opuscolo terapia medica:Layout 1 27/09/19 09.33 Pagina 1

AMICI ONLUS
Associazione Nazionale
per le malattie infiammatorie croniche dell'intestino

TERAPIA MEDICA

opuscolo terapia medica:Layout 1 27/09/19 09.33 Pagina 2

AMICI ONLUS

Associazione per le Malattie
Infiammatorie Croniche dell'Intestino

INTRODUZIONE

La Malattia di Crohn e la Colite Ulcerosa vengono definite malattie infiammatorie croniche intestinali. Proprio il concetto di cronicità implica la necessità di una terapia, di solito continua, per controllare le fasi di attività clinica o mantenere l'infiammazione spenta (remissione) quanto più a lungo possibile. Difatti, queste malattie alternano periodi con maggiore evidenza dei sintomi a periodi con riduzione, a volte quasi completa, dei disturbi. Il fine ultimo della terapia medica consiste nel prevenire o ridurre il danno strutturale a livello intestinale, riducendo quindi la necessità di chirurgia ed ospedalizzazioni, e garantire una buona qualità della vita dei pazienti che ne sono affetti; fortunatamente l'armamentario terapeutico disponibile per tali malattie si è notevolmente ampliato negli ultimi anni, con nuovi farmaci e meccanismi di azione, non sempre ben noti ai pazienti e ai loro familiari.

Questa pubblicazione, disponibile grazie all'intuizione ed alla sensibilità dell'Associazione Nazionale dei pazienti con queste malattie AMICI Onlus, si propone di informare in maniera sintetica e semplice - ma precisa - in merito alle caratteristiche dei farmaci disponibili ed alle loro indicazioni. Una migliore conoscenza di questi presidi terapeutici dovrebbe favorire un loro utilizzo ragionato, attento e consapevole da parte dei pazienti. In una prima parte verranno elencati i principi attivi in ordine alfabetico con una descrizione del loro meccanismo d'azione ed indicazioni. Nella seconda parte sono state individuate alcune delle domande che più frequentemente vengono indirizzate ai medici.

GLOSSARIO

Adalimumab

È un farmaco biologico appartenente alla classe degli anti-TNFα, il secondo entrato in commercio in ambito gastroenterologico dopo l'Infliximab, da cui si differenzia perché la sua molecola è interamente umanizzata, priva cioè di quella componente non umana (murina) che contraddistingue l'Infliximab. Altra sostanziale differenza è costituita dalla via di somministrazione del farmaco, che non è quella endovenosa, ma sottocutanea, permettendo così anche un utilizzo del farmaco al domicilio del paziente. Il farmaco è disponibile in Italia dal 2007 e trova indicazione nel trattamento della Malattia di Crohn ad attività moderata-grave non rispondente alle terapie tradizionali ed in caso di malattia perianale complessa, e dal 2015 è disponibile anche per i pazienti affetti da Colite Ulcerosa moderata-grave. Da pochi mesi sono disponibili anche le versioni biosimilari del farmaco originatore (vedi oltre). La modalità di somministrazione prevede una fase di attacco (la cosiddetta fase di induzione) con la somministrazione di 160 mg di Adalimumab al primo giorno e di 80 mg dopo 2 settimane, seguita da una fase di manteni-

mento con somministrazioni ogni 2 settimane di 40 mg di farmaco. In caso di scarsa risposta clinica o perdita dell'efficacia, le somministrazioni possono essere eseguite ogni settimana.

