 paz.) INF somministrato per via endovenosa alle sett. 0, 2 e 6 alle dosi di 5 mg o 10 mg/kg in associazione con aminosalicilati/MTX/AZA, steroidi e antibiotici a dosi stabili, ha dimostrato di essere superiore a placebo sull'esito valutato (riduzione dal baseline di almeno il 50% del n. di fistole drenanti a due o più visite consecutive). **L'esito primario** è stato raggiunto nel 68% del gruppo trattato a 5 mg/kg, nel 56% dei paz. tratt con INF 10 mg/kg e nel 28% del placebo. I due dosaggi hanno mostrato risposte sovrapponibili e la risposta si è mantenuta per 3 mesi (Present DH 1999).

Un RCT successivo, di più lunga durata, ha valutato la perdita di risposta nei 195/306 (69%) paz. che avevano ridotto il n. di fistole drenanti (di almeno il 50% dal baseline) dopo tre somministrazioni di INF 5 mg/kg e randomizzati alla 14° sett. a placebo o a proseguire INF ogni 8 sett. (Sands BE 2004).

Alla fine dello studio di durata di 54 settimane, il 46% (43/91) dei pazienti in trattamento attivo ha mantenuto la risposta rispetto al 23% (23/98) con placebo. La differenza fra i gruppi in studio ha raggiunto la significatività statistica. Il tempo mediano di perdita di risposta è stato di 14 settimane nel gruppo placebo, rispetto a più di 40 settimane nel gruppo infliximab.

La risposta completa (tutte le fistole chiuse) è stata osservata nel 36% dei pazienti in trattamento attivo, rispetto al 19% con placebo.

Rispetto ad infliximab, riassumendo, ad oggi non vi sono studi controllati nel trattamento delle fistole NON-perianali nella MC.

Lo studio ACCENT II, unico studio controllato nel trattamento delle fistole di Crohn con infliximab, ha preso in considerazione quasi esclusivamente le fistole perianali (175 perianali, 16 retto-vaginali, 22 entero-cutanee nei 195 paz. che avevano risposto all'induzione, con INF) (Sands BE 2004).

Nell'ambito delle fistole perianali, le sole fistole complesse o semplici recidivanti hanno indicazione al trattamento con infliximab previa bonifica della sepsi ed eventuale posizionamento di setone di drenaggio. (Gionchetti P 2017_1).

Alla luce delle prove di efficacia e sicurezza sopra riportate e considerate le attuali indicazioni registrate, **il GdL concorda che l'indicazione al trattamento con infliximab per la malattia fistolizzante vada ristretta alle sole fistole perianali semplici recidivante o alle fistole complesse.**

ADALIMUMAB

ADA non è autorizzato nel trattamento della malattia perianale, la sua efficacia in questa condizione è stata valutata in analisi post-hoc degli studi registrativi per cui nelle linee guida ECCO e IGIBD è stato incluso come seconda scelta di trattamento.

IL GdL concorda che ADA dovrebbe essere utilizzato solo nei casi in cui la malattia perianale si associ ad una malattia luminale che necessita di essere trattata con biologico, nei pazienti che hanno avuto una reazione allergica o un evento avverso correlato con infliximab o in caso di suo fallimento secondario.

Tabella 13. Indicazioni registrate per i farmaci biologici (riportate in modo testuale da RCP www.ema.europa.eu—ultimo accesso 01/02/2020) e modalità prescrittive al 31 gennaio 2020.

<p>Adalimumab (originator e biosimilare)</p>	<p>Malattia di Crohn 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 presentano controindicazioni mediche ad esse.</p> <p>Malattia di Crohn in pazienti pediatrici 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>Colite Ulcerosa 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>Rimborsabilità e regime di fornitura: H/RRL (ricetta ripetibile limitativa da parte di centri ospedalieri o specialisti dermatologo, internista, reumatologo, gastroenterologo).</p>
<p>Infliximab (originator e biosimilare)</p>	<p>Malattia di Crohn negli adulti: -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>Malattia di Crohn nei bambini 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>Colite ulcerosa 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>Colite ulcerosa pediatrica 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>Rimborsabilità e regime di fornitura: H/RRL (ricetta ripetibile limitativa da parte di centri ospedalieri o specialisti dermatologo, internista, reumatologo, gastroenterologo).</p>

<p>Vedolizumab</p>	<p>Colite ulcerosa 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 (TNFα).</p> <p>Malattia di Crohn Trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn attiva da moderata a grave, che hanno manifestato una <u>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 (TNFα)</u>.</p> <p>Rimborsabilità e regime di fornitura: H/RRL (ricetta ripetibile limitativa da parte di centri ospedalieri o specialisti internista, gastroenterologo). La prescrizione nella <u>M. di Crohn</u> a carico del SSN è vincolata alla compilazione di un Registro di monitoraggio AIFA cartaceo http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/</p>
<p>Ustekinumab (IL-12/23)</p>	<p>Malattia di Crohn Trattamento di pazienti adulti affetti da malattia di Crohn attiva di grado da moderato a grave che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o ad un antagonista del TNFα o che hanno controindicazioni mediche per tali terapie.</p> <p>Rimborsabilità e regime di fornitura: H/RRL (ricetta ripetibile limitativa da parte di centri ospedalieri o specialisti internista, gastroenterologo). La prescrizione segue la compilazione di una scheda di prescrizione cartacea.</p> <p>Il trattamento a carico del SSN deve essere limitato a: Malattia di Crohn moderata/grave (HBI HARVEY-BRADSHAW INDEX \geq 8) in aggiunta o meno alla terapia convenzionale (aminosalicilati e/o steroidi e/o immunosoppressori), in presenza di almeno una delle seguenti situazioni cliniche:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dipendenza da un trattamento con steroide per via sistemica, in presenza di resistenza, intolleranza o bilancio beneficio/rischio valutabile come negativo per immunosoppressori; - resistenza o intolleranza/controindicazioni alla terapia steroidea orale. <p>e che hanno avuto una risposta inadeguata (<i>primary failure</i>), hanno perso la risposta (<i>secondary failure</i>) o sono risultati intolleranti/hanno controindicazioni a farmaci biologici anti-TNFα.</p>

Quesito 5 Quale farmaco utilizzare se fallisce il primo biologico ?

