

**COMUNICATO STAMPA**

**MALATTIA DI CROHN, ARRIVA L’APPROVAZIONE EUROPEA PER USTEKINUMAB,**

**PRIMO BIOLOGICO CHE COLPISCE UN NUOVO BERSAGLIO CHIAVE DELLA RISPOSTA INFIAMMATORIA**

**La nuova terapia è stata approvata dalla Commissione Europea per il trattamento di pazienti adulti con Malattia di Crohn da moderata a grave**

**Milano, 16 Novembre 2016** – La Commissione Europea (CE) ha approvato l’uso di ustekinumab, farmaco sviluppato da Janssen, farmaceutica del gruppo Johnson & Johnson per il trattamento di pazienti adulti affetti da Malattia di Crohn attiva, da moderata a grave, per i quali o la terapia convenzionale o un antagonista del TNFα (fattore di necrosi tumorale alfa), non siano più efficaci o non siano tollerati o controindicati.1 Ustekinumab è la prima terapia biologica per la Malattia di Crohn che ha come bersaglio le citochine dell’interleuchina (IL)-12 e IL-23, che hanno un riconosciuto ruolo chiave nelle risposte infiammatorie e immunitarie. I risultati dei tre studi di fase 3 che hanno portato all’approvazione sono stati pubblicati sul *The New England Journal of Medicine.*

Il regime di dosaggio raccomandato per il farmaco è una dose di induzione iniziale, in base al peso corporeo, (~6 mg/kg) per via endovenosa (EV). La prima somministrazione di mantenimento per via sottocutanea (SC) di ustekinumab da 90 mg è da somministrarsi alla settimana 8 dopo la dose per via endovenosa. A seguire, si raccomanda una dose ogni 12 settimane. Coloro che non rispondono più ai dosaggi ogni 12 settimane possono trarre vantaggio da un aumento della frequenza della somministrazione ogni 8 settimane. I pazienti possono, di conseguenza, ricevere una somministrazione ogni 8 settimane o ogni 12 settimane, a seconda del parere del medico.1

L’approvazione della Commissione Europea si basa sui risultati di Fase 3, che hanno incluso circa 1.400 pazienti affetti da Malattia di Crohn attiva, da moderata a grave*.* Gli studi di Fase 3 hanno mostrato che, dopo un anno di terapia, il trattamento con ustekinumab ha indotto una risposta e una remissione clinica mantenendo tali risultati nel tempo in proporzione significativamente maggiore nei pazienti adulti affetti da Malattia di Crohn attiva da moderata a grave, rispetto al gruppo trattato con placebo.2,3,4

“Per una patologia con andamento cronico ed evolutivo come la Malattia di Crohn, avere a disposizione una nuova opzione di trattamento, con un meccanismo d’azione diverso dalle terapie già in uso, è un fatto molto significativo, soprattutto per quanto riguarda il miglioramento della sintomatologia, delle lesioni intestinali e di conseguenza della qualità di vita dei pazienti – dichiara il Dottor Alessandro Armuzzi, Responsabile della IBD Unit del Complesso Integrato Columbus, Fondazione Policlinico Gemelli Università Cattolica di Roma – Oltre al diverso meccanismo d’azione, l’elemento differenziante di ustekinumab consiste nella possibilità di ‘demedicalizzare’ il paziente con una frequenza di somministrazione peculiare, che consente, dopo una dose di carico iniziale per via endovenosa, il successivo mantenimento per via sottocutanea ogni due o tre mesi. Il farmaco ha, poi, un’azione mirata sia nei confronti della malattia intestinale che delle sue manifestazioni extra-intestinali”.

Ustekinumab è stato generalmente ben tollerato, sia nella fase di induzione, sia in quella di mantenimento in tutti e tre gli studi, e il profilo di sicurezza del farmaco nel programma di sviluppo clinico della Malattia di Crohn è rimasto coerente nei cinque anni di dati cumulativi acquisiti nei pazienti affetti da psoriasi5,6 (con iniezioni sottocutanee fino a 90 mg), e nei due anni di dati di sicurezza, relativi a pazienti affetti da artrite psoriasica.7

Nello studio di mantenimento IM-UNITI, controllato con placebo, sono stati riportati eventi avversi in proporzioni simili nei gruppi sottoposti a trattamento con ustekinumab e con placebo, la maggioranza dei quali erano relativi a disturbi gastrointestinali (dolore addominale e diarrea), e infezioni (tra le più comuni rinofaringite e le infezioni delle alte vie respiratorie). Gli eventi avversi gravi riportati sono risultati simili nei gruppi trattati con ustekinumab e in quelli trattati con placebo, e non sono stati riportati né decessi né eventi avversi cardiovascolari gravi.4

“L’efficacia e la *safety* – continua Armuzzi - di ustekinumab sono documentate dai tre trials registrativi. Ovviamente, in termini di mantenimento della terapia nel lungo termine bisognerà attendere nuovi dati oltre a quelli di *real life*; le premesse, però, che provengono dal Registro PSOLAR sono molto incoraggianti, quando si va ad analizzare i *subsets* di pazienti che presentano una malattia infiammatoria cronica intestinale associata”.

