**Certolizumab pegol, la modifica della scheda tecnica segna un grande passo avanti per le donne in età fertile colpite da malattie infiammatorie croniche**

* *L’Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha approvato una modifica della scheda tecnica e del foglio illustrativo di certolizumab pegol (CZP) che lo rende il primo anti-TNF che potrebbe essere utilizzato in donne affette da malattie infiammatorie croniche prima, durante la gravidanza e l’allattamento al seno.*
* *I dati presentati alle autorità regolatorie includono i risultati di studi clinici, unici nel loro genere, che dimostrano un passaggio minimo di certolizumab pegol dal sangue materno alla placenta e al latte materno.1,2*
* *Un adeguato controllo della malattia è cruciale nelle donne in età fertile per garantire la salute della mamma e del bambino e per ridurre gli esiti negativi della gravidanza.*

**Bruxelles, Belgio, 09 gennaio 2018 -** UCB annuncia che l’Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha approvato una modifica della scheda tecnica e del foglio illustrativo di certolizumab pegol che lo rende il primo anti-TNF che potrebbe essere utilizzato in donne colpite da malattie infiammatorie croniche prima e durante la gravidanza e l’allattamento al seno.

«*L’approvazione di questa modifica è molto importante per le donne europee che necessitano di opzioni terapeutiche per gestire la loro malattia cronica infiammatoria senza compromettere la pianificazione della gravidanza e dell’allattamento al seno* - ha affermato **Emmanuel Caeymaex**, *Head of Immunology and Executive Vice President, Immunology Patient Value Unit* di UCB -. *UCB sta lavorando nell’ottica della sua strategia di creare valore per i pazienti, portando soluzioni scientifiche innovative ai bisogni insoddisfatti dei malati. Le ricerche effettuate per ottenere questa modifica della scheda tecnica e del foglio illustrativo hanno prodotto informazioni importanti sia per i medici che per le pazienti, per gestire in modo appropriato la malattia e la pianificazione di una gravidanza. Questa modifica sottolinea l’impegno di UCB di portare valore a popolazioni di pazienti bisognose, per migliorare la loro esperienza di cura*».

Le malattie infiammatorie croniche come artrite reumatoide (AR), spondiloartrite assiale (axSpA) e artrite psoriasica (PsA) si manifestano spesso in donne in età fertile3. Per esempio l’AR colpisce le donne tre volte più spesso degli uomini4. Le conseguenze della malattia in fase attiva durante la gravidanza possono essere gravi sia per la madre che per il bambino, determinando un aumentato rischio di aborto spontaneo5, di parto pre-termine, di parto cesareo e di piccole dimensioni del neonato per l’età gestazionale6.

«*I farmaci storicamente più utilizzati per il trattamento delle artriti croniche non sono indicati in gravidanza. La paziente si trovava perciò di fronte a un bivio, continuare con le terapie mettendo a rischio la salute del feto o sospenderle con un alto rischio di riacutizzazione della malattia* - ha spiegato **Angela Tincani**, professore di reumatologia presso l’Università di Brescia e Direttore dell’UOC di Reumatologia e Immunologia Clinica dell’ASST Spedali Civili di Brescia -*. In seguito, sono arrivati i farmaci biotecnologici inibitori del TNF-alfa che, dal punto di vista biologico, non presentavano particolari aspetti di teratogenicità* (sviluppo anormale di alcune regioni del feto, che si traduce nella nascita di un bambino con gravi difetti congeniti)*. Al contempo, però, non erano mai stati testati su donne gravide. Nei 20 anni di utilizzo di questi farmaci le evidenze cliniche sono inizialmente derivate da pazienti che casualmente hanno iniziato la gravidanza durante la terapia, oppure da alcuni casi di malattia particolarmente grave nella quale i medici, in accordo con la donna, decidevano di procedere con la terapia anche durante la gravidanza. Infatti, se la donna gravida ha una artrite attiva, il feto può andare incontro a difficoltà di sviluppo che portano alla nascita di bambini prematuri o con problemi di crescita intrauterina. Oggi, grazie agli studi clinici che hanno analizzato bambini nati da mamme trattate fino all’ultimo giorno di gestazione, è stato possibile dimostrare come con certolizumab pegol la trasmissione del farmaco dalla madre al feto sia nulla o minima. Un traguardo che ha finalmente portato alla revisione della scheda tecnica del farmaco*».

