

EFFICACIA E SICUREZZA DI USTEKINUMAB NELLA MALATTIA DI CROHN

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

Approvato nel 2009 per il trattamento della psoriasi a placche, a settembre 2016, ustekinumab ha ricevuto l'approvazione dalla FDA per l'impiego nella malattia di Crohn (MC) da moderata a grave, in cui la terapia convenzionale o con un antagonista del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), non sia più efficace, risulti non tollerata o controindicata [1]. Quest'ultima approvazione è arrivata dopo tre studi clinici di fase III, condotti su un totale di 1400 pazienti affetti da MC e conclusi con successo, i cui risultati sono stati pubblicati sul New England Journal of Medicine nel 2016 [2]. Noto con il nome commerciale di Stelara, ustekinumab è il primo anticorpo monoclonale che ha come bersaglio le interleuchine (IL)-12 e IL-23, citochine il cui ruolo chiave è ormai riconosciuto nelle risposte infiammatorie e immunitarie che si verificano in corso di MC [3].

MECCANISMO D'AZIONE

Ustekinumab è un anticorpo monoclonale IgG1k interamente umano che si lega specificamente alla subunità proteica p40 condivisa dalle citochine IL-12 e IL-23 [4]. Le citochine IL-12 e IL-23, secrete da cellule presentanti l'antigene (APC) attivate, partecipano alle funzioni infiammatorie e immunomediate tra cui l'attivazione di cellule *natural killer*, la differenziazione delle cellule T-CD4 nel fenotipo T-helper 1 (Th1) e l'induzione del pathway T-helper 17 (Th17) [5]. Il legame di ustekinumab alla subunità p40 impedisce a IL-12 e IL-23 di interagire con i complessi del recettore IL-12R β 1 posto sulla superficie di cellule immunitarie quali *natural killer* e linfociti T, inibendo così il segnale pro-infiammatorio mediato dalle suddette citochine. Ne consegue una ridotta attivazione delle cellule immunitarie con conseguente modulazione della risposta infiammatoria [6]. In vitro, ustekinumab si è dimostrato capace di neutralizzare le risposte mediate da IL-12, inclusa la fosforilazione intracellulare di STAT4 e la produzione di IFN- γ . Allo stesso modo, si è rivelato capace di inibire le risposte mediate da IL-23, tra cui la fosforilazione di STAT3 e la produzione di IL-17A, IL-17F e IL-22 [7]. Collettivamente, questi dati dimostrano che bloccando il legame di IL-12 e IL-23 con il recettore IL-12R β 1, ustekinumab può neutralizzare efficacemente la segnalazione, l'attivazione e la produzione di citochine IL-12- e IL-23-mediate [8]. *È importante notare che mentre ustekinumab neutralizza efficacemente le risposte funzionali mediate da IL-12 e IL-23, non influenza le risposte immunitarie stimulate attraverso altre citochine o differenti pathways cellulari [9].*

EFFICACIA TERAPEUTICA

L'efficacia di ustekinumab nel trattamento della MC da moderatamente a gravemente attiva è stata valutata in tre studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo e di fase III in pazienti che avevano precedentemente fallito o erano intolleranti alle terapie convenzionali [2], nello specifico nello studio UNITI-1 i pazienti (741) avevano sperimentato almeno un antagonista del TNF- α , mentre nello studio UNITI-2 i pazienti (628) erano naïve agli anti TNF- α . I pazienti che avevano completato gli studi UNITI-1 o -2 potevano, alla settimana 8, passare alla fase di mantenimento (*trial* IM-UNITI; n = 397), rappresentato da una successiva terapia della durata di 44 settimane [2]. Le caratteristiche di base erano simili in tutti i tre bracci di trattamento, compresi età (media 37-40 anni), durata della malattia (media di 9-13 anni), punteggi CDAI (*Crohn disease activity index*, media 302-328) e peso corporeo (media 70- 74 kg) [2]. Questi studi di fase III facevano seguito ad uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase IIb, in cui gli effetti benefici di ustekinumab erano stati osservati in pazienti con MC refrattaria agli antagonisti del TNF- α , con risultati che suggerivano una dose ottimale di ustekinumab di 6 mg/kg [10]. Al termine della fase di induzione, la remissione clinica raggiunta con l'ustekinumab era significativamente maggiore rispetto al placebo (20% vs 7% nell'UNITI-1 e 40% vs 20% nell'UNITI-2, rispettivamente) e tale risultato veniva osservato anche nella successiva fase di mantenimento (53% vs 35%, IM-UNITI) [2].