L’approvazione dell’autorizzazione alla commercializzazione fa seguito al parere positivo espresso il 15 settembre 2016 dal Comitato Europeo per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).8 Tale approvazione consente la commercializzazione di ustekinumab in tutti e 28 gli stati membri dell’Unione Europea e nei paesi appartenenti all’Area Economica Europea (Norvegia, Islanda e Liechtenstein). Il farmaco ha ricevuto, inoltre, l’approvazione dell’FDA nel settembre 2016 per il trattamento di pazienti adulti affetti da Malattia di Crohn attiva da moderata a grave.9

**La Malattia di Crohn**

Più di cinque milioni di persone in tutto il mondo convivono con la Malattia di Crohn e la colite ulcerosa, la cui denominazione complessiva è “malattie infiammatorie croniche intestinali” (MICI) (IBD in inglese).10 la Malattia di Crohn è caratterizzata da uno stato infiammatorio cronico del tratto gastrointestinale, che colpisce circa 250.000 europei e di cui vengono diagnosticati ogni anno circa 18.000 nuovi casi.11 La causa della Malattia di Crohn non è conosciuta, ma la patologia è associata ad una disregolazione del sistema immunitario, che potrebbe essere innescata da una predisposizione genetica o da un regime dietetico o da altri fattori ambientali. I sintomi della Malattia di Crohn possono variare, ma spesso includono dolori e sensibilità addominali, diarrea frequente, sanguinamento rettale, perdita di peso e febbre. Le terapie attualmente disponibili sono in grado di determinare, in alcuni pazienti, un’attenuazione della sintomatologia clinica ed un rallentamento del danno intestinale cronico alla base della patologia. Sfortunatamente, un’elevata percentuale di pazienti non risponde già dalla fase iniziale del trattamento o, dopo un’iniziale miglioramento clinico, perde la risposta nel tempo. 12,13

**UNITI**

* UNITI-1 ha dimostrato tassi elevati di risposta clinica nella settimana 6 nei gruppi trattati con ustekinumab, rispetto al gruppo a placebo (p=0.003), in pazienti in cui le terapie con antagonisti TNFα non avevano avuto successo.2 Sia i principali obiettivi secondari di remissione clinica alla settimana 8, che la risposta clinica alla settimana 8, sono risultati significativamente più elevati con induzione endovenosa di ustekinumab, rispetto al placebo per via endovenosa (p<0.001 per ciascuno).2 La risposta clinica è stata individuata in una riduzione, rispetto ai valori al baseline, del punteggio dell’Indice di Attività della Malattia di Crohn (Crohn’s Disease Activity Index - CDAI) pari a ≥100 punti.La remissione clinica, valutata come endpoint secondario alla settimana 8, è stata calcolata come CDAI <150 punti.2 Il CDAI è uno strumento di valutazione della patologia in base ai sintomi che quantifica i sintomi correlati alla Malattia di Crohn e misura il miglioramento clinico in corso di terapia.14
* UNITI-2 ha dimostrato una maggiore risposta clinica alla settimana 6, con induzione endovenosa di ustekinumab, rispetto a induzione endovenosa con placebo (p<0.001), in una popolazione di pazienti in cui precedentemente erano fallite le terapie convenzionali, ma in cui non erano fallite, invece, in precedenza, le terapie con antagonisti del TNFα. Anche gli obiettivi secondari di remissione clinica alla settimana 8 sono risultati significativamente maggiori nei gruppi trattati con ustekinumab, rispetto al placebo (p<0.001 per il gruppo trattato con ustekinumab ~6 mg/kg; p=0.009 per il gruppo trattato con ustekinumab 130 mg).3
* IM-UNITI ha valutato il mantenimento della remissione clinica in pazienti che avevano raggiunto una risposta clinica a 8 settimane, dopo una sola infusione endovenosa di ustekinumab negli studi di induzione di Fase 3 UNITI-1 e UNITI-2. IM-UNITI ha mostrato che un numero superiore di pazienti dei gruppi di mantenimento con ustekinumab sottocutaneo era in remissione clinica alla settimana 44, rispetto ai gruppi con placebo (p=0.005 in gruppi trattati ogni 8 settimane e p=0.040 in gruppi trattati ogni 12 settimane; obiettivo primario). Anche la risposta clinica alla settimana 44 è stata significativamente maggiore con entrambi i regimi rispetto al placebo alla settimana 44. Altri obiettivi secondari importanti di remissione clinica alla settimana 44 in pazienti in remissione dopo induzione e in remissione libera da corticosteroidi sono stati significativamente maggiori nel regime di mantenimento con ustekinumab ogni 8 settimane rispetto al placebo.4

