

Lesinurad approvato in Europa per il trattamento dei pazienti affetti da gotta

Lesinurad, associato all'attuale standard di cura, gli XOI allopurinolo o febuxostat, offre un doppio meccanismo d'azione, permettendo così ai pazienti di raggiungere gli obiettivi terapeutici target.

Basiglio, 09 Marzo - AstraZeneca ha annunciato che la Commissione Europea (CE) ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio per lesinurad 200 mg in associazione a un inibitore della xantina ossidasi (XOI) come trattamento aggiuntivo dell'iperuricemia nei pazienti adulti affetti da gotta (con o senza tofi) che non hanno raggiunto i livelli sierici target di acido urico (sUA) con una dose adeguata di uno XOI soltanto.

Lesinurad è un inibitore selettivo per il riassorbimento dell'acido urico (SURI) che inibisce il trasportatore URAT1, responsabile della maggior parte del riassorbimento renale di acido urico. Inibendo l'URAT1, lesinurad aumenta l'escrezione di acido urico e diminuisce i livelli di sUA.

In associazione all'attuale standard di cura, gli XOI allopurinolo o febuxostat, lesinurad offre un doppio meccanismo d'azione, incrementando da un lato l'escrezione e diminuendo dall'altro la produzione di acido urico, consentendo così a un maggior numero di pazienti con una gotta non adeguatamente controllata di raggiungere gli obiettivi terapeutici target.

Sean Bohan, Vice presidente esecutivo dell'Unità Globale di Sviluppo dei Farmaci e Chief Medical Officer di AstraZeneca, ha dichiarato: "Negli ultimi 50 anni sono state poche le innovazioni terapeutiche nel campo della gotta. Con l'approvazione di lesinurad siamo lieti di poter offrire una nuova opzione terapeutica per i tanti pazienti che stanno soffrendo a causa degli effetti della malattia e che non riescono a raggiungere i livelli sierici raccomandati di acido urico con l'attuale standard di cura".

Come parte integrante dell'approvazione da parte dell'Unione Europea (UE), AstraZeneca condurrà uno studio di sicurezza post-autorizzazione (*Post-Authorisation Safety Study, PASS*) di tipo non interventistico per studiare il profilo di sicurezza cardiovascolare (perlopiù nei pazienti con un'anamnesi di disturbo cardiovascolare) in caso di esposizione a lesinurad. In aggiunta al PASS, è stato concordato di condurre uno studio renale europeo per valutare l'efficacia e la sicurezza nei pazienti con una clearance della creatinina pari a 30-45 ml/min.

L'approvazione da parte dell'UE di lesinurad si è basata sui dati di tre studi registrativi di fase III – CLEAR1, CLEAR2 e CRYSTAL – che rappresentano il più ampio set di dati clinici sperimentali su pazienti affetti da gotta (n=1.537 in totale) sottoposti a terapia ipouricemizzante di associazione.

La gotta è una forma grave e debilitante di artrite infiammatoria causata da iperuricemia (sUA elevato). Colpisce milioni di pazienti, molti dei quali non raggiungono i livelli terapeutici raccomandati di sUA con l'attuale standard di cura (XOI) che riduce la produzione di acido urico. Nei pazienti con un controllo inadeguato della malattia, l'aggiunta di una terapia ipouricemizzante volta a incrementare l'escrezione di acido urico può contribuire al raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

L'autorizzazione all'immissione in commercio concessa dalla CE vale per tutti gli stati membri dell'UE e per Islanda, Norvegia e Lichtenstein. L'annuncio fa seguito all'approvazione del 22 dicembre 2015 da parte della Food and Drug Administration statunitense di lesinurad 200 mg compresse in associazione a uno XOI per il trattamento

Comunicato stampa

dell'iperuricemia associata a gotta in pazienti che non hanno raggiunto i livelli target di sUA con uno XO1 soltanto.

NOTE PER I REDATTORI

Lesinurad in compresse da 200 mg

Lesinurad in compresse da 200 mg inibisce il trasportatore dell'urato, URAT1, responsabile della maggior parte del riassorbimento di acido urico a livello renale. Inibendo l'URAT1, lesinurad aumenta l'escrezione di acido urico, abbassando pertanto il sUA.

Lesinurad inibisce anche l'OAT4, un trasportatore di acido urico coinvolto nell'iperuricemia indotta da diuretici. Inoltre, lesinurad non inibisce l'OAT1 e OAT3, due trasportatori di farmaci che agiscono nel fegato e che sono associati a possibili interazioni tra farmaci.