RACCOMANDAZIONE

Il GdL è concorde nell'affermare che i dati a supporto della scelta della strategia terapeutica dopo il fallimento di una prima linea biologica sono pochi e non conclusivi; pertanto anche sulla base della propria esperienza clinica il GdL suggerisce di rivalutare globalmente il paziente prima di modificare la strategia terapeutica.

Nello specifico:

- * in caso di **fallimento primario a**:
 - un anti-TNF α , considerare l'utilizzo di un farmaco biologico con differente meccanismo d'azione (swap);
 - vedolizumab o ustekinumab utilizzati in prima linea biologica (vedi box raccomandazioni quesito 5) la scelta del farmaco biologico dovrà essere orientata caso per caso sulla base del quadro clinico e dell'anamnesi farmacologica.
- * in caso di **fallimento secondario** (perdita di efficacia) a:
 - un anti-TNF α considerare lo switch ad un secondo anti-TNF α , previa ottimizzazione del dosaggio;
 - vedolizumab o ustekinumab utilizzati in prima linea biologica, la scelta del biologico dovrà essere orientata caso per caso sulla base del quadro clinico e dell'anamnesi farmacologica, previa ottimizzazione della schedula di trattamento;
- * in presenza di **eventi avversi gravi** o ripetuti ad un anti-TNF α , la decisione di fare uno switch o uno swap è lasciata al clinico in base al singolo caso.

Il GdL osserva inoltre che i dati attualmente disponibili per guidare la scelta terapeutica riguardano prevalentemente il fallimento di un primo anti-TNF α .

Circa un terzo di pazienti con MC da moderata a grave possono non rispondere ad un primo trattamento con farmaco biologico (fallimento primario) mentre più del 30% perde progressivamente la risposta ottenuta (fallimento secondario) o deve interrompere il biologico per un effetto collaterale. La gestione clinica di questi pazienti non è supportata da prove robuste e ad oggi è lasciata al giudizio del clinico. La maggior parte dei dati riguarda il fallimento di una prima linea con anti-TNF α . In questi casi può essere utilizzato un secondo anti-TNF α con percentuali di remissione diverse a seconda della motivazione che ha portato allo switch: 30% in caso di fallimento primario, 45% in caso di perdita di risposta e fino al 61% per intolleranza. (Gisbert JP 2015).

L'efficacia e la sicurezza di USTE e VDZ in pazienti che avevano fallito o erano intolleranti agli anti-TNF α è stata valutata negli studi registrativi di questi farmaci, rispettivamente Feagan BG 2016 e Sandborn WJ 2013 e Sands BE 2014 (vedi la descrizione completa degli studi a pag. 30 e 31).

In questi RCT la risposta al 2° trattamento è stata raggiunta:

- nel 34% dei pazienti trattati con USTE, (valutata come riduzione CDAI ≥ 100 punti o come raggiungimento di un CDAI < 150 alla 6° settimana (esito primario) e nel 21% dei pazienti (valutata

come remissione alla 8° settimana (esito secondario) dello studio UNITI-1;

- nel 15% dei pazienti trattati con VDZ, come remissione clinica alla 6° settimana (esito primario non raggiunto) e nel 27% circa dei pazienti alla 10° settimana (esito secondario) nello studio GEMINI III).

In generale tutti gli studi che hanno valutato l'efficacia dei biologici in pazienti anti-TNF α *failure*, mostrano che le percentuali di risposta ai biologici successivi sono mediamente di entità inferiore indipendentemente dal meccanismo d'azione del farmaco utilizzato.

Il fallimento primario

E' definito come la mancata risposta al trattamento dopo il periodo di induzione indicato per ogni farmaco in **scheda tecnica**:

- **infliximab**, 2 infusioni ev alla dose di 5 mg/kg (settimana 0 e 2, valutazione alla 6° settimana);
- **adalimumab**, una somministrazione sottocute di 80 mg seguita da una dose di 40 mg alla settimana 2. Nel caso in cui sia necessario indurre una risposta più rapida alla terapia, può essere somministrata una dose pari a 160 mg alla settimana 0 (somministrata in

quattro iniezioni da 40 mg in un giorno oppure due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da 80 mg alla settimana 2 (somministrata in due iniezioni da 40 mg in un giorno), tenendo presente che il rischio di eventi avversi risulta maggiore durante l'induzione. Inoltre la scheda tecnica prevede la possibilità di un periodo di osservazione sino alla 12° settimana per i pazienti che non hanno prontamente risposto;

- **vedolizumab**, 3 infusioni ev alla dose di 300 mg (settimana 0, 2, 6) con possibilità, per i pazienti che non hanno risposto, di una ulteriore dose alla 10° settimana, valutazione entro la 14° settimana;
- **ustekinumab**, 1 infusione ev alla dose ottimizzata per fascia di peso.

Nella pratica clinica, data la grande variabilità in termini di anamnesi clinica, chirurgica e farmacologica dei pazienti che vengono trattati con biologici, la valutazione della risposta al periodo di induzione viene effettuata tra la 8° e la 14° settimana di trattamento.

Negli **studi registrativi** la risposta ai diversi farmaci biologici è stata definita come una riduzione di 80-100 punti del CDAI, rispetto al basale. Negli studi che hanno utilizzato l'HBI, più facilmente applicabile alla pratica clinica quotidiana, la risposta è stata definita come una riduzione \geq di 3 punti rispetto al basale senza raggiungere la remissione.

Alla luce di quanto sopra riportato, **in caso di fallimento primario ad un biologico, il GdL raccomanda:**

- di escludere la presenza di forme infettive sovrapposte e di valutare la corretta indicazione al farmaco, in particolare in presenza di stenosi clinicamente sintomatica, a genesi mista infiammatoria/fibrotica;
- in caso di fallimento ad un anti TNF α deve essere considerata l'opportunità di effettuare un cambio di meccanismo di azione optando per vedolizumab o ustekinumab. Alcuni studi retrospettivi non controllati dimostrano l'efficacia di infliximab dopo fallimento di adalimumab. Viceversa in caso di fallimento primario ad infliximab non sono disponibili dati a supporto dell'efficacia di adalimumab (Clark-Snustad KD 2019);
- in caso di fallimento a vedolizumab o ustekinumab utilizzati in prima linea biologica (vedi box raccomandazioni quesito 4) si valuterà l'opportunità di utilizzare un biologico non ancora utilizzato in prima linea, previa riconsiderazione delle motivazioni che ne hanno escluso l'utilizzo in prima linea;
- in caso di fallimento a due classi di farmaci, deve essere valutata attentamente la correttezza della indicazione al trattamento farmacologico, in particolare nei pazienti con possibile indicazione alla chirurgia.