**USTEKINUMAB**15

Nell’Unione Europea ustekinumab è approvato per il trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave in adulti in cui non c’è stata risposta, o che presentano controindicazioni, o che risultano intolleranti ad altre terapie sistemiche, tra cui ciclosporina, methotrexato o psoralen plus ultraviolet A (PUVA), ed è anche indicato per il trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave in pazienti adolescenti, a partire dall’età di 12 anni e oltre, che sono controllati in modo inadeguato, o risultano intolleranti ad altre terapie sistemiche o fototerapie. Inoltre, il farmaco è approvato da solo o in abbinamento a MTX per il trattamento dell’artrite psoriasica in pazienti adulti, quando la risposta ad una precedente terapia con farmaci antireumatici non biologici (DMARD) è stata inadeguata. Nel novembre 2016, la Commissione Europea ha approvato ustekinumab per il trattamento di pazienti adulti affetti da Malattia di Crohn attivo da moderata a grave, nei quali o la risposta era stata inadeguata, o non c’era stata risposta, o erano risultati intolleranti alla terapia convenzionale, o con un antagonista del TNF-alpha, o presentavano controindicazioni a tali terapie.

**Informazioni Importanti sulla Sicurezza**

Per le informazioni prescrittive complete dell’Unione Europea (UE), visitare: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000958/human_med_001065.jsp&mid=WC0b01ac058001d124>

**Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson**

In Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson stiamo lavorando per creare un mondo senza malattie. Trasformare le vite, scoprendo modi nuovi e migliori per prevenire, intercettare, trattare e curare le malattie è ciò che ci stimola di più, la nostra vera ispirazione. Attiriamo e facciamo lavorare insieme le migliori menti e perseguiamo la scienza più promettente. Noi siamo Janssen. Collaboriamo con il mondo per la salute di tutti coloro che ci vivono.

www.janssen.com/IT @JanssenITA

**Per ulteriori informazioni:**

*Ufficio Stampa Janssen Italia*

*Sabrina Spina*

*Tel 022510809 - Mob. 3442836564*

*Sspina1@its.jnj.com*

**Riferimenti**

1. EMA. Product information. <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h494.htm> (ultimo accesso Novembre 2016)
2. Sandborn W, *et al.* AIBD 2015:Abstract O-001
3. Feagan B, *et al*. UEGW 2015:Abstract UEG15-LB-5668.
4. Sandborn W, *et al*. DDW 2016:Abstract 768.
5. Kimball AB, et al. JEADV 2012:27(12):1535–1545.
6. Langley RG, et al. Br J Dermatol 2015:172(5):1371–1383.
7. Kavanaugh A, et al. Ann Rheum Dis 2016 [e-pub ahead of print]
8. EMA. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion 15 September 2016. Disponibile su: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000958/WC500212877.pdf> (ultimo accesso Novembre 2016).
9. FDA. Biologics License Application: Approval letter. 23 September 2016. Disponibile su: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2016/761044Orig1s000ltr.pdf> (ultimo accesso Novembre 2016).
10. World IBD Day. Home. Disponibile su: <http://www.worldibdday.org/index.html> (ultimo accesso Novembre 2016).
11. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. Inflammatory Bowel Disease. Disponibile su: <http://www.efpia.eu/diseases/78/59/Inflammatory-Bowel-Disease> (ultimo accesso Novembre 2016).
12. Crohn’s and Colitis UK. Crohn’s disease. Disponibile su: <http://www.crohnsandcolitis.org.uk/about-inflammatory-bowel-disease/crohns-disease> (ultimo accesso Novembre 2016).
13. IBD Determined. IBD & Colorectal Cancer. Disponibile su: <http://www.ibdetermined.org/ibd-information/ibd-complications/colorectal-cancer.aspx> (ultimo accesso Novembre 2016).
14. Best WR, *et al*. *Gastroenterol* 1976;70(3):439–44.
15. Summary of Product Characteristics Stelara 45 mg solution. Janssen-Cilag International NV <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf> (ultimo accesso Novembre 2016).