ANTI-TNFα

È la prima classe di farmaci biologici introdotta nell'ambito delle MICI e comprende tre molecole attualmente utilizzate (Infliximab, Adalimumab, e Golimumab) più una quarta, non disponibile in Italia (Certolizumab Pegol), diverse per struttura chimica ma accomunate dal medesimo meccanismo di azione, ossia il blocco del TNF-α, una citochina (molecola infiammatoria) molto importante nei processi infiammatori che caratterizzano le MICI. Più nello specifico, questi farmaci sono degli anticorpi monoclonali capaci di contrastare l'azione del TNF-α bloccando sia la molecola in forma solubile sia il suo recettore legato alla membrana cellulare. Il TNF-α è prodotto dalle cellule immunitarie sotto vari stimoli e riveste un importante ruolo nell'infiammazione. La sua azione è quindi certamente utile nei normali processi infiammatori, ma nelle MICI, in cui i meccanismi di controllo dell'infiammazione sono alterati, il TNF-α diventa responsabile di molti degli effetti negativi indotti dalla malattia intestinale. Questi farmaci trovano indicazione nelle MICI ad attività moderata-grave non responsive allo steroide e agli immunosoppressori. Tali farmaci vanno usati con cautela o evitati in pazienti che hanno una storia recente di tumore maligno per i rischi connessi ad una eventuale riattivazione tumorale. Inoltre, gli anti-TNFα sono dei potenti immunosoppressori sistemici, per cui possono favorire la comparsa di infezioni, anche gravi, quali ad esempio la riattivazione di una pregressa tubercolosi. Per questi motivi, prima di intraprendere una terapia con un anti-TNFα, bisogna eseguire uno screening infettivologico per escludere una infezione tubercolare in atto o latente, uno stato di infezione correlata al virus dell'epatite B e qualsiasi altra infezione attiva. È inoltre opportuno eseguire le vaccinazioni indicate dalle linee guida prima di iniziare qualsiasi trattamento immunomodulante o, ancor meglio, alla diagnosi di malattia infiammatoria cronica intestinale. Gli anti-TNFα sono inoltre controindicati nei soggetti con grave insufficienza cardiaca o con malattie neurologiche demielinizzanti.

Biosimilari

Un farmaco biosimilare è una versione alternativa di un farmaco biologico già in uso (detto "originatore") il cui brevetto sia scaduto, al quale sia analogo per caratteristiche fisico-chimiche, efficacia clinica e sicurezza sulla base di studi di confronto. Il principale vantaggio di tali farmaci è rappresentato dal loro minor costo rispetto all'originatore, che si traduce in un più razionale utilizzo delle risorse per tutti i pazienti affetti da MICI. Si parla di biosimilarità e non di uguaglianza rispetto all'originatore poiché i farmaci biologici sono molecole molto grosse, dalla struttura complessa e dalla produzione lunga e laboriosa, per cui è impossibile da ottenere l'esatta "copia" della molecola. Pertanto, da un

farmaco biosimilare bisogna attendersi che non sia inferiore all'originatore ma, allo stesso tempo, che non sia ad esso superiore. Ad oggi sono disponibili sia versioni biosimilari di Infliximab che versioni biosimilari di Adalimumab.

Darvadstrocel

L'opzione terapeutica di più recente introduzione per la mattia di Crohn, e in particolare per la malattia perianale complessa, è Darvadstrocel, un preparato in laboratorio di cellule staminali mesenchimali adulte umane estratte dal tessuto adiposo. Tale terapia è progettata per l'uso durante un intervento chirurgico per la malattia perianale. In particolare, Darvadstrocel è indicato per il trattamento dei casi più complessi di malattia perianale, specie in caso di precedente fallimento terapeutico ad almeno una terapia convenzionale o biologica e sempre dopo avere ottenuto la bonifica chirurgica della sepsi locale. Gli studi clinici che hanno portato all'approvazione di Darvadstrocel sono molto promettenti, per cui tale trattamento può essere considerato una ulteriore opzione per la malattia perianale complessa refrattaria, una condizione clinica difficile da trattare e altamente invalidante. Il prodotto adesso è anche disponibile nel nostro paese.

Golimumab

È un farmaco biologico appartenente alla classe degli anti-TNFα, il terzo entrato in commercio in ambito gastroenterologico dopo l'Infliximab e l'Adalimumab. Al pari di quest'ultimo, è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato e somministrato per via sottocutanea, ma se ne differenzia poiché è approvato solo per il trattamento della Colite Ulcerosa moderata-grave e per un differente schema di somministrazione (200 mg al tempo 0, 100 mg dopo 15 giorni e poi 50 mg ogni 4 settimane se peso < 80 Kg e 100 mg se peso > 80 Kg).