Un adeguato controllo della patologia è cruciale per garantire la salute della madre e del bambino, poiché la malattia in fase attiva durante la gravidanza è associata ad un aumentato rischio di esiti negativi della gravidanza7-11. Nonostante la percezione che la malattia migliori spontaneamente durante la gravidanza, circa il 50% delle donne colpite da malattie reumatiche infiammatorie croniche necessita di un trattamento efficace nonché di risposte in merito all’impatto della malattia e del suo trattamento sulla salute e sulla sicurezza del nascituro12-16. C’è, quindi, un grande bisogno di trattamenti efficaci e ben tollerati anche durante la gravidanza8. Inoltre, le donne che vogliono allattare al seno spesso devono affrontare, insieme al medico curante, la scelta conflittuale fra il rischio legato al trattamento (necessario per controllare la malattia) nel post-partum e le necessità nutrizionali del bambino.

UCB ha aperto la strada, quindi, allo studio dell’impatto dei farmaci biologici sulle donne in età fertile. Le due aree di maggior interesse sono il trasferimento del farmaco al bambino attraverso la placenta e tramite il latte materno. I dati storicamente raccolti sulla presenza di anti-TNF nel latte materno derivano da *case report*, senza studi controllati. UCB, invece, sta cambiando le modalità di ricerca.

I risultati di due studi, unici nel loro genere, hanno forti implicazioni sulle pazienti che pianificano una gravidanza. Sulla base dei risultati dello studio CRIB il passaggio transplacentare dalla madre al feto durante la gravidanza è assente o minimo. I dati dello studio CRADLE, uno studio prospettico di farmacocinetica per misurare la presenza di anti-TNF nel latte materno, hanno dimostrato che il trasferimento di certolizumab pegol è minimo.

«*Si tratta di un’opzione terapeutica con una struttura particolare. Grazie agli studi effettuati in corso di gravidanza e allattamento si è visto che, rispetto alle altre molecole della stessa classe, certolizumab pegol non viene trasmesso dal sangue materno a quello fetale, se non in alcuni casi in quantità minime rilevabili soltanto con un test di laboratorio specifico ed altamente sensibile* - ha affermato **Clara De Simone**, professore di dermatologia e venereologia presso l’Università Cattolica, Policlinico Gemelli di Roma -*. Se la madre ha una malattia infiammatoria, l’importante è tenerla sotto controllo con farmaci con un elevato profilo di sicurezza. In linea generale, gli studi effettuati sugli inibitori del TNF-alfa non sembravano mettere in evidenza un effetto teratogeno, ovvero malformativo, nel primo trimestre di gravidanza. Con il secondo trimestre, però, con altri farmaci della stessa classe si verifica un trasferimento attivo del farmaco al feto attraverso la placenta. Con certolizumab pegol si è visto che questo passaggio è nullo o minimo. Lo stesso vale per l’allattamento, dove gli studi non hanno mostrato evidenze significative di presenza del farmaco nel latte materno. Oggi possiamo, quindi, tenere sotto controllo la malattia in corso di gravidanza e verosimilmente ridurre al minimo il rischio di immunosoppressione nel neonato allattato al seno*».

L’approvazione della modifica della scheda tecnica e del foglio illustrativo di certolizumab pegol si basa sui dati raccolti post-marketing, degli studi CRIB e CRADLE e sull’analisi dei dati degli *outcome* delle gravidanze. Questi studi includono pazienti affette da artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondiloartrite assiale e morbo di Crohn (CD). In Europa certolizumab pegol non è indicato nel CD.

**Lo studio CRIB1**

Lo studio CRIB è uno studio di farmacocinetica condotto per valutare il potenziale livello di passaggio transplacentare di certolizumab pegol (CZP) dalla madre al feto. Sono state seguite 16 donne (a partire dalla trentesima settimana di gestazione) già in trattamento con CZP nelle indicazioni approvate.