Il fallimento secondario

È definito come la perdita della risposta ottenuta con la fase di induzione durante la fase di mantenimento.

Negli studi registrativi, una percentuale variabile tra il 25% ed il 40% dei pazienti aveva sviluppato un fallimento secondario.

I meccanismi alla base della perdita di risposta sono molteplici, primo tra tutti lo **sviluppo di anticorpi anti-farmaco associato a bassi livelli circolanti del farmaco stesso.**

(Nanda KS 2013)

Numerosi studi, prevalentemente osservazionali, hanno valutato il dosaggio di questi due parametri per decidere se modificare l'approccio terapeutico ma nessuno ne ha valutato l'impatto su esiti clinici rilevanti (Vande Casteele 2015, Steenholdt C, 2014). In considerazione dei dati disponibili la comunità scientifica non ha ancora raggiunto un accordo comune su questa metodica.

Nella **pratica clinica**, il fallimento secondario viene gestito con l'ottimizzazione della schedula di trattamento. Diversi studi infatti hanno mostrato che una intensificazione della dose permette di ottenere una nuova risposta in percentuali di pazienti comprese fra il 54% e 90% (Hanauer SB 2002 Gisbert JP 2009).

Nello specifico:

- la **scheda tecnica di infliximab** prevede di utilizzare la dose a 10 mg/kg ogni 8 settimane; nella **pratica clinica, sulla base di alcuni studi** l'ottimizzazione viene effettuata anche riducendo l'intervallo di somministrazione fino ad un massimo di una infusione ogni 4 settimane (Katz L 2012, Kopylov U 2011). Si segnala che tale modalità non rientra nella scheda tecnica del farmaco e deve seguire la procedura d'uso *off label*;
- la **scheda tecnica di adalimumab** prevede la possibilità di accorciare l'intervallo di trattamento passando a somministrazioni di 40 mg alla settimana o di 80 mg ogni due settimane. Un unico RCT in cieco che ha arruolato 325 pazienti con MC attiva (CDAI medio 313) ha mostrato la superiorità di ADA rispetto a placebo nell'indurre la risposta (21% vs 7%, $p < 0.001$) o la remissione clinica (52 vs 34%, $p < 0.001$) nei pazienti con FS o intolleranti ad infliximab (Sandborn WJ 2007_1).

L'obiettivo della ottimizzazione deve comunque essere quello di ritornare, dopo un periodo variabile da paziente a paziente, al precedente schema posologico. In caso contrario deve essere valutata una nuova strategia terapeutica.

L'associazione di AZA per contrastare la perdita di efficacia di infliximab è una modalità considerata da alcune LG che si basa su studi non controllati di piccole dimensioni e ormai datati (Vermeire S 2007).

In caso di perdita di risposta durante il trattamento con vedolizumab, la scheda tecnica del farmaco prevede la possibilità di accorciare l'intervallo di somministrazione passando ad una infusione ogni 4 settimane.

Non vi sono dati sull'associazione con immunosoppressori.

In caso di perdita di risposta durante il trattamento con ustekinumab, la scheda tecnica del farmaco prevede la possibilità di accorciare l'intervallo fra una somministrazione e l'altra passando alla somministrazione ogni 8 settimane. Non vi sono dati sull'associazione con immunosoppressori.

Sulla base degli elementi sopra descritti, in caso di **fallimento secondario ad un biologico**, il **GdL raccomanda:**

- in caso di perdita di risposta ad un anti-TNF α , di ottimizzarne il dosaggio e solo successivamente di considerare lo switch ad un secondo anti-TNF α ;

- in caso di perdita di risposta a vedolizumab o ustekinumab utilizzati in prima linea biologica, la scelta del biologico dovrà essere orientata caso per caso sulla base del quadro clinico e dell'anamnesi farmacologica, previa ottimizzazione della scheda di trattamento.

In presenza di eventi avversi gravi o ripetuti ad un anti-TNF α , la decisione di fare uno switch o uno swap è lasciata al clinico in base al singolo caso.

Il GdL osserva inoltre che i dati attualmente disponibili per guidare la scelta terapeutica riguardano prevalentemente il fallimento di un primo anti-TNF α .

Quesito 6 Qual è la strategia terapeutica in caso di recidiva post-chirurgica ?

RACCOMANDAZIONE

Prevenire o ritardare la recidiva in seguito a remissione di malattia indotta chirurgicamente è un obiettivo clinico importante nella gestione della MC.

A tale scopo il GdL in accordo con le Consensus ECCO e Francese, ritiene che la gestione del paziente nel periodo post-operatorio debba considerare i fattori di rischio per recidiva.

In assenza di fattori di rischio, il paziente potrà effettuare una terapia con 5-ASA (4g/die) o rimanere libero da terapia. Al controllo endoscopico dopo 6 mesi, se ancora libero da recidiva, potrà continuare con il trattamento in corso, al contrario iniziare il trattamento per la recidiva.

In presenza di più fattori di rischio, quali il fumo, un comportamento penetrante della malattia, chirurgia successiva alla prima, **il GdL ritiene** che entro 2 settimane dalla chirurgia il paziente debba essere valutato per un trattamento con biologico o tiopurine, lasciando al clinico la decisione di continuare o modificare la terapia al controllo dopo 6 mesi.

Il GdL ritiene che debba essere considerato un trattamento con farmaco biologico nelle seguenti scenari cliniche:

- recidiva endoscopica precoce (score di Rutgeerts \geq i2) nell'ileo pre-anastomotico, anche in assenza di sicura attività clinica,
- sospetto di recidiva clinico o laboratoristica previa conferma endoscopica e/o radiologica, in particolare nei pazienti con malattia prossimale (digiuno-ileale).

Recidiva di malattia nei pazienti nel post-operatorio

Occorre ricordare che la diagnosi di recidiva di malattia non può basarsi solo su criteri clinici ma deve essere confermata anche da criteri laboratoristici, endoscopici e/o radiologici (Gionchetti P_1 2017)

In questa situazione è necessario prendere in considerazione diverse variabili:

- la tipologia dell'intervento chirurgico (cosiddetto "curativo" con resezione dei segmenti malati nelle forme limitate di malattia vs coesistenza di stricturoplastiche o persistenza di altri segmenti malati)
- il numero degli interventi chirurgici
- la velocità di recidiva di malattia dopo la chirurgia

Prevenire o ritardare la recidiva postoperatoria (clinica o endoscopica) è un obiettivo clinico importante nella gestione della MC. A 10 anni dalla diagnosi il rischio di un intervento chirurgico è di circa il 50% (Frolkis AD 2013).

