

SICUREZZA DEI BIOLOGICI NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI IN PEDIATRIA: DATI REAL-WORLD DA UN NETWORK SICILIANO

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

KEY POINTS

- La terapia con anti-TNF- α è efficace nei bambini affetti da MICI, senza distinzione tra infliximab e adalimumab
- Nella popolazione pediatrica il profilo di sicurezza dei biologici sembra essere particolarmente favorevole
- Il sesso femminile, la minore età alla diagnosi e la minore durata di malattia sembrano essere fattori di rischio per le reazioni avverse

La gestione e l'approccio terapeutico delle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) può risultare particolarmente difficile in età pediatrica [1]. Nei casi con andamento aggressivo, refrattarietà alla terapia convenzionale e manifestazioni extraintestinali, vengono prese in considerazione le terapie con i farmaci biologici [2, 3]. L'infliximab è stato il primo farmaco biologico ad essere autorizzato per il trattamento della malattia di Crohn (MC) in età pediatrica, dopo i risultati positivi raggiunti nel corso dello studio REACH [4]. Risultati altrettanto incoraggianti sono stati ottenuti con infliximab nella rettocolite ulcerosa (RCU) in età pediatrica [5]. Più di recente, è stato approvato l'uso dell'adalimumab nella MC pediatrica, grazie agli esiti positivi dello studio IMAGINE [6]. Per i restanti biologici, attualmente in uso per gli adulti con MICI, come golimumab e vedolizumab, non si ha ancora approvazione per la fascia pediatrica e gli unici dati provengono da studi sperimentali [7, 8]. Un recentissimo lavoro italiano ha valutato l'efficacia e la sicurezza dei farmaci biologici in una popolazione pediatrica di pazienti con MICI, fornendo dati molto utili perché provenienti da un ambiente *real-life* e non dai risultati ottenuti in corso di studi clinici controllati [9].

DESCRIZIONE DELLO STUDIO

Lo studio di tipo retrospettivo ha considerato, nel periodo 2013-2017, i pazienti con MICI fino a 17 anni di età trattati con farmaci biologici. E' stato utilizzato un database di pazienti pediatrici siciliani con MICI valutando le seguenti variabili: 1) età compresa tra i 7 e i 17 anni o età ≤ 6 anni; 2) tipo di malattia (MC o RCU); 3) terapia biologica (infliximab, adalimumab, golimumab). Ovviamente il consenso informato è stato ottenuto dai

genitori dei minori arruolati nello studio. L'efficacia della terapia è stata valutata alla settimana 26, 52 e 104 di trattamento. Per remissione clinica si è considerato il raggiungimento di uno score ≤ 10 secondo il Pediatric Crohn Disease Activity Index (PCDAI) per i pazienti affetti da MC e ≤ 10 secondo il Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) per i pazienti con RCU; per beneficio clinico, invece, una riduzione ≥ 10 punti dei suddetti score rispetto al baseline, per entrambe le patologie.

RISULTATI DELLO STUDIO

In totale, 93 pazienti pediatrici affetti da MICI sono stati avviati alla terapia biologica nel periodo di tempo considerato. Di loro, 87 avevano un'età compresa tra i 7 e i 17 anni; in questo gruppo, il 59.8% era composto da soggetti di sesso maschile, l'età media alla diagnosi era 12 anni, l'età media di inizio terapia biologica 15.1 ed il 72.4% dei pazienti era affetto da MC. Nel 32% dei casi, il biologico si era reso necessario per una steroido-dipendenza; nel 35% dei casi per una malattia intestinale cronicamente attiva; nel 21.8% dei casi per una steroido-resistenza. Inoltre, 18 (20.68%) pazienti erano stati già esposti ad un biologico. In totale, in questo gruppo si registravano 108 trattamenti, ma per l'analisi finale ne sono stati considerati solo 101 poiché era necessario un follow-up di almeno 26 settimane ai fini della valutazione statistica. Sul totale di 93 pazienti, 6 (6.45%) erano di età ≤ 6 anni, avevano un'età media di 3.76, con 4 pazienti di sesso femminile e 2 di sesso maschile. In questo gruppo, l'età media alla diagnosi era di 2.75 anni ed i fenotipi di MICI consistevano in 3 casi di RCU, 1 di MC e due casi di colite indeterminata (CI). In questo gruppo, sono stati effettuati 8 trattamenti biologici e 2 pazienti sono stati trattati in sequenza con infliximab ed adalimumab. Quest'ultimo è stato utilizzato in 4 pazienti (2 con RCU, 1 con MC e 1 con CI), mentre la terapia con infliximab è stata utilizzata in 3 pazienti con RCU ed 1 con CI. Le indicazioni per iniziare i farmaci biologici erano in 1 paziente (16.7%) la dipendenza da steroidi, in 1 (16.7%) la presenza di una malattia cronicamente attiva e in 4 pazienti (66.6%) si trattava di una *rescue therapy*, cioè di una terapia di salvataggio vista la severità dell'infiammazione intestinale. Nessuno dei pazienti inclusi nello studio presentava manifestazioni extra-intestinali.

