

# GOLIMUMAB NELLA RETTOCOLITE ULCEROSA: UNO STUDIO PROSPETTICO MULTICENTRICO ITALIANO

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

La rettocolite ulcerosa (RCU) è una malattia infiammatoria cronica intestinale la cui patogenesi, sebbene non del tutto chiara, è fortemente influenzata dal fattore di necrosi tumorale  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), citochina pro-infiammatoria bersaglio di alcuni farmaci biologici [1]. Negli ultimi decenni, infatti, è stata decisiva l'introduzione degli anticorpi monoclonali anti-TNF $\alpha$  infliximab (IFX) e adalimumab (ADA), soprattutto per quei pazienti refrattari o intolleranti ai trattamenti standard [2]. Golimumab (GOL) è un anticorpo anti-TNF $\alpha$  completamente umano la cui efficacia nella RCU è stata dimostrata in diversi studi clinici randomizzati controllati con placebo [3,4]. Nonostante la sua approvazione in Italia nel 2015, non sono ancora disponibili dati uniformi nazionali sull'utilizzo di GOL in pazienti affetti da RCU gestiti nella vita reale, e quindi non facenti parte di un trial sperimentale.

Sul numero di settembre del *Journal of Gastrointestinal and Liver Disease* è stato pubblicato uno studio prospettico multicentrico che ha valutato l'efficacia e la sicurezza del GOL nel trattamento di un'ampia popolazione ambulatoriale di pazienti con RCU, gestiti in centri di riferimento italiani [5]. Si è trattato di uno studio osservazionale di coorte, che ha arruolato 93 pazienti in trattamento con GOL a causa di una RCU non più rispondente alla terapia convenzionale, in 16 centri. Dopo tre mesi di trattamento, il 44% dei pazienti aveva ottenuto la remissione clinica, intesa come un indice di attività endoscopica inferiore a 2, in accordo al Mayo Score; questo risultato si manteneva nel 36.5% dei pazienti al 6° mese di follow-up. Purtroppo, il fallimento primario della strategia con GOL si verificava nel 17% dei pazienti, mentre in un 10% di loro l'efficacia veniva persa successivamente. Tale perdita di efficacia non era influenzata dal concomitante utilizzo di farmaci immunosoppressori. Il solo fattore predittivo che si correlava indipendentemente alla remissione clinica era rappresentato da una minore durata di malattia (mediana 3.5 anni nei pazienti in remissione vs 8 anni nei pazienti non in remissione). Né l'estensione di malattia, né il genere o l'età del paziente, rappresentavano un fattore determinante per il raggiungimento dell'endpoint primario (efficacia).

Interessante è notare che **solo in 3 (3.2 %) pazienti era stata necessaria la sospensione del farmaco a causa di eventi avversi, rappresentati da una forma severa di orticaria, un episodio di alopecia e uno di eritema nodoso**. Un solo paziente era andato incontro a colectomia totale, per il mancato raggiungimento del controllo di malattia. **Il valore di questo studio osservazionale risiede nel fatto che si tratta della prima indagine su scala nazionale relativamente all'uso del GOL in pazienti con RCU che afferiscono a centri di riferimento per le malattie infiammatorie croniche intestinali**. Fornisce pertanto dati che emergono da un contesto *real life*, per molti aspetti ben diverso da quanto si può osservare negli studi clinici randomizzati controllati. Difatti, la percentuale di successo del farmaco, benché sia sovrapponibile a quella di uno studio

*real life* condotto in un ristretto numero di pazienti in Belgio [6], è inferiore a quella osservabile durante i trials clinici controllati [7]. Le motivazioni di questo fenomeno non sono del tutto chiare. Ad esempio, è stato osservato che il paziente *naïve* alla terapia con anti-TNF $\alpha$  possa rappresentare un fattore favorevole al successo terapeutico [8], ma sia nella popolazione italiana sia in quelle oggetto dei trials controllati la maggior parte dei pazienti non aveva mai intrapreso un trattamento con biologici. Pertanto, alla luce dei dati finora ottenuti, la precedente esposizione ad un anti-TNF $\alpha$  non dovrebbe considerarsi come fattore predittivo di remissione nei pazienti trattati con GOL. Piuttosto, va sottolineato come, nella popolazione italiana *real life*, una malattia di più recente insorgenza rispondesse meglio al GOL, e questo dato è sovrapponibile a quanto riportato da uno studio spagnolo, dove una durata di malattia <2 anni era correlata ad un maggiore successo terapeutico [9]. Ciò significa che ***i pazienti trattati con GOL all'inizio della loro storia naturale possono avere molta più probabilità di raggiungere la remissione.***