Ad un anno dall'intervento chirurgico la recidiva endoscopica della malattia è stata descritta fino al 73% dei pazienti ma solo il 20% di loro presentava dei sintomi (Rutgeerts P 1990). Dati più recenti descrivono percentuali di recidiva post chirurgica in un range di 28%-45% a 5 anni e di 36%-61% a 10 anni (Gionchetti P 2017_1).

Le prove a supporto di uno standard di trattamento nel prevenire la recidiva di malattia sono limitate, l'eterogeneità dei pazienti sottoposti a resezione chirurgica inclusi negli studi è inevitabile e gli esiti clinici valutati (CDAI) hanno bassa sensibilità e non sono validati nel setting postoperatorio.

TIOPURINE

L'efficacia di AZA o 6MP rispetto a placebo (Hanauer SB 2004, D'Haens 2008, Mowat 2016), 5-ASA (Ardizzone S 2004), INF (Armuzzi 2013) o ADA (Lopez-Sanroman 2017) da sole o in associazione a metronidazolo (Manosa 2013) è stata valutata in diversi RCT ma con risultati non sempre coerenti e di difficile interpretazione.

Le revisioni sistematiche più recenti sull'argomento sono due e rispetto alla superiorità di AZA vs P offrono una risposta non conclusiva.

La prima è una revisione condotta su 4 RCT (n=433 paz.) che ha valutato l'efficacia di AZA (3 RCT) e 6-MP (1 RCT) rispetto a placebo con o senza antibiotico terapia di induzione e/o mesalazina nei pazienti con MC quiescente già sottoposti a chirurgia (Peyrin-Birulet L 2009).

In questo lavoro le tiopurine si sono dimostrate più efficaci del placebo nella prevenzione delle recidive cliniche ad 1 anno (diff. media 8% [IC95% 1-15%] NNT 13) ed a 2 anni (diff. media 13% [IC95% 2-24%] NNT 8).

Le tiopurine sono risultate più efficaci del placebo anche rispetto alla prevenzione ad 1 anno delle recidive endoscopiche gravi (diff. media 15% [IC95% 1,8-29%] NNT 7) ma non le recidive molto gravi. Gli EA che hanno causato la sospensione del trattamento sono però risultati più frequenti nei pazienti trattati con tiopurine (17,2% vs 9,8%, P = 0,021).

La seconda revisione conferma in parte questi risultati. Si tratta di una revisione Cochrane (7 RCT, n= 584 paz.) che aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia di analoghi delle tiopurine (AZA e 6MP) rispetto a placebo oppure 5-ASA oppure INF o ADA nel mantenere la remissione clinica ed endoscopica indotta chirurgicamente (Gordon M 2014).

Gli autori concludono affermando che le tiopurine sono risultati superiori al placebo su questi esiti sebbene il dato si basi su due piccoli RCT (n=168 paz.). Il 48% dei paz. trattati con tiopurine ha presentato una recidiva clinica rispetto al 63% dei paz. con placebo (RR 0,74, IC95% 0,58 - 0,94). I risultati del confronto tra analoghi e 5-ASA vengono definiti incerti. In questa analisi i pazienti che assumevano tiopurine interrompevano più spesso la terapia rispetto ai pazienti trattati con 5-ASA a causa di eventi avversi. Non è stato possibile trarre conclusioni definitive dai due piccoli studi che hanno confrontato l'azatioprina con infliximab o adalimumab.

Un recente RCT in doppio cieco condotto in centri ospedalieri del Regno Unito ha confrontato 6MP rispetto a placebo in 240 pazienti con diagnosi di MC (durata mediana 3 anni) e resezione ileocolica o del piccolo intestino entro 3 mesi (studio TOPPIC, Mowat C 2016).

L'esito primario valutato dopo 3 anni di trattamento era la recidiva clinica (definita come un punteggio CDAI > 150 e un aumento di 100 punti dal baseline) e la necessità di un trattamento di salvataggio con antinfiammatorio o intervento chirurgico.

Risultati. L'esito primario si è verificato complessivamente nel 18% (42/240) dei pazienti: nel 13% (16/128) dei pazienti nel gruppo trattato con 6-MP rispetto al 23% (26/112) dei pazienti del gruppo placebo (HR aggiustato 0,54, IC95% 0,27-1,06; HR non aggiustato 0,53, IC95% 0,28-0,99). Tale risultato ha raggiunto la significatività statistica solo nell'analisi predefinita per sottogruppi nei paz. fumatori (HR 0,13, IC 95% 0,04-0,46). Il 30% e 37% dei pazienti rispettivamente del gruppo 6-MP e del placebo hanno interrotto il trattamento per EA

Gli autori nelle conclusioni affermano che il trattamento con 6MP è giustificato ma solo nei pazienti che mantengono l'abitudine al fumo nel periodo postoperatorio.

In sintesi, si può affermare che il ruolo di AZA nella prevenzione della recidiva nel paziente post-chirurgico non è del tutto confermato in quanto gli studi di confronto non sono di numerosità adeguata ed il confronto è rappresentato principalmente da placebo.

MESALAZINA

L'efficacia e la sicurezza del 5-ASA o SSZ rispetto a placebo o altri interventi, nel mantenimento della remissione indotta chirurgicamente sono state valutate in una prima revisione Cochrane del 2011. Dei 9 RCT inclusi nella revisione, 7 confrontavano la mesalazina con il placebo e 2 con le tiopurine.

La mesalazina è risultata più efficace del placebo, sebbene con un elevato NNT (16-19), con un profilo di sicurezza sovrapponibile al placebo ed efficace quanto le tiopurine (Gordon M 2014).

Successivamente la Cochrane ha riformulato la stessa analisi includendo 14 RCT (n= 1.867 paz. seguiti per 3-72 mesi) pubblicati tra il 1978 ed il 2017. I principali risultati della revisione riportano che a 1 anno, il 36% (20/25) dei paz. trattati con 5-ASA è andato incontro a recidiva clinica rispetto al 51% (28/55) del gruppo di controllo senza trattamento (RR 0,71, [IC95% 0,46 - 1,10]; basso livello di qualità dell'evidenza). Prove di qualità moderata descrivono un minor numero di recidive cliniche con 5-ASA rispetto a placebo dai 12 ai 72 mesi [rispettivamente 36% (131/361) vs 43% (160/369); RR 0,83, IC95% 0,72 - 0,96].