EFFICACIA DELLA TERAPIA BIOLOGICA

In totale, nei pazienti con MC si sono registrati 74 trattamenti con farmaci biologici. Nel sottogruppo di pazienti con MC trattati con infliximab sono stati effettuati 38 trattamenti: a 26 settimane è stata osservata remissione clinica della malattia in 23 (60.5%) trattamenti e beneficio clinico in 32 (84.2%). A 52 settimane, su 30 trattamenti completati, la remissione clinica ed il beneficio clinico sono stati raggiunti, rispettivamente, in 22 (73.3%) e 28 (93.3%). A 104 settimane, su 24 trattamenti, 13 (54.2%) e 16 (66.7%) hanno condotto a remissione clinica e beneficio clinico, rispettivamente. Nel gruppo di beneficio clinico, i pazienti senza steroidi

erano rispettivamente del 60.5%, 73.3% e 54.2% a 26, 52 e 106 settimane. Nel gruppo di pazienti con MC trattati con adalimumab, su un totale di 36 trattamenti, il tasso di remissione della malattia era del 69.4% (n = 25 pazienti) e il tasso di beneficio clinico era dell'88.9% (n = 32 pazienti) a 26 settimane. A 52 settimane, su 32 trattamenti, remissione e beneficio clinico sono stati conseguiti rispettivamente in 23 (71.9%) e 27 (84.3%). Alla settimana 104, su 23 trattamenti era stata ottenuta la remissione clinica in 13 (56.5%) trattamenti ed il beneficio clinico in 15 (65.2%) trattamenti. In quest'ultimo gruppo, la percentuale di pazienti che erano riusciti ad evitare la terapia con steroidi era rispettivamente del 69.4%, 71.9% e 56.5% a 26, 52 e 106 settimane. Per quanto riguarda i pazienti con RCU, sono stati considerati 27 trattamenti. Per il gruppo trattato con infliximab, 21 trattamenti sono stati completati a 26 settimane, con un tasso di remissione clinica del 47.6% (n = 10 pazienti) e di beneficio clinico del 85.7% (n = 18 pazienti). A 52 settimane, su 12 trattamenti è stata ottenuta la remissione in 8 (66.7%) ed il beneficio clinico in 10 (83.3%). A 104 settimane, si registravano la remissione clinica ed il beneficio clinico in 4 (50%) trattamenti. Nel gruppo di beneficio clinico, i pazienti senza necessità di assumere steroidi erano rispettivamente il 47.6%, il 66.7% e il 50% a 26, 52 e 106 settimane. Per il gruppo RCU trattato con adalimumab, sono stati completati 5 trattamenti. A 26 settimane, la remissione ed il beneficio clinico sono stati osservati in 2 (40%). A 52 settimane, tra 4 trattamenti considerati, 2 (50%) hanno ottenuto sia remissione che beneficio clinico. A 104 settimane di follow-up, su 3 trattamenti, 1 (33.3%) ha raggiunto sia la remissione che il beneficio clinico. Nel gruppo di beneficio clinico, i pazienti senza steroidi erano rispettivamente il 40%, 50% e 33.3% a 26, 52 e 106 settimane. Un unico paziente, con RCU, era stato trattato con golimumab, ed aveva mostrato remissione e beneficio clinico sia a 26 che a 52 settimane, senza necessità di ricorrere agli steroidi. Nei pazienti con MC non si riscontravano caratteristiche differenti circa la percentuale di remissione e beneficio clinico ottenuti in relazione al tipo di farmaco utilizzato. Tuttavia, i pazienti con età maggiore alla diagnosi mostravano minore probabilità di beneficio clinico, senza differenza tra tipo di biologico assunto (OR 0.63, 95% IC 0.37-0.91). Nei pazienti con RCU; l'infliximab mostrava un trend di maggiore efficacia (p=0.06) nel raggiungimento del beneficio clinico rispetto all'adalimumab; inoltre, in questi pazienti, l'essere *naïve* ai biologici era un fattore favorevole ad un migliore *outcome* della terapia (OR 9.5; 95% IC 1.15-102.29). Nei 6 bambini di età ≤ 6 anni (1 MC, 3 RCU e 2 CI) sono stati effettuati 8 trattamenti con biologici: 4 pazienti hanno ricevuto adalimumab (2 RCU, 1 MC, 1 CI); 2 (50%) hanno manifestato remissione clinica alle settimane 12 e 52 ed in 1 paziente, alla settimana 52, è stata anche documentata la guarigione della mucosa intestinale. Due pazienti (50%), invece, hanno interrotto la terapia per mancata risposta dopo la seconda infusione. La terapia con infliximab è stata somministrata a 4 pazienti (3 RCU ed 1 CI). La remissione clinica è stata documentata al follow-up di 12 settimane in 3 (75%) ma solo un trattamento ha condotto alla remissione clinica a 52 settimane. Complessivamente, il tasso di fallimento primario in questo gruppo era del 37.5%.

