



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Commissione Regionale Farmaco

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

Documento relativo a:

USTEKINUMAB

Giugno 2010

Ustekinumab

Indicazioni registrate

Ustekinumab è stato autorizzato con procedura centralizzata EMA (gennaio 2009) ed è in commercio in Italia dal febbraio 2010 con la seguente indicazione: “trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non hanno risposto, o che presentano controindicazioni o che sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, incluse ciclosporina, metotrexato e PUVA”.

La posologia raccomandata è di 45 mg s.c. (90 mg s.c con peso corporeo > 100 kg), da somministrare alla settimana 0 e 4 e successivamente ogni 12 settimane¹.

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Come riportato nelle Linee Terapeutiche elaborate dal Gruppo di lavoro multidisciplinare in dermatologia della RER² “i farmaci di scelta per il trattamento della psoriasi a placche in caso di mancata risposta al trattamento topico o con UV sono: metotrexate, acitretina, ciclosporina e PUVA terapia, con la raccomandazione di utilizzare il metotrexate come terapia sistemica di prima linea quando possibile. La scelta tra i trattamenti disponibili dipenderà dall’età, dal sesso, dalle eventuali patologie associate e dall’anamnesi farmacologica del singolo paziente.

Il trattamento con farmaci anti TNF alfa (etanercept, infliximab e adalimumab) dovrebbe essere considerato quando le seguenti condizioni siano soddisfatte:

- presenza di PASI >10 o BSA >10% oppure BSA<10% o PASI<10 e Skindex-29 composite index >20 associato a lesioni al viso o palmari/plantari, ungueali o genitali;
- mancata risposta, intolleranza o controindicazione a MTX;
- mancata risposta, intolleranza o controindicazione a ciclosporina;
- mancata risposta, intolleranza o controindicazione a PUVA terapia.

Il gruppo di lavoro inoltre invita a considerare, quando possibile, l’impiego della acitretina prima di candidare il paziente ad iniziare un trattamento con anti TNF alfa.

Meccanismo d’azione

Ustekinumab è un anticorpo monoclonale IgG1κ interamente umano che lega con elevata affinità e specificità la subunità proteica p40 delle citochine umane IL-12 e IL-23, inibendone l’attività ed impedendo il legame di queste citochine con la rispettiva proteina recettoriale IL-12Rβ1 espressa sulla superficie di cellule immunitarie.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

I due RCT registrativi di fase III^{3,4}, in doppio cieco, controllati verso placebo (PHOENIX 1 e PHOENIX 2) hanno arruolato in totale 1.996 pazienti adulti affetti da psoriasi a placche di grado da moderato a severo, che erano candidati alla fototerapia o alla terapia sistemica.

In entrambi gli studi clinici, i pazienti arruolati presentavano un punteggio del Psoriasis Area and Severity Index (PASI) compreso tra 19,4 e 20,5 un’area psoriasica della superficie corporea (Body Surface Area, BSA) > 25 % e un punteggio dell’indice dermatologico della qualità di vita (Dermatology Life Quality Index, DLQI) compreso tra 11,1 e 12,6. Circa un terzo (PHOENIX 1) ed un quarto (PHOENIX 2) dei pazienti presentava artrite psoriasica (PsA).

Si tratta di studi dal disegno piuttosto complesso che comprendono tre fasi successive; in entrambi l’endpoint primario è la proporzione di pazienti che ottengono un miglioramento del PASI di almeno il 75% rispetto al basale (PASI₇₅) alla settimana 12 ovvero a breve termine.

Lo studio PHOENIX 1 è un RCT di 766 pazienti, due terzi dei quali erano uomini, affetti da psoriasi da circa 20 anni. Oltre il 90% dei pazienti arruolati era già stato trattato con farmaci topici ed oltre il 50% con farmaci convenzionali (psoraleni + UVA, MTX, ciclosporina, acitretina) e oltre il 50% con farmaci biologici (etanercept, alefacept, efalizumab, infliximab o adalimumab); lo studio è diviso in tre fasi: nella prima fase (settimane 0 - 12) due dosaggi del farmaco attivo vengono confrontati col placebo; nella seconda fase (settimane 12 - 40) i pazienti del gruppo placebo vengono randomizzati a ustekinumab; nella terza fase (settimane 40 - 76) viene valutata la durata dell’effetto farmacologico alla sospensione attraverso un complesso sistema di randomizzazione fra il trattamento attivo ed il placebo.

Prima fase: I pazienti sono stati randomizzati a ricevere ustekinumab alla dose di 45 mg (255 pz) o alla dose di 90 mg (256 pz) alle settimane 0 e 4, poi ogni 12 settimane oppure placebo (255 pz) alle settimane 0 e 4.