Gli autori concludono affermando che il 5-ASA è risultato superiore al placebo (NNT 13) nel prevenire la recidiva clinica e ben tollerato; il suo ruolo rimane incerto nella prevenzione della recidiva endoscopica, nel confronto con le tiopurine, sebbene queste ultime presentino più frequentemente EA gravi e non vi è certezza su quale sia la dose più indicata (Gjulaadin-Hellon T 2019).

ANTIBIOTICI

Nella prevenzione della recidiva indotta chirurgicamente, gli antibiotici imidazolici (metronidazolo ed ornidazolo) sono risultati efficaci nella prevenzione della recidiva endoscopica e clinica ad 1 anno ma non hanno ridotto il tasso di recidiva clinica a 2 e 3 anni (Rutgeerts P 1995, Rutgeerts P 2005).

E' necessario segnalare che gli imidazolici sono spesso non tollerati dal paziente.

La ciprofloxacina non è risultata efficace (Herfarth HH 2013)

ANTI-TNF ALFA

I principali studi che hanno valutato questa classe sono stati inclusi in una revisione sistematica con network meta-analisi (Singh S 2015). Questo lavoro ha analizzato i risultati da 21 RCT (n= 2.006 paz.) per stimare l'efficacia dei trattamenti farmacologici disponibili per prevenire la recidiva endoscopica e clinica dopo la chirurgia. In tutti gli RCT inclusi nella revisione, la profilassi post-operatoria era avviata entro 8 settimane dall'intervento, in genere entro 2-4 settimane. La recidiva clinica era di solito definita sulla base di punteggi CDAI con cut-off compresi tra 150 e 250; la recidiva endoscopica era definita sulla base del punteggio di Rutgeerts. Dei 21 studi randomizzati, 12 erano a due bracci con controllo attivo (6 RCT hanno valutato 5-ASA o sulfasalazina, 2 budesonide, 3 antibiotici, 1 anti-TNFa) verso placebo (o nessun intervento). Due studi avevano tre bracci, 1 ha confrontato un anti-TNFa con un immunomodulatore e con 5-ASA e un altro un immunomodulatore con 5-ASA e con placebo.

I risultati osservati possono essere così sintetizzati: (a) antibiotici e immunomodulatore da soli o in associazione e la monoterapia anti-TNF α , ma non la budesonide, riducono il rischio di recidiva clinica ed endoscopica a breve termine (~ 1 anno) dopo resezione chirurgica per CD; (b) il 5-ASA riduce il rischio di recidiva clinica ma non endoscopica; (c) la monoterapia anti-TNF α sembra essere l'intervento farmacologico più efficace per la profilassi post-operatoria, rispetto a tutte le altre strategie (recidiva clinica: RR, 0,02-0,20; recidiva endoscopica: RR, 0,005-0,04); (d) la monoterapia antibiotica e la monoterapia con immunomodulatore sembrano avere un'efficacia simile, con tassi comparabili di eventi avversi gravi che giustificano l'interruzione del trattamento.

Alla luce delle evidenze sopra descritte, il GdL, in accordo con le Consensus ECCO e France-
se, ritiene che la gestione del paziente con MC in remissione indotta chirurgicamente, debba considerare l'assenza o la presenza di fattori di rischio per recidiva.

In assenza di fattori di rischio, il paziente potrà effettuare una terapia con 5-ASA (4g/die) o rimanere libero da terapia. Al controllo endoscopico dopo 6 mesi, se ancora libero da recidiva, potrà continuare con il trattamento in corso, al contrario iniziare il trattamento per la recidiva.

In presenza di più fattori di rischio (es: fumo, comportamento penetrante della malattia, chirurgia successiva alla prima), **il GdL ritiene** che entro 2 settimane dalla chirurgia il paziente debba essere valutato per un trattamento con biologico o tiopurine lasciando al clinico la decisione di continuare o modificare la terapia al controllo dopo 6 mesi.

Inoltre il GdL ritiene indicato un trattamento con biologico nelle seguenti situazioni cliniche:

- ◆ **recidiva endoscopica precoce** (score di Rutgeerts \geq i2) nell'ileo pre-anastomotico, anche in assenza di sicura attività clinica,
- ◆ **recidiva clinico-laboratoristica confermata dall'endoscopia**, in particolare nei pazienti con malattia residua non resecata nel corso della chirurgia.

Quesito 7

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

RACCOMANDAZIONE

I fattori prognostici indicativi del mantenimento della remissione alla sospensione del farmaco considerati dalla Consensus ECCO sono:

- il rapido e pieno controllo della malattia sia sul versante clinico che laboratoristico, senza l'uso di steroidi e senza la necessità di ottimizzazione della terapia,
- l'ottenimento e mantenimento della remissione profonda (clinica, laboratoristica, endoscopica e radiologica).

Alla luce delle scarse evidenze disponibili il GdL si limita ad esprimere le seguenti considerazioni:

- ◆ nei pazienti in remissione profonda (clinica, biochimica e strumentale) che si protrae da almeno 1 anno, è ragionevole valutare la possibilità della sospensione del biologico. Nei pazienti che hanno raggiunto tale obiettivo mediante ottimizzazione della dose è opportuno un graduale ritorno al dosaggio standard prima della sospensione.
- ◆ in casi selezionati alla sospensione del biologico è ragionevole considerare l'introduzione delle tiopurine.

Alla sospensione del biologico il GdL raccomanda di attivare un protocollo di sorveglianza per identificare precocemente le riaccensioni.

Il GdL auspica che vengano prodotti studi clinici che consentano di definire criteri certi per la sospensione del trattamento con biologici

Numerosi studi hanno dimostrato come la sospensione della terapia nei pazienti in remissione protratta sia associata ad un aumento del rischio di riacutizzazione di malattia in circa il 40% dei casi ad un anno e di oltre il 50% a 2 anni (Doherty G 2018). E' altrettanto documentato che, in questo caso, la ripresa del trattamento garantisce il successo in circa l'80% dei pazienti (Gisbert JP 2016). E' quindi auspicabile scegliere attentamente i soggetti candidabili a sospensione della terapia con farmaci biologici o immunosoppressori.