SICUREZZA DELLA TERAPIA CON BIOLOGICI

Tra i 108 trattamenti effettuati nei bambini di età compresa tra 7 e 17 anni, la percentuale di eventi avversi è stata del 9.25%, per un totale di 10 eventi avversi segnalati, che si sono verificati dopo un periodo medio di 12.3 mesi dall'inizio del farmaco biologico. Gli eventi avversi segnalati erano associati al trattamento con infliximab (10 trattamenti su 63; 15.9%) e hanno comportato la sospensione del farmaco in 8 bambini (12.7%). Si è trattato, in 2 casi, di dolore toracico o rush cutaneo, di lipotimia in 2 casi e di 1 singolo caso per cefalea, angioedema, oppressione toracica, laringospasmo, nausea, anafilassi. Un paziente, non immunizzato per varicella, ha sviluppato l'infezione con la conseguente necessità di interruzione del biologico. L'analisi del sottogruppo nei bambini di età compresa tra 7 e 17 anni che hanno manifestato eventi avversi durante il trattamento con infliximab ha mostrato una correlazione significativa con il genere femminile [*incidence rate ratio* (IRR) 3.84, IC 95% 1.01—18.29, $p=0,048$]; con l'età <14 anni all'inizio della terapia (IRR 8.60, 95% IC 2.26—40.9, $p=0.001$); con l'età <12 anni all'inizio della terapia (IRR 5.50, I. 95% 1,36—20.08, $p=0.019$) e con la durata della malattia <1 anno (IRR 4.38, IC 95% 1.09—16.01], $p=0.038$). Non sono state osservate differenze statisticamente significative per tipo di malattia ($p=0.19$), né si sono verificati decessi, tumori maligni o eventi avversi correlati ad altri biologici. Nel gruppo di 6 pazienti con età < 6 anni, su 8 trattamenti (4 con infliximab e 4 con adalimumab) si sono verificati eventi avversi in 2 (25%) trattamenti, entrambi con infliximab: un episodio di laringospasmo durante la somministrazione endovenosa e l'insorgenza di psoriasi alla 26° settimana di follow up, che ha condotto alla sospensione del trattamento.