Dallo studio è emerso che i livelli di CZP erano inferiori ai limiti di quantificazione in 13 su 14 campioni di sangue di neonati alla nascita, e dopo 4 e 8 settimane dalla nascita. Un neonato soltanto aveva minime quantità di CZP pari a 0.042ug/ML (rapporto madre/neonato di 0.09%). Non sono stati identificati anticorpi anti-CZP nelle madri, nel cordone ombelicale e nei neonati. Questi dati stanno ad indicare un trasferimento minimo di CZP dalle madri ai neonati, e suggeriscono l’assenza di esposizione in utero durante il terzo trimestre di gravidanza.

Nello studio CRIB gli eventi avversi manifestati dai neonati non hanno mostrato *pattern* o *cluster* di eventi suggestivi di specifici segnali di sicurezza. I dati di sicurezza delle madri erano in linea con il noto profilo di sicurezza di CZP e con il profilo tipico delle donne con queste patologie durante la gravidanza.

**Lo studio CRADLE2**

Gli obiettivi primari dello studio di farmacocinetica CRADLE erano la determinazione delle concentrazioni di CZP nel latte materno e la dose media giornaliera nel neonato, una stima della dose giornaliera di CZP materno ingerito dal neonato nell’intervallo fra le dosi somministrate.

Su 137 campioni di latte materno analizzati da 17 madri, tutti i campioni avevano concentrazioni minime, meno di 3 volte il limite inferiore di quantificazione e meno dell’1% della dose terapeutica attesa. Un’analisi *post hoc* ha valutato la dose relativa nel neonato (RID) di CZP dal latte materno che è risultata compresa fra lo 0,04% e il 0,30%. La RID è un parametro utile per determinare la sicurezza di un farmaco durante l’allattamento. Gli esperti in materia stimano che una RID inferiore al 10% abbia raramente un impatto sul benessere del neonato.

Nello studio CRADLE gli eventi avversi nei neonati di madri esposte a CZP erano in linea con quelli che si verificano in neonati di età simile non esposti. Gli eventi avversi nelle madri esposte a CZP erano in linea con il noto profilo di sicurezza di CZP.

**Dati relativi agli esiti delle gravidanze**

I dati relativi agli esiti di oltre 500 gravidanze di donne esposte al trattamento con certolizumab pegol con esiti di gravidanza noti sono stati raccolti in maniera prospettica; essi includono più di 400 donne in gravidanza esposte durante il primo trimestre e non indicano un effetto malformativo dovuto a certolizumab pegol. Tuttavia, l’esperienza clinica disponibile è piuttosto limitata, per definire, con ragionevole certezza, che non c’è un aumento del rischio associato alla somministrazione di certolizumab pegol durante la gravidanza. Il farmaco deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se clinicamente necessario.

**Certolizumab pegol nella Ue**

Nella Ue certolizumab pegol, in combinazione con metotrexato (MTX) è indicato nel trattamento di artrite reumatoide moderata-severa in pazienti adulti che rispondano in maniera inadeguata ai farmaci anti-reumatici che modificano la malattia (DMARDs), incluso il MTX.

certolizumab pegol può essere utilizzato in monoterapia nei casi di intolleranza al MTX o quando un trattamento continuativo con MTX sia inappropriato. In combinazione con MTX è indicato anche per il trattamento di AR severa, attiva e progressiva in adulti che non sono stati preventivamente trattati con MTX o altri DMARDs (farmaci antireumatici). certolizumab pegol ha dimostrato di ridurre il grado di progressione radiografica del danno articolare misurato tramite Rx e di migliorare la funzionalità fisica, quando utilizzato in combinazione con MTX.

certolizumab pegol in combinazione con MTX, è anche indicato nel trattamento dell’artrite psoriasica attiva, in pazienti adulti, quando la risposta ad un precedente DMARD è risultata inadeguata. certolizumab pegol può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando il trattamento continuativo con MTX sia inappropriato.