Immunosoppressori

Oltre ai corticosteroidi sistemici per l'induzione della remissione, possono essere di grande ausilio, per le forme di malattia di grado moderato, gli immunosoppressori tradizionali. I più usati nelle MICI sono le Tiopurine (Azatioprina, 2-3 mg/kg/die e 6-Mercaptopurina, 1-1.5 mg/kg/die), il cui ruolo è molto importante soprattutto nella fase di mantenimento, particolarmente nelle forme steroido-dipendenti, nelle quali favoriscono una precoce strategia di risparmio dello steroide. I due farmaci sono equivalenti dal punto di vista clinico, anche se in Italia l'Azatioprina è maggiormente utilizzata. D'altra parte, circa il 20-30% dei pazienti sono intolleranti alle Tiopurine ed un ulteriore 30-40% sono refrattari o svilupperanno refrattarietà ad esse. Un altro immunosoppressore tradizionale è il Methotrexate, utile specie nella Malattia di Crohn ed in caso di manifestazioni articolari associate, mentre non è efficace nel trattamento della Colite Ulcerosa. Altri im-

munosoppressori “non convenzionali”, quali la Ciclosporina, il Tacrolimus, la Talidomide e il Micofenolato Mofetile sono potenzialmente utilizzabili in particolari contesti clinici e, soprattutto, nei centri con maggiore esperienza. Gli immunosoppressori possono essere utilizzati in combinazione con i farmaci biologici in determinati contesti clinici, nella cosiddetta terapia combinata (vedi oltre).

Infliximab

È un farmaco biologico appartenente alla classe degli anti-TNFα, il primo utilizzato nell’ambito delle MICI (disponibile ormai da quasi 20 anni), e si caratterizza poiché è un anticorpo chimerico, cioè ha una componente umanizzata ed una murina, e per la via di somministrazione, che è endovenosa. Il farmaco trova indicazione nel trattamento sia della Malattia di Crohn che della Colite Ulcerosa ad attività moderata-grave non rispondente alle terapie tradizionali (steroidi e immunosoppressori). Infliximab è inoltre utilizzato come terapia di salvataggio (“rescue therapy”) nei casi di Colite Ulcerosa grave non responsiva agli steroidi endovena, per evitare la colectomia. Da circa 3 anni sono disponibili anche le versioni biosimilari del farmaco. Le modalità di somministrazione prevedono una fase di induzione al dosaggio di 5mg/kg al tempo 0 e dopo 2 e 6 settimane, e successivamente ogni 8 settimane come fase di mantenimento. In caso di scarsa risposta clinica o iniziale perdita dell’efficacia il dosaggio del farmaco o la frequenza delle somministrazioni possono essere aumentati.

Mesalazine

Sono farmaci derivati dall’acido 5-aminosalicilico (simile all’aspirina) che per primi, all’inizio degli anni ‘40, si sono dimostrati efficaci nelle MICI. Il capostipite è la Salazopirina, farmaco efficace ma spesso poco tollerato dai pazienti. Per superare tale problema, da vari anni sono stati sintetizzati altri farmaci senza la componente sulfamidica, responsabile della maggior parte degli effetti collaterali indotti dalla Salazopirina. Queste formulazioni consentono l’utilizzo di una maggiore quantità di farmaco (fino a 4.8 g al dì) e sono ben tollerate. Vi sono inoltre diverse formulazioni per uso topico (supposte, clismi, schiume), che hanno anch’esse un ruolo molto importante nella gestione delle MICI, specie nella Colite Ulcerosa a localizzazione distale (con interessamento del colon discendente-sigma e retto) dove il trattamento locale è fondamentale. Da pochi anni è disponibile una nuova formulazione di Mesalazina, detta Mesalazina-MMX (“Multi-Matrix System”), che ha un meccanismo di rilascio peculiare che ne consente la graduale liberazione lungo l’intera superficie del colon, comprese le sue porzioni distali (retto-sigma). L’efficacia del trattamento con Mesalazina, soprattutto nella terapia della fase acuta della Colite Ulcerosa ad attività lieve-moderata e nel suo mantenimento, è assolutamente comprovata, mentre una recente rivalutazione delle evidenze della letteratura ha stabilito che le mesalazine non hanno una chiara efficacia nella Malattia di Crohn.

Infine, è importante sottolineare come numerose osservazioni suggeriscono l'esistenza di un ruolo protettivo della Mesalazina nello sviluppo del carcinoma colo-rettale. Tale evidenza fa propendere per una terapia di mantenimento con Mesalazina a tempo indefinito nella Colite Ulcerosa, con l'eccezione delle forme ad unica localizzazione nel retto.