Alla luce di questi promettenti dati, ustekinumab è stato approvato per la MC con uno schema che prevede inizialmente la somministrazione per via endovenosa, ad un dosaggio di 6 mg/Kg, cui fanno seguito le somministrazioni sottocute, ogni 2-3 mesi a seconda dei casi, nell'ambito di una terapia di mantenimento [1]. In uno studio canadese condotto su 38 pazienti con MC severa e refrattaria agli antagonisti del TNF- α , è stata osservata una risposta clinica a ustekinumab nel 73,7% dei soggetti, e a 12 mesi di follow-up, l'88% dei pazienti che avevano superato con successo la fase di induzione, manteneva la risposta ottenuta [11]. In Francia, sono stati raccolti retrospettivamente i dati relativi a 122 pazienti affetti da MC e trattati con ustekinumab nel periodo compreso tra marzo 2011 e dicembre 2014, l'outcome primario era il beneficio clinico, in termini di riduzione dei sintomi e dei marcatori biochimici di MC e svezzamento completo da steroidi, senza chirurgia o terapie immunosoppressive, e veniva osservato nel 65% dei pazienti trattati [12]. Di recente, è stato condotto uno studio di coorte multicentrico su 167 pazienti con MC, con precedenti *failure* agli antagonisti del TNF- α , trattati con ustekinumab tra il 2011 e il 2016, dimostrando a 3 mesi, la remissione clinica nel 15% dei pazienti, a 6 mesi nel 25,2% e a 12 mesi nel 27,9% dei pazienti, mentre la risposta endoscopica o radiografica è stata dimostrata nel 54,5% a 6 mesi e nel 55,8% dei pazienti a 12 mesi [13]. Sempre nel 2017 sono stati pubblicati i dati di una esperienza *real life* condotta su 104 pazienti con MC trattati con ustekinumab come terapia di mantenimento. Di loro, il 64% conservava la risposta ottenuta, come evidenziato dalle indagini endoscopiche e radiologiche, mentre il 33% perdeva la risposta dopo un tempo medio di 47 settimane e l'8% necessitava di un intervento chirurgico [14]. Pertanto, *oltre ai risultati determinanti, ottenuti attraverso studi clinici randomizzati controllati, i primi dati real life sembrano*

Dott.ssa Tiziana Larussa

confermare che ustekinumab si può ritenere una valida opzione di trattamento per il raggiungimento ed il mantenimento a lungo termine della risposta clinica, endoscopica e radiografica, in pazienti con MC di grado moderato-grave.

SICUREZZA

Dati a lungo termine su ustekinumab (fino a 5 anni) sono finora disponibili per la psoriasi. Ad oggi, non è stata osservata una tossicità dose-dipendente, né una tossicità cumulativa legata a prolungata esposizione al farmaco; i tassi di eventi avversi riportati sono generalmente sovrapponibili a quelli osservati per altri farmaci biologici in commercio (ad esempio, infezioni opportunistiche, febbre, reazioni legate all'infusione tipo rush cutanei). Non è stata osservata tossicità correlata alla dose o cumulativa con l'aumento della durata dell'esposizione a ustekinumab ed i tassi di eventi avversi riportati sono generalmente sovrapponibili a quelli osservati per altri farmaci biologici attualmente in commercio [15]. Nel *setting* della MC, seppur con i limiti del ridotto tempo di osservazione, il profilo di sicurezza del farmaco si è finora delineato vantaggioso, con bassi tassi di infezione (ed in particolare senza casi di riattivazione di tubercolosi) e assenza di segnalazione di neoplasie; inoltre, anche lo sviluppo dell'immunogenicità a seguito di esposizione al farmaco sembra essere raro [16]. **Gli eventi avversi registrati con maggiore frequenza nei trial di fase III sono stati: nasofaringite (4-6%), artralgie (7%), febbre (6%) e nausea (5%). Il totale delle infezioni verificatesi era intorno al 25%, tuttavia solo in meno del 3% si è trattato di infezioni serie, tra cui un episodio di meningite sostenuta da *Listeria* [2].**

Recente è la segnalazione spagnola di una gravidanza, condotta a termine, in una donna di 37 anni durante trattamento con ustekinumab per MC. La paziente, in accordo con il team medico e ostetrico, ha deciso di continuare il farmaco durante l'intera gestazione: il risultato è stato una gravidanza non complicata con un neonato sano, nato a termine, ed il mantenimento della remissione clinica e endoscopica della MC sia durante che dopo la gravidanza [17].

