

EFFICACIA E SICUREZZA DEL VEDOLIZUMAB PER IL TRATTAMENTO DELLA COLITE ULCEROSA

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

Da giugno 2016 anche nel nostro Paese è disponibile in commercio l'anticorpo monoclonale vedolizumab, il primo farmaco biotecnologico a selettività intestinale, già approvato negli Stati Uniti nel 2014. Il farmaco è autorizzato per il trattamento di adulti con colite ulcerosa (CU) attiva da moderata a grave e di adulti con malattia di Crohn (MC) attiva da moderata a grave che hanno avuto una risposta inadeguata, una perdita di risposta o che si sono dimostrati intolleranti alla terapia convenzionale o ad un antagonista del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) [1]. **Il vedolizumab è un anticorpo monoclonale anti-integrina $\alpha 4\beta 7$, con azione selettiva sul traffico linfocitario intestinale** e pertanto presenta un innovativo meccanismo d'azione, che si basa sull'inibizione selettiva dei linfociti che transitano e vengono reclutati nell'intestino infiammato [2]. Il farmaco, infatti, legandosi in modo specifico all'integrina $\alpha 4\beta 7$, proteina espressa in un particolare sottogruppo di globuli bianchi circolanti, inibisce il legame di questa proteina con la molecola di adesione cellulare (MAdCAM-1), iperespressa nei vasi sanguigni e nei linfonodi del tratto gastrointestinale infiammato. Attraverso l'inibizione di questo legame, **il farmaco impedisce il passaggio dei linfociti dal circolo sanguigno alla parete intestinale**, sede dell'infiammazione cronica alla base della CU e della MC [3].

Nello studio Gemini I, in cui sono stati arruolati pazienti che avevano fallito almeno una terapia convenzionale e/o un anti-TNF- α , il vedolizumab è stato in grado di indurre la risposta clinica (riduzione del Mayo Clinic score ≥ 3 punti e $\geq 30\%$ dal basale, così come una riduzione di almeno 1 punto nella sottoscala dei sintomi di sanguinamento rettale o uno score assoluto di 0 o 1 di sanguinamento rettale) a 6 settimane e la remissione clinica (Mayo score di 2 o inferiore e senza subscore superiore a 1) a 52 settimane. Tra gli endpoints secondari, è stato segnalato il raggiungimento della guarigione mucosale (Mayo subscore endoscopico di 0 o 1) a 6 e 52 settimane, nonché la remissione libera da steroidi a 52 settimane [4]. Anche una metanalisi condotta dalla Cochrane e comprendente quattro studi randomizzati controllati, per un totale di 606 pazienti trattati, ha dimostrato l'efficacia di vedolizumab nei pazienti con CU [5].

Per quanto concerne il mantenimento della risposta ottenuta, in un recentissimo lavoro è stato messo in evidenza come, alla settimana 52 di trattamento, *la percentuale di remissione con vedolizumab era del 46.9%, rispetto al 19.0% del gruppo placebo, nei pazienti naïve agli anti-TNF- α* . Per quei pazienti che invece avevano già praticato, e fallito, una terapia con anti-TNF- α , *le percentuali di mantenimento della remissione erano del 36.1%, rispetto al 5.3% del gruppo placebo* [6]. Si può notare, quindi, come l'efficacia del vedolizumab sia ottenuta a prescindere dall'aver già intrapreso un percorso con i farmaci biologici, e questo aspetto è decisivo per la scelta terapeutica da parte del clinico.

I promettenti risultati osservati nei trials clinici in termini di remissione, risposta clinica e miglioramento della mucosa vanno in parallelo con i vantaggi ottenuti sulla qualità di vita del paziente. Infatti la CU è una patologia complessa, che può influenzare negativamente diversi aspetti della vita del paziente, dalle interazioni sociali allo stato lavorativo, fino a determinare importanti conseguenze psicologiche [7]. I dati finora ottenuti, attraverso l'utilizzo di questionari validati, dimostrano che i pazienti trattati con successo con vedolizumab presentano anche un netto miglioramento della qualità della vita legata allo stato di malattia [8, 9].

Purtroppo, vista la recente introduzione di vedolizumab nella pratica clinica, **non sono ad oggi disponibili i risultati di studi comparativi con altri agenti biologici**, sebbene sia attualmente in corso uno studio che confronta adalimumab e vedolizumab nei pazienti con CU da moderata a grave ed i cui risultati sono attesi nel prossimo futuro [10]. Per lo stesso motivo, nonostante il monitoraggio terapeutico dei farmaci biologici (TDM) stia diventando sempre più comune nella pratica clinica, i dati relativi alla TDM di vedolizumab sono attualmente scarsi e costituiscono un'area chiave per la ricerca futura [11].