Seconda fase: i pazienti randomizzati al placebo sono nuovamente randomizzati, questa volta al trattamento con ustekinumab (45 mg o 90 mg) ogni 12 settimane. Alla settimana 28 è prevista una rivalutazione dei pazienti: in caso di PASI < 50 i pazienti devono abbandonare lo studio; ai pazienti con PASI compreso tra 50 e 75 viene aumentata la frequenza delle somministrazioni (ogni 8 settimane) ed i pazienti con PASI \geq 75 continuano ad assumere la terapia ogni 12 settimane.

Terza fase: alla 40° settimana i pazienti originariamente randomizzati alla terapia con ustekinumab, che avevano raggiunto un PASI 75 durante le settimane 28 – 40 (risposta a lungo termine), sono stati nuovamente randomizzati e assegnati a ustekinumab, somministrato ogni 12 settimane o al placebo (vale a dire, sospensione della terapia) mentre quelli originariamente trattati col placebo sono stati randomizzati al trattamento attivo (45 e 90 mg). Qualora i pazienti assegnati al placebo avessero presentato una perdita di almeno il 50% del miglioramento del PASI ottenuto alla settimana 40 potevano ricominciare la somministrazione di ustekinumab con lo schema posologico originale.

Alla settimana 12, l'endpoint primario è stato raggiunto da un numero maggiore di pazienti trattati con ustekinumab 45 mg o 90 mg rispetto ai pazienti assegnati al placebo e tale differenza è statisticamente significativa (rispettivamente 67,1% (171/255pz) e 66,4% (170/256 pz) vs 3,1% (8/255 pz); $p < 0,0001$). L'efficacia si mantiene nel tempo ed è possibile osservare che il massimo dell'effetto si raggiunge dopo 12 settimane. Alla settimana 40, la percentuale di pazienti che ha mantenuto il PASI₇₅ è risultata maggiore per quelli che hanno continuato la terapia rispetto a quelli che l'hanno sospesa ($p < 0,0001$). Alla sospensione si ha infatti un progressivo calo di effetto che si accentua a partire dalla 52° settimana (12 settimane dopo la sospensione del trattamento); tale dato però è stato calcolato sulla metà dei pazienti ed è rappresentato solo graficamente. Inoltre gli intervalli di confidenza del miglioramento del PASI₇₅ per i pazienti che hanno sospeso la terapia sono molto ampi ad indicare una marcata variabilità del dato. Infine non sono stati riportati i risultati relativi ai 187 pazienti con risposta parziale che alla settimana 28 hanno intensificato la frequenza della dose da ogni 12 ad ogni 8 settimane.

Lo studio PHOENIX 2 ha arruolato 1230 pazienti affetti da psoriasi da circa 20 anni, due terzi dei quali erano uomini, oltre il 50% era stato già trattato con farmaci convenzionali (psoraleni + UVA, MTX, ciclosporina, acitretina) e circa il 38% con farmaci biologici (etanercept, alefacept, efalizumab, infliximab o adalimumab).

Anche in questo caso lo studio prevedeva una fase di confronto verso placebo (settimane 0 – 12) e una fase di crossover da placebo a ustekinumab (questa volta più breve: settimane da 12 – 28); la terza fase prevedeva la possibilità di somministrare ustekinumab ogni 8 settimane o ogni 12 settimane a seconda della risposta clinica (settimane da 28 – 52).

Inizialmente i pazienti sono stati randomizzati a ricevere ustekinumab alla dose di 45 mg (409 pz) o alla dose di 90 mg (411 pz) alle settimane 0 e 4, poi ogni 12 settimane oppure placebo (410 pz) alle settimane 0 e 4. Nella seconda fase i pazienti del gruppo placebo sono passati al trattamento con ustekinumab (45 mg o 90 mg) alle settimane 12 e 16, poi ogni 12 settimane. Alla settimana 28, i pazienti con una risposta parziale (PASI tra 50 e 75) sono stati randomizzati a ricevere ustekinumab ogni 8 oppure ogni 12 settimane, mentre i pazienti con PASI 75 hanno continuato ad assumere ustekinumab ogni 12 settimane e i pazienti con PASI < 50 sono stati eliminati dallo studio. Tutti i pazienti sono stati seguiti per un totale di 52 settimane.

Alla settimana 12, l'endpoint primario è stato raggiunto da un numero maggiore di pazienti trattati con ustekinumab 45 mg o 90 mg rispetto ai pazienti assegnati al placebo e tale differenza è statisticamente significativa (rispettivamente 66,7% (273/409pz) e 75,7% (311/411pz) vs 3,7% (15/410pz); $p < 0,0001$).

I pazienti con risposta parziale alla settimana 28, se confrontati con i pazienti che hanno ottenuto PASI >75, hanno un peso corporeo maggiore (96,2 kg vs 88,8 kg), hanno risposto in misura minore alle precedenti terapie a base di almeno un farmaco biologico (21,5% vs 12,1%) ed hanno una più alta incidenza di artrite psoriasica (34,8% vs 22,2%).