Uno studio recente si è soffermato sull'*outcome* di una terapia in atto con ustekinumab relativamente all'insorgenza di infezioni chirurgiche post-intervento in pazienti sottoposti a chirurgia per la MC. Dei 44 pazienti presi in esame, il 13% ha presentato un'infezione del sito chirurgico a 30 giorni, risultato non statisticamente differente dal 20% riscontrato nella coorte di pazienti trattati con anti-TNF. Pertanto, il trattamento con ustekinumab non sembra aumentare la probabilità di un'infezione nel sito di intervento e questo rende il farmaco decisamente interessante vista la frequente necessità di approcci chirurgici nei pazienti con MC [18].

USTEKINUMAB

- ✿ È il primo anticorpo monoclonale anti-IL-12 / 23p40 completamente umano approvato per la MC
- ✿ Si è dimostrato efficace nell'indurre una risposta clinica in pazienti che hanno fallito o sono intolleranti ai trattamenti convenzionali o agli antagonisti del TNF- α
- ✿ Offre benefici a lungo termine rispetto al placebo come terapia di mantenimento nei pazienti che rispondono alla terapia di induzione
- ✿ È generalmente ben tollerato, rari eventi seri come infezioni gravi o neoplasie.

TAKE HOME MESSAGES



Il vantaggio di ustekinumab rispetto ai trattamenti tradizionali, oltre al **meccanismo completamente alternativo**, riguarda le poche somministrazioni di farmaco necessarie. Infatti, **4-6 iniezioni l'anno**, sottocute, sono una condizione assolutamente accettabile dal paziente.

Ustekinumab rappresenta un grosso passo avanti in quanto non necessita di una terapia continua ma ciclica, assicurando al paziente, per lunghi periodi, **una condizione demedicalizzata**.

Bibliografia

1. Janssen Biotech Inc. Prescribing information for Stelara_(ustekinumab) injection, for subcutaneous or intravenous use. 2016. <https://www.stelarainfo.com>. Accessed 1 December 2017.
2. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016; 375:1946–60.
3. Benson JM, Sachs CW, Treacy G, et al. Therapeutic targeting of the IL-12/23 pathways: generation and characterization of ustekinumab. *Nat Biotechnol*. 2011; 29:615–24.
4. Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immunemediated disorders. *MAbs*2011; 3:535-45.
5. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3:133-46.
6. Ryan C, Thrash B, Warren RB, Menter A. The use of ustekinumab in autoimmune disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2010; 10:587-604.
7. Savage LJ, Wittmann M, McGonagle D. Ustekinumab in the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2015; 2:1-16.
8. Furfaro F, Gilardi D, Allocca M, et al. IL-23 Blockade for Crohn s disease: next generation of anti-cytokine therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017; 13:457-467.
9. Deepak P, Loftus EV Jr. Ustekinumab in treatment of Crohn's disease: design, development, and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2016; 11;10: 3685-3698.
10. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012; 367:1519–28.
11. Kopylov U, Afif W, Cohen A, et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease—the McGill experience. *J Crohns Colitis*. 2014; 8:1516–22.
12. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, et al. Subcutaneous ustekinumab provides clinical benefit for two-thirds of patients with Crohn's disease refractory to anti-tumor necrosis factor agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14:242–50.
13. Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, et al. Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: real world experience from a multicentre cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 45:1232-1243.
14. Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, et al. Long-term Maintenance of Clinical, Endoscopic, and Radiographic Response to Ustekinumab in Moderate-to-Severe Crohn's Disease: Real-world Experience from a Multicenter Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23:833-839.
15. Papp KA, Griffiths CEM, Gordon K, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2013; 168:844–54.
16. Gisbert JP, Chaparro M. Ustekinumab to treat Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2017; 40:688-698.
17. Cortes X, Borrás-Blasco J, Antequera B, et al. Ustekinumab therapy for Crohn's disease during pregnancy: a case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. 2017; 42:234-236.
18. Lightner AL, McKenna NP, Tse CS, et al. Postoperative Outcomes in Ustekinumab-Treated Patients Undergoing Abdominal Operations for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2017.