Steroidi

Rappresentano ancora oggi il caposaldo per l'induzione della remissione nelle MICI. Possono essere somministrati per via sistemica (orale o, nelle forme più gravi, per via endovenosa), per via topica (supposte o clismi) o tramite formulazioni a bassa biodisponibilità sistemica, cioè che vengono assorbiti poco nell'organismo e/o interferiscono in maniera relativamente bassa col sistema endocrino dell'organismo (Budesonide nella Malattia di Crohn ileale o ileo-ciecale, Budesonide MMX e Beclometasone Dipropionato nella Colite Ulcerosa). È opportuno comunque sottolineare come gli steroidi non debbano mai essere utilizzati come terapia di mantenimento, neppure a bassi dosaggi, dal momento che il loro uso cronico porta invariabilmente ad effetti collaterali sistemici importanti ed invalidanti, quali ipertensione, insorgenza di diabete mellito, osteoporosi, ed altri ancora.

Ustekinumab

Il farmaco biologico più recentemente approvato nell'ambito delle MICI – e nello specifico della Malattia di Crohn - è Ustekinumab, un anticorpo monoclonale che colpisce contemporaneamente due target bloccando l'attività di due citochine – interleuchina-12 ed interleuchina-23 – importanti nel processo infiammatorio responsabile della Malattia di Crohn. Ustekinumab è stato approvato in Italia con l'indicazione per il trattamento della patologia attiva di grado da moderato a grave, in pazienti che hanno avuto una risposta inadeguata o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o ad un antagonista del TNFα o che hanno controindicazioni mediche per tali terapie. I dati derivanti dagli studi clinici hanno mostrato la rapidità dell'azione del farmaco già nel breve periodo e, parallelamente, la persistente durata dell'effetto del farmaco con una buona tollerabilità ed un ottimo profilo di sicurezza documentato dall'utilizzo di questo farmaco per la psoriasi già da oltre 8 anni. La somministrazione di Ustekinumab prevede solo la prima dose di induzione per via endovenosa, poi la terapia di mantenimento da farsi ogni due o tre mesi per via sottocutanea, a domicilio del paziente.

Infine, recenti studi clinici hanno dimostrato come ustekinumab possa essere efficace anche nel trattamento della Colite Ulcerosa. Su tali dati, il farmaco è stato approvato anche per la Colite Ulcerosa, ed è pertanto imminente la sua disponibilità in Italia per questa condizione.

Vedolizumab

È un anticorpo monoclonale umanizzato che lega l'integrina α4β7, espressa esclusivamente nell'intestino, bloccando quindi selettivamente il traffico linfocitario nel contesto della parete intestinale, senza interferenze a livello sistemico. Il farmaco è disponibile in Italia dal 2016 per il trattamento dei pazienti adulti con Malattia di Crohn o Colite Ulcerosa attiva da moderata a grave che hanno avuto una risposta inadeguata, o hanno perso la risposta, o sono intolleranti o hanno controindicazioni alla terapia convenzionale o agli inibitori del TNF-α. Viene somministrato per via endovenosa (al dosaggio fisso di 300 mg al tempo 0, dopo 2 e 6 settimane e poi ogni 8 settimane, con possibilità di ottimizzazione ogni 4 settimane). La sua selettività di azione a livello intestinale determina un profilo di tollerabilità tale da permetterne l'utilizzo anche nei pazienti con controindicazioni agli anti-TNF o nei soggetti anziani.

RISPOSTE A DOMANDE FREQUENTI NELLA TERAPIA DELLE MICI

Cosa c'è di nuovo nel campo della terapia medica?

Sono anni assai fertili nella ricerca e nello sviluppo di nuovi farmaci nelle MICI. Fino a qualche anno fa era presente una sola classe di farmaci biologici (gli anti-TNFα), ma negli ultimi 2-3 anni altri due farmaci biologici (Vedolizumab ed Ustekinumab) hanno ampliato l'armamentario terapeutico disponibile con due nuovi meccanismi di azione. Inoltre, ulteriori farmaci biologici con nuovi meccanismi di azione sono in via di sviluppo, e altri farmaci somministrabili per via orale (le cosiddette "piccole molecole") sono in fase avanzata di sperimentazione. Vi sono infine studi clinici in fase avanzata che stanno valutando l'efficacia di cellule staminali per la cura della malattia perianale. Si va quindi verso terapie sempre più personalizzate, con disponibilità di plurimi meccanismi di azione con cui bloccare l'infiammazione tipica della malattia.

Terapia "step-up" o "top-down"?