Considerando il dosaggio 90 mg, la somministrazione ogni 8 settimane si è rivelata più efficace rispetto alla somministrazione ogni 12 settimane sia in termini di numero di visite necessarie a verificare il raggiungimento del PASI₇₅ (2,63 visite vs 1,58; $p=0,014$) sia in termini di percentuale di pazienti con PASI₇₅ alla settimana 52 (68,8% vs 33,3% ; $p= 0,004$). Tale risultato non è stato tradotto nella pratica clinica e la posologia raccomandata è di 45 mg alle settimane 0 e 4, poi ogni 12 settimane. Considerando invece i pazienti che hanno assunto la dose di 45 mg, l'analisi dei medesimi esiti non evidenzia alcuna differenza. C'è inoltre da osservare che il numero di pazienti con PASI fra 50 e 75 sottoposti a tale valutazione sono in realtà un numero molto limitato.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Recentemente è stato pubblicato lo studio ACCEPT⁵, un RCT di confronto verso etanercept in cui sono stati arruolati 903 pazienti adulti affetti da psoriasi a placche di grado da moderato a severo con caratteristiche sovrapponibili ai pazienti arruolati negli studi PHOENIX 1 e 2. Circa due terzi dei pazienti arruolati erano uomini, con età media di 45 anni, affetti da psoriasi da circa 19 anni, BSA media intorno al 20% e PASI medio di circa 20; oltre il 50% era stato già trattato con farmaci convenzionali (PUVA, MTX, ciclosporina) e circa il 12% con farmaci biologici (alefacept, efalizumab, infliximab o adalimumab).

Lo studio è in tre fasi: la prima fase di confronto fra ustekinumab ed etanercept (settimane 0 – 12); la seconda fase di interruzione del trattamento in entrambi i bracci (settimane 12 – 16) e la terza fase in cui tutti i pazienti assumono ustekinumab 45 o 90 mg (settimane 16 – 44). Il follow-up è a 64 settimane.

L'endpoint primario è la frequenza di pazienti che ottengono un PASI₇₅ rispetto al basale alla settimana 12.

Nella prima fase i pazienti inclusi sono stati randomizzati in rapporto 3:5:5 a ricevere ustekinumab 45 mg (209 pz) o 90 mg (347 pz) (alle settimane 0,4) oppure etanercept ad alte dosi ovvero 50 mg/2 volte alla settimana per 12 settimane (347 pz).

Dopo la valutazione della 12^o settimana, ai 295 pazienti trattati con etanercept che non hanno ottenuto una risposta soddisfacente alla terapia (PGA score ≥ 3) vengono somministrati 90 mg di ustekinumab alle settimane 16 e 20; anche i pazienti dei gruppi ustekinumab (45 e 90 mg) che non hanno ottenuto una risposta soddisfacente (170 pz con 45 mg e 270 pz con 90 mg) vengono trattati con un'ulteriore dose di ustekinumab (rispettivamente di 45 e 90 mg) alla settimana 16. Il trattamento è stato invece interrotto alla settimana 12 nei pazienti con psoriasi giudicata scomparsa, minima o lieve (PGA score ≤ 2); per questi pazienti era prevista una ripresa del trattamento con ustekinumab in caso di ricomparsa di psoriasi moderata, marcata o severa.

I risultati dello studio hanno dimostrato la superiorità di ustekinumab rispetto ad etanercept; infatti l'endpoint primario alla 12^o settimana è stato raggiunto nel 67,5% (141/209 pz) nel gruppo ustekinumab 45 mg, nel 73,8% (256/347 pz) nel gruppo ustekinumab 90 mg e nel 56,8% (197/347 pz) nel gruppo etanercept (rispettivamente $p=0,01$ e $p < 0,001$). La ricomparsa della sintomatologia dopo sospensione nei responders si è verificata in un tempo mediano di 14 settimane nei trattati con ustekinumab 45 mg, dopo 18 settimane nei trattati con 90 mg e di 7 settimane nei trattati con etanercept.

Costo

Il prezzo ex-factory di una fiala di ustekinumab 45 mg sc (unico dosaggio in commercio) è di 2.842,88 €, pertanto il costo annuo per trattare un paziente di 70 kg si aggira intorno a 14.214,4 € (primo anno) e di 12.224 € (anni successivi). Il costo annuale della terapia con infliximab 100 mg ev ogni 8 settimane è di circa 12.200 €, con adalimumab 40 mg sc ogni 2 settimane di circa 12.200 € e con etanercept alla dose di 50 mg/settimana sc è di circa 12.500 € (tale spesa può aumentare quando è necessario ricorrere al dosaggio di 50 mg x 2).