Stando a quanto emerge dalle più recenti metanalisi, nel confronto con gli altri anti-TNF $\alpha$  attualmente in commercio, il GOL sembra avere un profilo di efficacia del tutto sovrapponibile in termini di induzione e mantenimento della remissione clinica in pazienti con RCU [10]. Tuttavia, paragonando i risultati dello studio multicentrico italiano sul GOL con studi che hanno considerato gli altri anti-TNF $\alpha$  (IFX e ADA) in *real life* [11], è possibile osservare una minore percentuale di perdita di risposta al farmaco nei pazienti trattati con GOL. Comunque, il dato va preso con cautela viste le differenze nella numerosità del campione ed in generale nelle modalità di conduzione dello studio.

Nel contesto *real life*, il GOL forniva una percentuale di guarigione mucosale inferiore al 20%, mentre nei trials controllati i risultati erano decisamente migliori, poiché all'endoscopia veniva osservata la guarigione della mucosa colica in oltre il 40% dei pazienti [7]. Gli aspetti potenzialmente associati a queste divergenze meritano di essere ulteriormente indagati e, verosimilmente, una possibile spiegazione è il periodo di follow-up (6 mesi) relativamente breve che ha caratterizzato lo studio multicentrico italiano. Il merito di quest'ultimo, risiede nell'aver fornito per primo una ampia e rappresentativa visione di quanto accade nella gestione quotidiana di pazienti affetti da RCU trattati con GOL. Un ulteriore spunto di riflessione va speso, infine, sulla mancanza di dati relativi ai livelli sierici di farmaco, sia nel multicentrico italiano, sia in altri lavori nati in contesti *real life*, la cui interpretazione è stata fortemente correlata al successo terapeutico [12]. ***Il monitoraggio terapeutico del farmaco, potrebbe risultare molto utile per il management del singolo individuo, andando ad ottimizzare la posologia e ridurre i rischi di effetti collaterali.***

#### **TAKE HOME MESSAGES**

- ✓ *GOL si è dimostrato efficace in una popolazione real life*
- ✓ *Il principale fattore predittivo di efficacia è stato rappresentato da una minore durata di malattia, e questo sottolinea l'importanza di una precoce introduzione del biologico*
- ✓ *Solo nel 3% dei casi si sono verificati eventi avversi responsabili della sospensione del farmaco*
- ✓ *Il dosaggio dei livelli sierici di GOL, potrebbe essere uno strumento per ottimizzare la posologia e ridurre i rischi di effetti collaterali*

## **Bibliografia**

1. Sandborn WJ, Targan SR. Biologic therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002; 122:1592-608.
2. Sandborn WJ. Strategies for targeting tumour necrosis factor in IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003; 17:105-17.
3. Shealy D, Cai A, Staquet K, et al. Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor alpha. *MAbs* 2010; 2:428–439.
4. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146:85-95.
5. Tursi A, Allegretta L, Buccioni N, et al. Effectiveness and Safety of Golimumab in Treating Outpatient Ulcerative Colitis: A Real-Life Prospective, Multicentre, Observational Study in Primary Inflammatory Bowel Diseases Centers. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2017; 26:239-244.
6. Detrez I, Dreesen E, Van Stappen T, et al. Variability in golimumab exposure: a „real-life” observational study in active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2016; 10:575-581.
7. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al; PURSUIT-Maintenance Study Group. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146: 96-109.
8. Fausel R, Afzali A. Biologics in the management of ulcerative colitis - comparative safety and efficacy of TNF- $\alpha$  antagonists. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11:63-73.
9. Bosca-Watts MM, Cortes X, Iborra M, et al. Short-term effectiveness of golimumab for ulcerative colitis: Observational multicenter study. *World J Gastroenterol* 2016; 22:10432-10439.
10. Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, et al. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *PLoS One* 2016; 11: e0165435.
11. Baki E, Zwickel P, Zawierucha A, et al. Real-life outcome of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  in the ambulatory treatment of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21:3282-3290.
12. Flamant M, Paul S, Roblin X. Golimumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2017 Jul;17(7):879-886.