È anche indicato, nella Ue, per il trattamento di pazienti adulti con spondiloartrite assiale (axSpA) grave e attiva:

* Spondiloartrite anchilosante (AS) – adulti con AS grave e attiva con risposta inadeguata o intolleranti ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).
* Spondiloartrite assiale (axSpA) senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante – pazienti adulti con forme severe e attive di axSpA senza evidenza radiografica di AS ma con segni obiettivi di infiammazione come livelli elevati di proteina C-reattiva (CPR) e/o risonanza magnetica (MRI) con risposta inadeguata o intolleranti ai FANS.

**Certolizumab pegol in età fertile, gravidanza e allattamento nella Ue**

Donna in età fertile

L’uso di adeguate misure contraccettive dovrebbe essere preso in considerazione nelle donne in età fertile. Per le donne che stanno per pianificare una gravidanza, può essere presa in considerazione la contraccezione continuativa per 5 mesi dopo l’ultima dose di certolizumab pegol, dato il suo tasso di eliminazione, ma occorre tenere in considerazione anche la necessità della paziente ad essere adeguatamente trattata.

Gravidanza

Sono stati raccolti in maniera prospettica da più di 500 gravidanze di donne esposte al trattamento con certolizumab pegol con esiti di gravidanza noti, che includono più di 400 donne in gravidanza esposte durante il primo trimestre, dati che non indicano un effetto malformativo dovuto a certolizumab pegol. Tuttavia, l’esperienza clinica disponibile è piuttosto limitata, per definire, con ragionevole certezza, che non c’è un aumento del rischio associato alla somministrazione di certolizumab pegol durante la gravidanza.

Studi su animali condotti utilizzando un anticorpo anti-TNFα di ratto, ottenuto in roditori, non hanno rilevato evidenze di riduzione della fertilità o danno per il feto. Comunque, si tratta di dati insufficienti riguardo alla tossicità riproduttiva umana. A causa del suo effetto inibitorio sul TNFα, certolizumab pegol somministrato in corso di gravidanza potrebbe alterare la normale risposta immunitaria nel neonato. certolizumab pegol deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se clinicamente necessario.

Gli studi preclinici suggeriscono un livello basso o trascurabile di trasferimento placentare di un omologo del frammento Fab di certolizumab pegol (senza regione Fc).

In uno studio clinico, 16 donne sono state trattate con certolizumab pegol (200 mg ogni 2 settimane o 400 mg ogni 4 settimane) durante la gravidanza. Le concentrazioni plasmatiche di certolizumab pegol misurate in 14 neonati alla nascita erano al di sotto del Limite di Quantificazione (BLQ – *Below the Limit of Quantification*) in 13 campioni; 1 era 0,042 μg/ml con un rapporto plasmatico neonato/madre di 0,09% alla nascita. Alle settimane 4 e 8, tutte le concentrazioni nei neonati erano al di sotto del Limite di Quantificazione (BLQ). Non è noto il significato clinico dei bassi livelli di certolizumab pegol nei neonati. Si raccomanda di aspettare un minimo di 5 mesi dopo l’ultima somministrazione di certolizumab pegol alla madre durante la gravidanza prima della somministrazione di vaccini vivi o attenuati (es., il vaccino BCG), a meno che il beneficio della vaccinazione superi nettamente il rischio teorico della somministrazione di vaccini vivi o attenuati ai neonati.

Allattamento

In uno studio clinico effettuato su 17 donne in trattamento con certolizumab pegol durante l’allattamento, è stato osservato un minimo trasferimento di certolizumab pegol dal plasma al latte materno. La percentuale della dose materna di certolizumab pegol che raggiunge un neonato in un periodo di 24 ore, è stata stimata da 0,04% a 0,30%. Inoltre, dato che certolizumab pegol è una proteina che si degrada nel tratto gastrointestinale dopo la somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta dovrebbe essere molto bassa in un neonato allattato al seno.