Sicurezza

Da un'analisi degli studi registrativi di fase II e III descritti nell'EPAR dell'EMA⁶ sono riportati i risultati sulla sicurezza di ustekinumab (45 o 90 mg) relativi a 2.266 pazienti adulti affetti da psoriasi a placche, di cui 1.970 trattati per almeno 6 mesi, 1.285 per almeno un anno e 373 per almeno 18 mesi. Nelle prime 12 settimane, se si analizzano i soli studi di fase III (PHOENIX 1 e 2) l'incidenza di eventi avversi è sovrapponibile nei tre gruppi di trattamento, mentre un'analisi degli studi di fase II evidenzia una maggiore frequenza di eventi avversi gravi nei trattati con ustekinumab (3,6% vs 1,5%). I confronti oltre la 12^o settimana sono difficoltosi per la mancanza del gruppo placebo.

Se si analizzano gli studi nella loro intera durata mediamente la percentuale di sospensione dell'ustekinumab è stata di circa il 3% senza differenze fra le due dosi impiegate.

Complessivamente oltre il 50% dei pazienti arruolati ha mostrato almeno un evento avverso: gli eventi avversi registrati con una frequenza superiore al 9% sono stati infezioni e infestazioni (circa 26%), mal di testa e vertigini (9,6%), disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo quali artralgia, mal di schiena e mialgia (9,4%), disturbi generali e reazioni al sito di iniezione (9,1%). È stato inoltre descritto nel 4% dei pazienti trattati lo sviluppo di anticorpi anti-ustekinumab.

Gli eventi avversi gravi più frequenti sono infezioni ed eventi cardiovascolari (decesso, IMA o ictus), che si sono verificati rispettivamente nell'1% e nello 0,4% dei casi. Nello studio PHOENIX 1 con la dose più alta (90 mg) si sono verificati un caso di infezione grave ed un decesso improvviso correlato a cardiomiopatia,

avvenuto 5 giorni dopo la somministrazione della 2° dose di ustekinumab. Nello studio PHOENIX 2 due pazienti sono deceduti entro la settimana 52, probabilmente per cause non dovute al farmaco.

Nello studio di confronto con etanercept, nelle prime 12 settimane la frequenza di pazienti con almeno un evento avverso è stata simile nei tre gruppi di trattamento (70% etanercept, 66% ustekinumab 45 mg e 69,2% 90 mg), così come la frequenza di pazienti che ha abbandonato lo studio a causa di eventi avversi (rispettivamente 2,3%, 1,9% e 1,2%). La percentuale di pazienti con reazione al sito di iniezione è maggiore per etanercept che per ustekinumab (rispettivamente 24,8% , 4,3% e 3,7%). Anche l'incidenza di infezioni è stata simile nei tre gruppi di trattamento (rispettivamente 29,1%, 30,6% e 29,7%).

Conclusioni

Nella psoriasi cronica a placche il trattamento con ustekinumab, al pari di infliximab, etanercept e adalimumab, può essere considerato quando tutte le seguenti condizioni siano soddisfatte:

- la psoriasi a placche è di grado da moderato a severo;
- si osserva una mancata risposta, intolleranza o controindicazione a metotrexate, a ciclosporina e a PUVA terapia.

Non ci sono attualmente criteri forti per guidare la scelta fra i tre anti TNF disponibili e fra questi e l'ustekinumab.

Ustekinumab attualmente non può essere utilizzato nell'artropatia psoriasica.

Date le caratteristiche del farmaco che ne consentono una somministrazione ogni 12 settimane e in considerazione dei possibili rischi (in particolare di tipo infettivo) legati alla sua somministrazione, la CRF raccomanda che vengano effettuati attenti monitoraggi dell'insorgenza di infezioni o di altri eventi avversi fra una somministrazione e l'altra del farmaco anche informando adeguatamente il paziente ed il suo medico di medicina generale.

Occorre inoltre prendere in considerazione l'interruzione del trattamento nei pazienti che non hanno mostrato una risposta sufficiente (PASI < 50) ad un trattamento di 28 settimane.

Bibliografia

1. Stelara. Riassunto delle caratteristiche del prodotto (aprile 2010)
2. Gruppo di lavoro multidisciplinare in dermatologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n. 1. *Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna*, ottobre 2009
3. Leonardi CL et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371: 1665 – 74
4. Papp KA et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675–84
5. Griffiths CEM et al. Comparison of Ustekinumab and Etanercept for Moderate-to-Severe Psoriasis. *NEJM* 2010;362:118-28
6. Stelara. EPAR rev. 3 (15/04/2010) (disponibile al sito <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/stelara/stelara.htm>)

Documento approvato nella seduta della CRF del 17 giugno 2010