Non esistono criteri consolidati per stabilire la durata ottimale di un trattamento con biologico.

Il primo ed unico studio di adeguate dimensioni che ha valutato il rischio di riacutizzazione alla sospensione di INF, in un gruppo di pazienti in remissione protratta è lo studio STORI (Louis E 2012). In questo studio osservazionale prospettico, multicentrico di coorte sono stati seguiti 115 pazienti che, in remissione clinica stabile per un anno senza steroide con l'associazione INF + AZA avevano sospeso INF. Dopo un'osservazione mediana di 2 anni e mezzo, 55 pazienti (45%) aveva presentato una riaccensione; la probabilità di riaccensione entro un anno era del $43,9 \pm 5,0\%$. Una analisi multivariata dello studio identificava quali **fattori di rischio** per questo evento: il sesso maschile, l'assenza di precedenti resezioni

chirurgiche, una conta leucocitaria $> 6000 / \text{mm}^3$, l'Hb $\leq 14,5 \text{ g/dl}$; PCR $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$ e una calprotectina fecale $\geq 300 \mu\text{g/dl}$. I pazienti con ≤ 2 di questo fattori di rischio (29% della popolazione arruolata) avevano una probabilità di ricaduta ad un anno del 15%. **L'88% di questi pazienti ritrattati con INF avevano risposto nuovamente.**

Inoltre 102 di 115 pazienti originariamente arruolati nello studio STORI sono stati seguiti nel tempo per un periodo mediano di 7 aa (Reenaers C 2018). Al termine dell'osservazione il 21% dei pazienti non ha avuto necessità di riprendere INF o altro biologico né ha presentato complicanze maggiori [IC95% 13,1-30,3]. Tra i pazienti per i quali è stato necessario reintrodurre INF la percentuale di fallimento a 6 anni è stata del 30.1% [IC95% 18,5-42,5]. Complessivamente a 7 anni dalla sospensione di INF, il 18,5% dei paz. ha avuto complicazioni maggiori [IC95%, 10,2-26,8] mentre il 70,2% dei pazienti che ha intrapreso una strategia di *de-escalation* non ha manifestato complicanze maggiori ed ha risposto ad un nuovo ciclo di INF [IC95%, 60,2-80,1].

In una revisione sistematica della letteratura è stato valutato il tasso di riacutizzazione di malattia dopo sospensione di anti TNF α (Gisbert JP 2016). Sono stati analizzati 27 studi con pazienti con IBD, sia CU che MC, trattati con INF (21 studi) ed ADA (6 studi).

Il rischio globale di riaccensione di MC dopo sospensione (su 912 pazienti) è risultato essere del 44% [IC95% 36-51%], in particolare il 38% entro 6 mesi, il 40% entro 12 mesi e 48% entro 25 mesi. Quando l'unico criterio richiesto per la sospensione della terapia era la remissione clinica, la percentuale di riaccensione ad 1 aa era del 42% e si riduceva al 26% se veniva richiesta anche la remissione endoscopica.

Quando veniva somministrato di nuovo lo stesso anti-TNFα l'80% dei pazienti (68%-91%) recuperava la remissione.

La percentuale di recidiva dopo 5 anni riportata nei pochi studi disponibili è di circa il 70%.

I fattori correlati con il rischio di recidiva di malattia alla sospensione dell'anti TNFα sono stati inoltre valutati in una revisione sistematica sempre degli stessi autori (Gisbert JP 2015_2). Sono stati considerati fattori demografici (età, sesso, abitudine tabagica), clinici, di laboratorio, genetici, microbiologici ed immunologici: nessuno di essi, preso singolarmente, si è dimostrato in grado di predire il rischio.

I fattori prognostici indicativi del mantenimento della remissione alla sospensione del farmaco riportati dalla Consensus ECCO sono:

- il rapido e pieno controllo della malattia sia sul versante clinico che laboratoristico, senza l'uso di steroidi e senza la necessità di ottimizzazione della terapia,
- l'ottenimento e mantenimento della remissione profonda (clinica, laboratoristica, endoscopica e radiologica) (Doherty G 2018).

Il GdL, sulla base delle scarse evidenze disponibili e limitate agli anti-TNFα, concorda che nei pazienti in remissione profonda (clinica, biochimica e strumentale) che si protrae da almeno 1 anno, sia ragionevole prendere in considerazione la sospensione del biologico. Nei pazienti che hanno raggiunto tale obiettivo mediante ottimizzazione della dose è opportuno il graduale ritorno al dosaggio standard prima della sospensione.

In casi selezionati alla sospensione del biologico è ragionevole considerare l'introduzione delle tiopurine.

Alla sospensione del biologico il GdL raccomanda di attivare un protocollo di sorveglianza per identificare precocemente le riaccensioni.

BIBLIOGRAFIA

- [AIFA-Nota Informativa Importante 2019] Nota Informativa Importante su medicinali contenenti fluorochinoloni <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-medicinali-contenenti-fluorochinoloni-2>.
- [Annese V 2013] Annese V, Daperno M, Rutter MD et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and 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.
- [Akobeng AK 2016] Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 9. Art. No.: CD003715. DOI:10.1002/14651858.CD003715.pub3.
- [Ardizzone S 2004] Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, Russo A, Radice E, Colombo E, et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;127:730-40.
- [Armuzzi A 2013] Armuzzi A, Felice C, Papa A, et al. Prevention of postoperative recurrence with azathioprine or infliximab in patients with Crohn's disease: An open-label pilot study. *J Crohns Colitis*. 2013; 7:e623-9.
- [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.
- [Beaugerie L 2009] Beaugerie L et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374:1617-25.
- [Beaugerie L 2015] Beaugerie L et al. Cancers Complicating Inflammatory Bowel Disease. *N Eng J Med* 2015;372:1441-52.
- [Benchimol EI 2008] Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006792. DOI: 10.1002/14651858.CD006792.pub2.
- [Best WR 1976] Best WR, Becketl JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70:439-44.
- [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;19:599-613.
- [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.
- [Blauvelt A 2018] Blauvelt A, Lacour J-P, Fowler JF Jr, Weinberg JM, Gospodinov D, Schuck E et al. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *Brit J Derma-tol* 2018;179:623-31.
- [Bouhnik Y 1996] Bouhnik Y et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *The Lancet* 1996;347:215-19.
- [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;63:588-97.
- [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;6:1212-17.
- [Chande N 2015] Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 10. Art. No.: CD000067. DOI:10.1002/14651858.CD000067.pub3.
- [Chande N 2016] Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 10. Art. No.: CD000545. DOI: 10.1002/14651858.CD000545.pub5.
- [Choe JY 2017] Choe JY, et al. A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 2017;76:58-64.
- [Cohen SB 2017] Cohen S et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1679-87.
- [Chung ES 2003] Chung ES et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133-40.
- [Clark-Snustad KD 2019] Clark-Snustad KD et al. Efficacy of infliximab in Crohn's disease patients with prior primary nonresponse to tumor necrosis factor antagonists. *Dig Dis Sci* 2019;64:1952-1958 doi 10.1007/s10620-019-05490-0.
- [Coletta AP 2002] Coletta AP et al. Clinical trials update: RENEWAL (RENAISSANCE and RECOVER) and ATTACH. *The European Journal of Heart Failure* 2002;4:559-61.