Studi clinici a breve termine hanno valutato la sicurezza di vedolizumab nella CU; tuttavia, i dati a lungo termine sono limitati [12]. Uno studio di coorte tedesco del 2016 ha osservato episodi di dolore articolare, acne e nasofaringite tra gli effetti avversi più comuni e meno dell'1% aveva interrotto la terapia a causa dell'evento [13]. I dati di sicurezza di sei differenti trials clinici sono stati integrati da Colombel et al. e **non è stato evidenziato un rischio infettivo maggiore a seguito di trattamento con vedolizumab rispetto al placebo**. Casi di infezioni severe, incluse quelle da *Clostridium difficile*, sepsi e tubercolosi, si sono verificati raramente ($\leq 0,6\%$ dei pazienti) e la pregressa esposizione ad altri agenti biologici è stata identificata come fattore di rischio indipendente (*hazard ratio* 2.68) per gli eventi avversi [14]. Inoltre, non si erano osservati casi di encefalopatia progressiva multifocale, complicanza spesso fatale dell'infezione da JC virus, rischio ben conosciuto di un trattamento prolungato con natalizumab, anticorpo monoclonale diretto contro l'integrina $\alpha 4$ [15].

Nei primi studi di fase I non si erano osservati episodi di neoplasie a seguito di trattamento con vedolizumab [16]. Colombel et al., con studi di fase III, ha evidenziato 18 casi di neoplasie su 2932 pazienti esaminati, dimostrando come il rischio neoplastico non si discostasse dai tassi di prevalenza generali previsti per i pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali [14]. **Da studi di carattere epidemiologico condotti sui rischi derivanti dal trattamento con vedolizumab emerge che la sicurezza e l'efficacia del farmaco sono simili per tutte le fasce d'età.** In particolare, non sono state rilevate differenze legate all'età nell'incidenza di eventi avversi ematologici o neoplastici in generale [17].

I dati cumulativi per i 2243 pazienti iscritti al registro GEMINI LTS, ancora in corso, hanno mostrato che *87 pazienti (4%) avevano sperimentato una reazione legata all'infusione (infusion related reaction, IRR)*. Le IRR

più frequenti sono state **nausea (14 pazienti) e cefalea (10 pazienti)**. Dodici pazienti (<1%) hanno interrotto l'infusione o hanno ricevuto una dose incompleta a causa di una IRR. Nel complesso, la maggior parte delle IRR era lieve o moderata in intensità e raramente ha portato alla sospensione del farmaco in studio [14]. **Relativamente all'immunogenicità indotta da vedolizumab, su 620 pazienti con CU trattati, solo 23 (3.7%) sviluppavano anticorpi diretti contro il farmaco [18].**

Considerando il crescente bisogno di nuove strategie terapeutiche per il trattamento della CU, il vedolizumab si sta dimostrando una valida opzione terapeutica visti i risultati ottenuti in termini di efficacia sia come induzione e come agente di mantenimento [19]. Oltre ai dati provenienti dalla sperimentazione clinica, oggi iniziamo ad avere anche studi di efficacia "real life", attraverso reports che valutano i tassi di risposta e di remissione di vedolizumab nella pratica clinica [20]. Si tratta, tuttavia, di dati preliminari, che hanno visto il coinvolgimento di un numero limitato di pazienti, e pertanto non è possibile trarre conclusioni su larga scala. Inoltre, è possibile apprezzare un discreto volume di dati che supportano un buon profilo di sicurezza associato con vedolizumab [21]. Vedolizumab, infatti, offre un meccanismo d'azione mirato e selettivo, senza alcun chiaro aumento del rischio di gravi infezioni sistemiche o opportunistiche o di neoplasie e pertanto si pone come una interessante alternativa terapeutica nel panorama degli agenti biologici, in un'era in cui il concetto di terapia personalizzata si afferma sempre più delle malattie infiammatorie croniche intestinali [22].