L'approccio tradizionale al trattamento della Malattia di Crohn è sempre stato quello "a salire", cioè "step-up", che consisteva nell'utilizzo in successione di farmaci a potenza via via più elevata man mano che la gravità della malattia aumentava. Al vertice di questa piramide terapeutica c'era l'intervento chirurgico, quando la malattia non rispondeva più ad alcun tipo di trattamento medico. Con l'avvento dei biologici si sono avuti a disposizione farmaci capaci di modificare il decorso clinico della malattia,

diminuendo le ospedalizzazioni e la necessità dell'intervento chirurgico, specie se utilizzati precocemente. Di conseguenza, un concetto più recente è quello del "top-down", che prevede fin dall'inizio l'utilizzo dei farmaci più potenti capaci di modificare la progressione della malattia. Un giusto compromesso tra i due approcci potrebbe essere quello dello "step-up accelerato", che prevede il rapido passaggio alla terapia biologica o immunosoppressiva in caso di mancata risposta al primo tentativo terapeutico con steroidi o di precoce riacutizzazione dei sintomi alla sospensione del cortisone. Sta al medico decidere quale delle strategie terapeutiche potrebbe essere più indicata per il singolo paziente, sulla base delle caratteristiche e della gravità della malattia.

Terapia biologica con anti-TNFα da sola o in associazione?

Alcuni autori hanno proposto l'uso di una terapia di associazione (anti-TNF più immunosoppressore) dall'inizio della terapia biologica, al fine di prevenire la comparsa di anticorpi anti-farmaco che neutralizzano l'attività del biologico. Tale approccio è assai diffuso specie in alcuni paesi. Anche se gli studi condotti in tal senso hanno dimostrato un beneficio clinico lieve (ma statisticamente significativo) a favore dei pazienti sottoposti a terapia combinata, vi è comunque il problema della sicurezza di questi trattamenti intensivi, specie il rischio di infezioni severe o linfomi ad alto grado di malignità, a cui sono maggiormente esposti i pazienti in terapia combinata. Proprio per evitare tali rischi, può essere razionale riservare la terapia combinata ai pazienti che perdono la risposta in corso di monoterapia con anti-TNFα (aggiungendo cioè l'immunosoppressore in un secondo tempo), e solo dopo un'intensiva ottimizzazione del dosaggio del farmaco biologico: è la cosiddetta terapia combinata "selettiva".

Cosa significa "Treat to target"?

È il concetto più recente nell'ambito delle MICI, ed è una nuova strategia di gestione della malattia che si basa sul raggiungimento di precisi obiettivi terapeutici, ossia la contemporanea remissione dei sintomi e guarigione delle lesioni endoscopiche. Tale doppio obiettivo terapeutico, da perseguire in una fase precoce della malattia - idealmente sin dalla diagnosi - si associa al persistente spegnimento dell'infiammazione, e ciò può prevenire il danno intestinale (stenosi, fistole, necessità di chirurgia, ecc.) tipico di queste malattie. Se l'obiettivo terapeutico non viene raggiunto, è opportuno un potenziamento della terapia medica. Il metodo più efficace per perseguire il "treat to target" è il cosiddetto "tight control" ("stretto monitoraggio"), ossia il monitoraggio continuo dell'attività clinica di malattia sia con indici di attività non invasivi quali la calprotectina fecale ed i valori della Proteina C reattiva sia – quando opportuno – con l'endoscopia o le tecniche di "imaging".

opuscolo terapia medica:Layout 1 27/09/19 09.34 Pagina 10

A cura di

FABIO SALVATORE MACALUSO E AMBROGIO ORLANDO

U.O.S.D. Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali
A.O. Osp. Riuniti "Villa Sofia - Cervello"| Palermo

Comitato Medico Scientifico Amici Onlus

Settembre 2019

Il futuro di una cura per la malattia di Crohn e la colite ulcerosa passa da questo numero

9	7	0	9	1	7	1	0	5	8	8

Donare il 5 x mille non costa nulla.
Nella tua dichiarazione dei redditi scegli

AMICI ONLUS
Associazione Nazionale

www.amiciitalia.net

AMICI ONLUS
Associazione Nazionale Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino

Via G. Bruschetti 16, 20125 Milano ☎ 02 83413346 - 388 3983544 - fax 02 89070513
info@amiciitalia.net - www.amiciitalia.net - codice fiscale 97091710588

amiciibd amicionlus.official instamicionlus