**Profilo di sicurezza di certolizumab pegol nella Ue**

certolizumab pegol è stato studiato in 4.049 pazienti con artrite reumatoide (RA) in studi controllati e in aperto per un periodo massimo di 92 mesi. Le reazioni avverse comunemente riportate (1-10%) in studi clinici con il farmacoe nell’esperienza post-marketing sono stati: infezioni virali (inclusi herpes zoster, papilloma virus, influenza), infezioni batteriche (incluso ascesso), *rash*, cefalee (inclusa emicrania), astenia, leucopenia (incluse neutropenia, linfopenia), alterazioni degli eosinofili, dolore (qualunque sede), piressia, alterazioni sensoriali, ipertensione, prurito (qualunque sede), epatite (incluso aumento degli enzimi epatici), reazioni al sito di iniezione e nausea. Le reazioni avverse gravi comprendono: sepsi, infezioni opportunistiche, tubercolosi, herpes zoster, linfomi, leucemie, tumori solidi, edema angioneurotico, cardiomiopatie (inclusa insufficienza cardiaca), disturbi ischemici delle arterie coronarie, pancitopenia, ipercoagulazione (incluse tromboflebite, embolia polmonare), accidenti cerebrovascolari, vasculite, epatite/epatopatia (inclusa cirrosi) e compromissione renale/nefropatia (inclusa nefrite). Negli studi clinici controllati in RA, il 4,4% dei pazienti ha interrotto la terapia con certolizumab pegol a causa di eventi avversi rispetto al 2,7% con placebo.

È controindicato nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, in presenza di tubercolosi attiva o altre infezioni gravi come sepsi o infezioni opportunistiche, oppure in presenza di insufficienza cardiaca da moderata a grave. Infezioni gravi, tra cui sepsi, tubercolosi e infezioni opportunistiche sono state riportate in pazienti trattati con Certolizumab pegol, alcuni di questi eventi sono stati fatali. I pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo per i per segni e sintomi di infezioni, tra cui tubercolosi, prima, durante e dopo il trattamento con certolizumab pegol. Il trattamento non deve essere iniziato in pazienti con un’infezione attiva clinicamente significativa. Pazienti che sviluppano una nuova infezione mentre sono in trattamento con certolizumab pegol devono essere tenuti sotto stretta osservazione. La somministrazione deve essere interrotta se un paziente sviluppa una nuova grave infezione, fino a quando tale infezione non è sotto controllo. Prima di iniziare la terapia con certolizumab pegol tutti i pazienti devono essere valutati per la tubercolosi, sia attiva che inattiva (latente). Qualora sia diagnosticata tubercolosi attiva prima o durante il trattamento, la terapia con certolizumab pegol non deve essere iniziata o deve essere sospesa. Qualora sia diagnosticata tubercolosi latente, prima di iniziare il trattamento con certolizumab pegol deve essere iniziata un’appropriata terapia antitubercolare, nel rispetto delle linee guida locali. Ai pazienti deve essere raccomandato di ricorrere al consiglio del medico se durante o dopo il trattamento con certolizumab pegol si verificano segni/sintomi (es. tosse persistente, cachessia/calo ponderale, febbre di grado lieve, svogliatezza) indicativi di infezione tubercolare.

La riattivazione dell’epatite B (HBV) è stata osservata durante il trattamento con un’antagonista del TNF, incluso certolizumab pegol, in pazienti che sono portatori cronici di questo virus (cioè, positivi all’antigene di superficie). Alcuni casi hanno avuto esito fatale. I pazienti devono essere valutati per l’infezione da HBV prima di iniziare il trattamento con certolizumab pegol. In pazienti che sviluppano la riattivazione del virus dell’epatite B, il trattamento con certolizumab pegol deve essere interrotto e deve essere iniziata un’efficace terapia antivirale con appropriato trattamento di supporto.

Gli antagonisti del TNF compreso certolizumab pegol, possono aumentare il rischio di nuova insorgenza o esacerbazione di sintomi clinici e/o evidenze radiografiche di malattia demielinante; di formazione di autoanticorpi e non comune di sviluppo di una sindrome simile a lupus; di reazioni di ipersensibilità severa. Se un paziente sviluppa una qualsiasi di queste reazioni avverse, certolizumab pegol deve essere sospeso e sarà identificata una terapia più adatta.

In base alle conoscenze attuali, non si può escludere un possibile rischio di sviluppo di linfomi, leucemia o altre malattie maligne nei pazienti trattati con un antagonista del TNF. Nei pazienti trattati con certolizumab pegol sono stati riportati rari casi di disturbi neurologici, inclusi disturbi del sequestro, neurite e neuropatia periferica.