TAKE HOME MESSAGES

- ✿ **Il trattamento con vedolizumab, con follow-up a 5 anni in oltre 2800 pazienti, ha dimostrato un profilo di sicurezza favorevole**
- ✿ **Non si sono finora osservati casi di encefalopatia progressiva multifocale**
- ✿ **Vedolizumab non è associato ad un aumentato rischio di infezioni opportunistiche**
- ✿ **I tassi di neoplasie nei pazienti trattati sono sovrapponibili a quelli della popolazione generale affetta da malattie infiammatorie croniche intestinali**
- ✿ **Le reazioni da infusione sono risultate poco frequenti e di lieve entità**

Bibliografia

1. Armuzzi A, Gionchetti P, Daperno M, Danese S, Orlando A, Lia Scribano M, Vecchi M, Rizzello F; GIVI (Gruppo Italiano su Vedolizumab nelle IBD) Group. Expert consensus paper on the use of Vedolizumab for the management of patients with moderate-to-severe Inflammatory Bowel Disease. *Dig Liver Dis*. 2016 Apr;48(4):360-70.
2. Jovani M, Danese S. Vedolizumab for the treatment of IBD: a selective therapeutic approach targeting pathogenic $\alpha 4\beta 7$ cells. *Curr Drug Targets*. 2013 Nov;14(12):1433-43.
3. Soler D, Chapman T, Yang LL, Wyant T, Egan R, Fedyk ER. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009 Sep;330(3):864-75.
4. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):699-710.
5. Mosli MH, MacDonald JK, Bickston SJ, Behm BW, Tsoulis DJ, Cheng J, Khanna R, Feagan BG. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21:1151–1159.
6. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B, Sankoh S, James A, Smyth M. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb;15(2):229-239.e5
7. Jedel S, Hood MM, Keshavarzian A. Getting personal: a review of sexual functioning, body image, and their impact on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 923–38.
8. Feagan BG, Patel H, Colombel JF, Rubin DT, James A, Mody R, Lasch K. Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomized GEMINI 1 trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Jan;45(2):264-275.
9. Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG, Vermeire S, Sandborn WJ, Sands BE, Danese S, D'Haens GR, Kaser A, Panaccione R, Rubin DT, Shafran I, McAuliffe M, Kaviya A, Sankoh S, Mody R, Abhyankar B, Smyth M. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2017 Apr 1;11(4):400-411
10. Takeda. An efficacy and safety study of vedolizumab intravenous (IV) compared to adalimumab subcutaneous (SC) in participants with ulcerative colitis. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000. [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02497469>. NLM Identifier: NCT02497469].
11. Novak G, Hindryckx P, Khanna R, Jairath V, Feagan BG. The safety of vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Apr;16(4):501-507.
12. Hagan M, Cross RK. Safety of vedolizumab in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14:1473–1479.
13. Baumgart DC, Bokemeyer B, Drabik A, Stallmach A, Schreiber S. Vedolizumab Germany Consortium. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice—a nationwide consecutive German cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43:1090–1102.
14. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, Panaccione R, Loftus EV Jr, Sankoh S, Fox I, Parikh A, Milch C, Abhyankar B, Feagan BG. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017 May;66(5):839-851.

15. Sørensen PS, Bertolotto A, Edan G, Giovannoni G, Gold R, Havrdova E, Kappos L, Kieseier BC, Montalban X, Olsson T. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Mult Scler* 2012; 18:143–52.
16. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JW, Dubé R, Cohen A, Steinhart AH, Landau S, Aguzzi RA, Fox IH, Vandervoort MK. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med*. 2005; 352:2499–2507
17. Yajnik V, Khan N, Dubinsky M, Axler J, James A, Abhyankar B, Lasch K. Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by Age. *Adv Ther*. 2017 Feb;34(2):542-559
18. Lam MC, Bressler B. Vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease: results and implications of GEMINI studies. *Immunotherapy*. 2014;6(9):963-71.
19. Shahidi N, Bressler B, Panaccione R. Vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(1):129-35.
20. Samaan MA, Pavlidis P, Johnston E, Warner B, Digby-Bell J, Koumoutsos I, Fong S, Goldberg R, Patel K, Gulati S, Medcalf L, Sastrillo M, Brown-Clarke C, Bidewell-Sullivan J, Forsyth K, Lee E, Stanton A, Duncan J, Chung-Faye G, Dubois P, Powell N, Anderson S, Sanderson J, Hayee B, Irving PM. Vedolizumab: early experience and medium-term outcomes from two UK tertiary IBD centres. *Frontline Gastroenterol*. 2017 Jul;8(3):196-202.
21. Poole RM. Vedolizumab: first global approval. *Drugs*. 2014 Jul;74(11):1293-303.
22. Dart RJ, Samaan MA, Powell N, Irving PM. Vedolizumab: toward a personalized therapy paradigm for people with ulcerative colitis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017 Mar 3; 10:57-66.