CONCLUSIONI

La gestione delle MICI in età pediatrica è focalizzata sull'induzione in sicurezza della remissione e sulla prevenzione delle recidive. Le terapie biologiche sono state ampiamente utilizzate a tal fine, poiché gli agenti anti-TNF hanno dimostrato di modificare ampiamente la storia naturale della malattia e di ottenere la guarigione della mucosa intestinale. I dati della letteratura hanno documentato che i farmaci biologici sono migliori degli immunomodulatori nel mantenere la remissione e nel raggiungere la guarigione della mucosa, con un profilo di sicurezza accettabile [10-12]. Questo studio multicentrico pediatrico di real life – realizzato a partire dalla coorte di pazienti pediatrici siciliani - riflette la pratica clinica corrente nell'uso dei biologici e ne ha confrontato l'efficacia clinica e la sicurezza nei bambini affetti da MC e RCU. Sia infliximab che adalimumab sembrano efficaci nella gestione terapeutica delle MICI in età pediatrica, soprattutto alla luce del fatto che i pazienti trattati riescono a sospendere la terapia steroidea a lungo termine. Lo studio ha confermato quanto presente attualmente in letteratura, circa la buona tollerabilità dei biologici in pediatria [13-15]. Sono necessari ulteriori studi al fine di definire meglio il profilo di sicurezza dei biologici nelle MICI in età pediatrica.

BIBLIOGRAFIA

1. Ashton JJ, Ennis S, Beattie RM. Early-onset paediatric inflammatory bowel disease. *Lancet Child Adolesc Health* 2017;1:147—58.
2. Guariso G, Gasparetto M. Treating children with inflammatory bowel disease: current and new perspectives. *World J Gastroenterol* 2017;23:5469—85.
3. Corica D, Romano C. Biological therapy in pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:100—10.
4. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johans J, et al. REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132:863—73.
5. McGinnis JK, Murray KF. Infliximab for ulcerative colitis in children and adolescents. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:875—9
6. Faubion WA, Dubinsky M, Ruemmele FM, Escher J, Rosh J, Hyams JS, et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in pediatric patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:453—60.
7. Hyams J, Chan D, Adedokun JO, Padgett L, Turner D, Griffiths A, et al. Subcutaneous golimumab in pediatric ulcerative colitis: pharmacokinetics and clinical benefit. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:2227—37.
8. Ledder O, Assa A, Levine A, Escher JC, de Ridder L, Ruemmele F, et al. Vedolizumab in paediatric inflammatory bowel disease: a retrospective multi-centre experience from the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Crohns Colitis* 2017;11:1230—7.
9. Romeo AC, Ventimiglia M, Dipasquale V, Orlando A, Citrano M, Pellegrino S, Accomando S, Cottone M, Romano C. Effectiveness and safety of biologics in pediatric inflammatory bowel disease: Real-life data from the Sicilian Network. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2019 Jun 13. pii: S2210-7401(19)30105-6.
10. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *JAMA Pediatr* 2015;169:1053—60.
11. Nuti F, Viola F, Civitelli F, Alessandri C, Aloï M, Dilillo A, et al. Biological therapy in a pediatric Crohn disease population at referral center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:582—7.
12. Kelsen JR, Grossman AB, Pauly-Hubbard H, Gupta K, Baldassano RN, Mamula P. Infliximab therapy in pediatric patients 7 years of age and younger. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:758—62.
13. Yanga LS, Alex G, Catto-Smith AG. The use of biologic agents in pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:609—14.
14. Sharma S, Eckert D, Hyams JS, Mensing S, Thakkar RB, Robinson AM, et al. Pharmacokinetics and exposure-efficacy relationship of adalimumab in pediatric patients with moderate to severe Crohn's disease: results from a randomized, multicenter, phase-3 study. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:783—92.
15. Hyams J, Walters TD, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Blank M, et al. Safety and efficacy of maintenance infliximab therapy for moderate-to-severe Crohn's disease in children: REACH open-label extension. *Curr Med Res Opin* 2011;27:651—62.