Le reazioni avverse del sistema ematologico, incluse quelle di citopenia significativa medica, sono state raramente riportate con certolizumab pegol. Si consiglia a tutti i pazienti di richiedere immediata assistenza medica se sviluppano segni e sintomi suggestivi di discrasia o infezioni del sangue (ad esempio, febbre persistente, lividi, sanguinamento, pallore) durante il trattamento con certolizumab pegol. Bisogna considerare la sospensione della terapia in pazienti con anomalie ematologiche significative confermate.

L’utilizzo di certolizumab pegol in associazione con anakinra o abatacept non è raccomandato a causa della natura degli eventi avversi osservati con la combinazione con un altro antagonista. Poiché non sono disponibili dati sulla risposta alle vaccinazioni con vaccini vivi in pazienti trattati con certolizumab pegol, questi devono essere somministrati contemporaneamente al farmaco. L’emivita di 14 giorni di certolizumab pegol deve essere tenuta in considerazione se si pianifica una procedura chirurgica. Un paziente che necessiti di un intervento chirurgico mentre è in trattamento deve essere monitorato attentamente per quanto riguarda le infezioni e devono essere intraprese azioni adeguate.

certolizumab pegol è stato valutato in 325 pazienti con Spondiloartrite Assiale (axSpA) attiva in uno studio clinico controllato verso placebo della durata massima di 30 mesi e in 409 pazienti con Artrite Psoriasica (PsA) in uno studio clinico controllato verso placebo della durata massima di 30 mesi. Il profilo di sicurezza nei pazienti con axSpA e PsA trattati con certolizumab pegol è risultato sovrapponibile rispetto a quello dei pazienti con AR e rispetto alla precedente esperienza con il farmaco.

Per maggiori informazioni consultare il riassunto delle caratteristiche di prodotto sul sito: [www.ucb.com](http://www.ucb.com)