- [Colombel JF 2007] Colombel JF et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
- [Colombel JF 2010] Colombel JF et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95.
- [Colombel JF 2017] Colombel JF, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017;66:839-51.
- [Cosnes J 2012] Cosnes J et al. Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. *Gut* 2012;61:1140-45.
- [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.
- [D'Haens GR 2008] D'Haens GR, Vermeire S, Van Assche G, Noman M, Aerden I, Van Olmew G, et al. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: A controlled randomized trial. *Gastroenterology* 2008;135:1123-29.
- [Daperno M 2004] Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004;60:505-12.
- [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;65:1261-8.
- [Dignass A et al.] The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J. Crohns. Colitis* 2010;4:28-62.
- [Doherty G 2018] Doherty G et al. ECCO topical review of treatment withdrawal in ['Exit Strategies'] in Inflammatory Bowel Disease, *JCC* 2018;17-31.
- [Duricova D 2010] Duricova D et al. 5-Aminosalicylic acid dependency in Crohn's disease: A Danish Crohn Colitis Database study. *J Crohn Colitis* 2010;4:575-581.
- [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;67:370-98.
- [Feagan BG 1995] Feagan BG et al. Methotrexate for the Treatment of Crohn Disease. *N Engl J Med* 1995;332:292-7.
- [Feagan BG 2014] Feagan BG et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;146:681-8.e1.
- [Feagan BG 2016] Feagan BG et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946-60.
- [Fleishmann RM 2018] Fleishmann RM et al. A comparative clinical study of PF-06410293, a candidate adalimumab biosimilar, and adalimumab reference product (Humira®) in the treatment of active rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2018;15;20:178.
- [Ford AC 2011] Ford AC, Kane SV, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:617-29.
- [Frolkis AD 2013] Frolkis AD, Dykeman J et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*. 2013;145:996.
- [Fuchs I 2009] Fuchs I et al. Repeated tuberculin skin testing following therapy with TNF-alpha inhibitors. *Clin Rheumatol* 2009;28:167-72.
- [Gionchetti P 2017_1] Gionchetti P et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017;135-149.
- [Gionchetti P 2017_2] 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, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009;104:760-67.
- [Gisbert JP 2015_1] Gisbert JP, Marin AC, Mc Nicholl AG, 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.
- [Gisbert JP 2015_2] Gisbert JP, Marin AC, Chaparro M. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:391-405.
- [Gisbert JP 2016] Gisbert JP, Marin AC, Chaparro M. The risk of relapse after anti-TNF discontinuation in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2016;111:632-47.
- [Gjuladin-Hellon T 2019] Gjulin-Hellon T, Gordon M, Ihezor-Edjiofor Z, Akonbeng AL Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane database syst Rev* 2019 Jun 20;6:CD008414. doi: 10.1002/14651858.CD008414.pub3.
- [Gomollon F 2017] Gomollon F, Dignass A, Annesse V et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017;11:3-25.

- [Gordon M 2014] Gordon M, Taylor K, Akobeng AK, Thomas AG. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 8. Art. No.: CD010233. DOI: 10.1002/14651858.CD010233.pub2.
- [Hanauer SB 2002] Hanauer SB et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the AC-CENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-49.
- [Hanauer SB 2004] Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, Peppercorn MA, Thisted RA, Cohen RD, et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: A 2-year trial. *Gastroenterology*. 2004;127:723-9.
- [Hanauer SB 2006] Hanauer SB et al. Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: the CLAS-SIC-I Trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33.
- [Harbord M 2016] Harbord M, Annesse V et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease *Journal of Crohn's and Colitis* 2016;10:239-54.
- [Harvey RF 1980] Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980;8:514.
- [Hazlewood GS 2015] Hazlewood GS et al, Comparative Effectiveness of Immunosuppressants and Biologics for Inducing and Maintaining Remission in Crohn's Disease: A Network Meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;148:344-54.
- [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.
- [Herfarth HH 2013] Herfarth HH et al. Ciprofloxacin for the prevention of postoperative recurrence in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2013;19:1073-9.
- [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;23:254-260.
- [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.
- [Jones JL 2015] Jones JL et al. Effects of Concomitant Immunomodulator Therapy on Efficacy and Safety of Anti-TNF Therapy for Crohn's Disease: A Meta-analysis of Placebo-controlled Trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015;13:2233-2240.e2.
- [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.
- [Katz L 2012] Katz L, Gisbert JP, Manoogian B, et al. Doubling the infliximab dose versus halving the infusion intervals in Crohn's disease patients with loss of response. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2026-33.
- [Kopylov U 2011] Kopylov U, Mantzaris GJ, Katsanos KH, et al. The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:349-57.
- [Kruis W 2013] Kruis W et al. Predictive factors for an uncomplicated long-term course of Crohn's disease: A retrospective analysis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013;7:e263-e270.
- [Kuenzig ME 2018] Kuenzig ME et al. Budesonide for the Induction and Maintenance of Remission in Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis for the Cochrane Collaboration. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology* 2018;1:159-173.
- [Kwon HJ 2003] Kwon HJ et al. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003;138:807-11.
- [Lemann M 2005] Lémann, M et al. A Randomized, Double-Blind, Controlled Withdrawal Trial in Crohn's Disease Patients in Long-term Remission on Azathioprine. *Gastroenterology* 2005;128:1812-18.
- [Lewis JD 2001] Lewis JD et al Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2001;121:1080-7.
- [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.
- [Liverani E 2016] Liverani E et al. How to predict clinical relapse in inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol* 2016;22:1017-33.
- [Lopez-Sanroman A] Lopez-Sanroman A et al. Adalimumab vs Azathioprine in the Prevention of Postoperative Crohn's Disease Recurrence. A GETECCU Randomised Trial. *J Crohns Colitis*. 2017 Oct 27;11(11):1293-1301.
- [Louis E 2012] Louis E et al. Maintenance of Remission Among Patients With Crohn's Disease on Antimetabolite Therapy After Infliximab Therapy Is Stopped. *Gastroenterology* 2012;142:63-70.
- [Magro F 2013] Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:827-51.
- [Manosa M 2013] Manosa M, Cabre E, Bernal I, et al. Addition of metronidazole to azathioprine for the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19:1889-95.