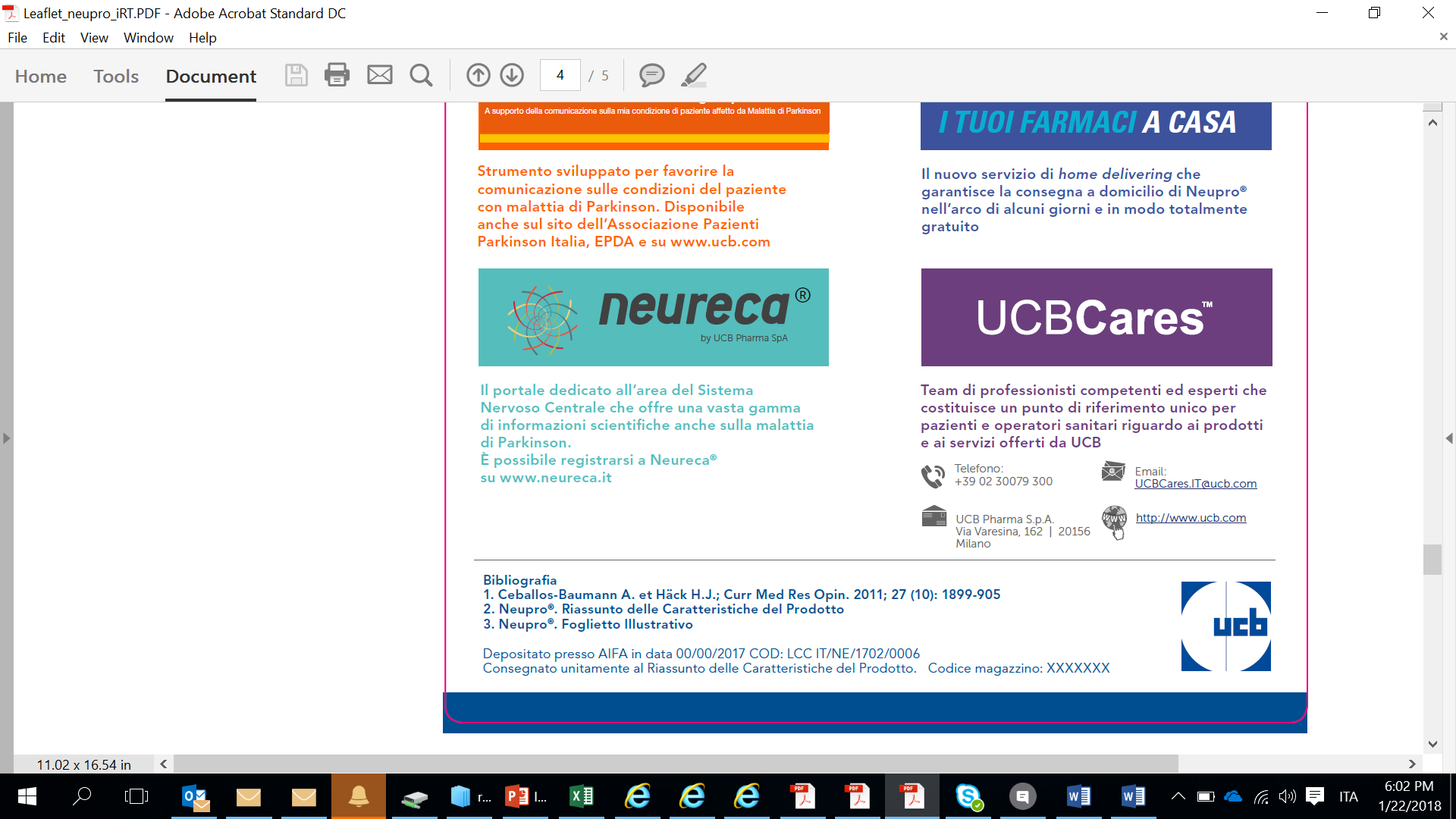
**UCB**

UCB, Bruxelles, Belgio (www.ucb.com) è una società biofarmaceutica globale focalizzata sulla ricerca e lo sviluppo di farmaci e soluzioni innovativi per trasformare la vita delle persone affette da malattie gravi del sistema immunitario o del sistema nervoso centrale. Con più di 7.500 dipendenti in circa 40 Paesi, nel 2016 la società ha generato ricavi per 4.2 miliardi di euro. UCB è quotata alla borsa Euronext di Bruxelles (simbolo: UCB). Seguiteci su Twitter: @UCB\_news

***Dichiarazioni previsionali - UCB***

*Questo comunicato stampa contiene dichiarazioni previsionali basate su piani, stime e convinzioni attuali del management. Tutte le dichiarazioni, escluse quelle di fatti storici, potrebbero essere considerate dichiarazioni previsionali, comprese le previsioni di ricavi, margini operativi, spese in conto capitale, in denaro, altre informazioni finanziarie, risultati giuridici, politici, regolamentari o clinici e di altro tipo, stime e risultati attesi. Per loro natura, tali dichiarazioni previsionali non sono garanzia di performance future e sono soggette a rischi, incertezze e ipotesi che potrebbero portare i risultati effettivi a differire da quelli che possono essere impliciti in tali dichiarazioni previsionali contenute in questo comunicato stampa. Importanti fattori che potrebbero causare tali differenze comprendono: cambiamenti delle generali condizioni economiche, commerciali e concorrenziali, incapacità di ottenere le necessarie approvazioni di legge o di ottenerle a condizioni accettabili, costi associati a ricerca e sviluppo, cambiamenti nelle prospettive per i prodotti nella pipeline o in fase di sviluppo da parte di UCB, effetti di future decisioni giudiziarie o indagini governative, azioni di responsabilità intentate per danni causati dai prodotti, difficoltà nella protezione dei brevetti per i prodotti o i prodotti candidati, modifiche di leggi o regolamenti, fluttuazioni dei tassi di cambio, variazioni o incertezze nella legislazione fiscale o nella somministrazione di tali leggi e assunzione e mantenimento dei dipendenti. UCB fornisce queste informazioni a decorrere dalla data di questo comunicato stampa e declina espressamente qualsiasi obbligo di aggiornare le informazioni contenute in questo comunicato stampa, sia per confermare i risultati effettivi sia per segnalare una modifica nelle sue aspettative. Non vi è alcuna garanzia che i nuovi prodotti candidati nella pipeline si qualifichino per l’approvazione del prodotto o che le nuove indicazioni per prodotti esistenti vengano sviluppate e approvate. I prodotti o i potenziali prodotti che sono oggetto di accordi di partnership, joint venture o partnership. Inoltre, UCB o altri potrebbero scoprire problematiche di sicurezza, effetti collaterali o problemi riguardanti la fase produttiva dei suoi prodotti successivamente alla commercializzazione. Inoltre, le vendite potrebbero essere influenzate da provvedimenti internazionali e locali atte al contenimento dei costi per la gestione delle cure e l’assistenza sanitaria e dalle politiche di rimborso, così come dalla legislazione relativa ai prezzi e al rimborso nel settore biofarmaceutico.*