- [Mary JY 1989] Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Gut 1989;30:983-89.
- [Masunaga Y 2007] Masunaga Y et al. Meta-analysis of risk of malignancy with immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease. Ann Pharmacother 2007;41:21-8.
- [McDonald JWD 2014] McDonald JWD, Wang Y, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 8. Art. No.: CD003459. DOI:10.1002/14651858.CD003459.pub4.
- [Mowat C 2011] Mowat C et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. British Society of Gastroenterology (BSG) Gut 2011;60:571-607.
- [Mowat C 2016] Mowat C et al. Mercaptopurine versus placebo to prevent recurrence of Crohn's disease after surgical resection (TOPPIC): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial Lancet Gastroenterol Hepatol 2016;1:273-82.
- [Nanda KS 2013] Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2013;108:40-47.
- [NICE NG129 2019] NICE Clinical Guideline-Crohn's disease: management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng129/resources/crohns-disease-management-pdf-66141667282885>.
- [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;43:1-20.
- [Park W 2013] Park W et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. Ann Rheum Dis 2013;72:1605-12.
- [Patel V 2014] Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JWD, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 8. Art. No.: CD006884. DOI: 10.1002/14651858.CD006884.pub3.
- [Peyrin-Biroulet L 2009] Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, D'Haens G, Hanauer SB, Herfarth H, Lémann M, Colombel JF. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2009;104:2089-96.
- [Peyren-Biroulet L 2016] Peyren-Biroulet L et al. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions Clinical Gastroenterology and Hepatology 2016;14:348-54.
- [Peyrin-Biroulet L 2017] Peyrin-Biroulet L et al. French national consensus clinical guidelines for the management of Crohn's disease. Digestive and Liver Disease 2017;49:368-77.
- [Present DH 1999] Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med 1999;340:1398-405.
- [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.
- [Reenaers C 2018] Reenaers C, Mary JY, Nachury M et al. Outcomes 7 Years After Infliximab Withdrawal for Patients With Crohn's Disease in Sustained Remission. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:234-42.
- [Rezaie A 2015] Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH, Kaplan GG, Seow CH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 6. Art. No.: CD000296. DOI:10.1002/14651858.CD000296.pub4.
- [Rutgeerts P 1990] Rutgeerts P, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. Gastroenterology 1990;99:956-63.
- [Rutgeerts P 1995] Rutgeerts P et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of crohns recurrence after ileal resection. Gastroenterology 1995;108:1617-2 .
- [Rutgeerts P 2005] Rutgeerts P et al. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology. 2005;128:856-61.
- [Sandborn WJ 2007_1] Sandborn WJ et al. Adalimumab Induction Therapy for Crohn Disease Previously Treated with Infliximab. Ann Intern Med 2007;146:829-38.
- [Sandborn WJ 2007_2] Sandborn WJ et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. Gut 2007;56:1232-39.
- [Sandborn WJ 2013] Sandborn WJ et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med 2013;369:711-21.
- [Sands BE 2004] Sands BE et al. Long-term Treatment of Rectovaginal Fistulas in Crohn's Disease: Response to Infliximab in the ACCENT II Study. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2004;2:912-20.
- [Sands BE 2014] Sands BE et al. Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed. Gastroenterology 2014;147:618-27.
- [Shahidi 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.
- [Schoepfer AM 2014] Schoepfer AM et al. The gap between scientific evidence and clinical practice: 5-aminosalicylates are frequently used for the treatment of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2014;40:930-37.

- [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(Suppl A):5A-36A.
- [Singh S 2016] Singh S et al. Real-world comparative effectiveness and safety of different anti-TNF agents (ADA, INF CTZ) in biologic-naïve adult patients with CD. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1120-1129.e6 .
- [Solberg IC 2007] Solberg IC. Et al. Clinical Course in Crohn's Disease: Results of a Norwegian Population-Based Ten-Year Follow-Up Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007;5:1430-38.
- [Sostegni R 2003] Sostegni R, Daperno M, Scaglione N, et al. Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:11-17.
- [Steenholdt C 2014] Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OO, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut* 2014;63:919-27.
- [Targan SR 1997] Targan SR et al. A Short-term Study of Chimeric Monoclonal antibody cA2 to Tumor Necrosis Factor for Crohn Disease. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
- [Thai A 2010] Thai A et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010;4:511-22.
- [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;27:19-30.
- [Toruner M 2008] Toruner M et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;134:929-36.
- [Townsend CM 2019] Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK, Nguyen TM, Jairath V, Feagan BG, Khanna R. Antibiotics for induction and maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 2. Art. No.: CD012730. DOI: 10.1002/14651858.CD012730.pub2.
- [Treton X 2009] Treton, X et al. Azathioprine Withdrawal in Patients With Crohn's Disease Maintained on Prolonged Remission: A High Risk of Relapse. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009;7:80-85.
- [Tromm A 2011] Tromm A, Bunganic I, Tomsova E, et al. Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalamine 4.5 g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2011;140:425-34.
- [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;134:1861-68.
- [Van Assche G 2010] Van Assche G, Dignass A et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010;4:7-27.
- [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;7:1-33.
- [Vande Casteele N 2015] Vande Casteele N, Khanna R, Levesque BG, et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut* 2015;64:1539-45.
- [Vermiere S 2007] Vermeire S et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007;56:1226-31.
- [Weinblatt ME 2018] Weinblatt ME et al. Phase III Randomized Study of SB5, an Adalimumab Biosimilar, Versus Reference Adalimumab in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatology* 2018;70:40-8.
- [Williams CJ 2014] Williams CJ et al. Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 447-58.
- [Yoo DH 2013] Yoo DH, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1613-20.