**Per ulteriori informazioni:**



**Value Relations** - tel. 02.2042491

Maria Luisa Paleari - [ml.paleari@vrelations.it](mailto:ml.paleari@vrelations.it) - 331 6718518

Alessio Pappagallo - [a.pappagallo@vrelations.it](mailto:a.pappagallo@vrelations.it) - 339 5897483

**Bibliografia:**

1 Mariette X, Förger F, Abraham B, et al. Lack of Placental Transfer of certolizumab pegol During Pregnancy: Results from CRIB, a Prospective, Postmarketing, Multicenter, Pharmacokinetic Study. Ann Rheum Dis. 2017; 0:1–6. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212196.

2 Clowse ME, Förger F, Hawng C, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. Ann Rheum Dis.

2017; 76:1890–1896.

3 Förger F. Treatment with biologics during pregnancy in patients with rheumatic diseases. Rheumatologia. 2017;55(2):57–58.

4 Gerosa M, Schioppo T, Meroni PL. Challenges and treatment options for rheumatoid arthritis during pregnancy. Expert Opin Pharmacother. 2016;17(11):1539–47.

5 Brouwer J, Laven JS, Hazes JM, Dolhain RJ. Miscarriages in Female Rheumatoid Arthritis Patients: Associations With Serologic Findings, Disease Activity, and Antirheumatic Drug Treatment. Arthritis Rheumatol. 2015;67(7):1738–43.

6 Bharti B, Lee SJ, Linday SP, et al. Disease severity and pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: results from the Organization of Teratology Information Specialists autoimmune diseases in pregnancy project. J Rheumatol. 2015; 42:1376–1382.

7 Bröms G, Granath F, Linder M, Stephansson O, Elmberg M, Kieler H. Birth outcomes in women with inflammatory bowel disease: effects of disease activity and drug exposure. Inflamm Bowel Dis. 2014; 20:1091-8.

8 de Man YA, Hazes JM, van der Heide H, et al. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. Arthritis Rheum. 2009; 60:3196-206.

9 Jakobsson GL, Stephansson O, Askling J, Jacobsson LT. Pregnancy outcomes in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide register study. Ann Rheum Dis. 2016; 75:1838-42.

10 Mahadevan U, Sandborn WJ, Li DK, Hakimian S, Kane S, Corley DA. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. Gastroenterology. 2007; 133:1106-12.

11 Nørgaard M, Larsson H, Pedersen L, et al. Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study. J Intern Med. 2010; 268:329-37.

12 Mouyis MA, Thornton CC, Williams D, Giles IP. Pregnancy Outcomes in Patients with Psoriatic Arthritis. J Rheumatol. 2017; 44:128-129.

13 Jethwa H, Lam S, Giles I. O26. Does Inflammatory Arthritis Really Improve During Pregnancy? A Systematic Review and Meta-Analysis. Rheumatology. 2014;53(1): i40-i40.

14 Polachek A, Li S, Polachek IS, et al. Psoriatic arthritis disease activity during pregnancy and the first-year postpartum. Semin Arthritis Rheum. 2017; 46:740-745.

15 de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. Arthritis Rheum. 2008;59(9):1241-1248.

16 Pedersen N, Bortoli A, Duricova D, et al. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO‐EpiCom Study of 209 pregnant women. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 38:501-512.