Informazioni sul programma di sviluppo di ZURAMPIC

CLEAR1 e CLEAR2 sono due studi pivotali di Fase III che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di lesinurad, assunto una volta al giorno, in combinazione con allopurinolo in confronto all'allopurinolo in monoterapia. In CLEAR1 e CLEAR2 lesinurad, quando utilizzato in combinazione con allopurinolo, ha soddisfatto l'endpoint primario in entrambi gli studi con circa il doppio dei pazienti che ha raggiunto gli obiettivi di acido urico sierico (sUA) di <6,0mg/dL (360 µmol/L) entro il mese 6, in confronto all'allopurinolo in monoterapia.

CRYSTAL è uno studio pivotale di Fase III che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di lesinurad, assunto una volta al giorno, in combinazione con febuxostat 80 mg in confronto a febuxostat 80 mg in monoterapia nei pazienti con gotta con tofi (depositi visibili di cristalli di urato nelle articolazioni e nella cute). Ai pazienti è stato somministrato febuxostat 80 mg per via orale una volta al giorno per 3 settimane prima della randomizzazione. In CRYSTAL, i risultati hanno mostrato che lesinurad 200 mg in combinazione con febuxostat ha mostrato una maggiore capacità ipouricemizzante ($p < 0,05$ nominale) fino all'obiettivo per la gotta tofacea di <5,0 mg/dL (300 µmol/L) in confronto a febuxostat in monoterapia a tutti i mesi eccetto al momento dell'endpoint primario, mese 6 (56,6% vs. 46,8%, non significativo). Nel sottogruppo di pazienti con sUA basali di $\geq 5,0$ mg/dL (300 µmol/L) (cioè i pazienti con livelli di sUA al di sopra degli obiettivi di trattamento raccomandati per la gotta tofacea in trattamento con febuxostat in monoterapia), lesinurad 200 mg in combinazione con febuxostat ha aiutato più pazienti a raggiungere gli obiettivi di sUA di <5,0 mg/dL (300 µmol/L) in confronto a febuxostat in monoterapia al mese 6.

In un'analisi aggregata di tre sperimentazioni cliniche, il profilo di sicurezza di lesinurad 200 mg in combinazione con XO1 era simile a quello dello XO1 in monoterapia, con l'eccezione di una maggiore incidenza di aumento di creatinina sierica (sCr).

Iperuricemia e gotta

La gotta è una forma cronica, progressiva e debilitante di artrite infiammatoria. Più di 16,3 milioni di casi di gotta sono diagnosticati nei principali mercati*. La causa della gotta è l'iperuricemia (sUA elevato), che porta alla deposizione di cristalli in strutture muscolo-scheletriche prevalentemente nelle articolazioni, nei reni, e in altri tessuti con conseguente attacchi ricorrenti di artrite infiammatoria e se non adeguatamente trattata può portare ad artropatia cronica e progressiva e alla formazione di tofi (depositi visibili di cristalli di urato).

L'obiettivo del trattamento ipouricemizzante è di ridurre i livelli di sUA ai livelli target di <6,0mg/dL (360 µmol/L) come raccomandato dall'American College of Rheumatology (ACR) e dall'European League Against Rheumatism (EULAR). Nei pazienti con elevata gravità della malattia e con elevato carico di urati, come i pazienti con tofi, le linee guida raccomandano la riduzione del sUA a <5,0 mg/dL (300 µmol/L) per un miglior controllo della malattia.

Comunicato stampa

Tra i pazienti trattati all'interno degli studi clinici, meno del 50% dei soggetti che assumevano 300 mg di allopurinol ha raggiunto i livelli target di sUA pari a <6,0 mg/dL (360 µmol/L). Per i pazienti che non raggiungono gli obiettivi target con una monoterapia XO1, le attuali linee guida dell'ACR e dell'EULAR raccomandano l'aggiunta di un agente in grado di aumentare l'escrezione di acido urico.

* I maggiori mercati comprendono gli Stati Uniti, la Francia, la Germania, l'Italia, la Spagna, il Regno Unito e il Giappone.

Ardea Biosciences

Ardea Biosciences, Inc. è stata acquisita da AstraZeneca nel giugno 2012. Ha sede a San Diego, in California, e fa parte del Gruppo AstraZeneca. Ardea è leader nello sviluppo della gamma di AstraZeneca per il trattamento della gotta, che include lesinurad e RDEA3170. RDEA3170 è un potente inibitore selettivo del riassorbimento dell'acido urico (SURI), somministrato anche in combinazione con terapia ipouricemizzante (ULT) con gli inibitori della xantina ossidasi. RDEA3170 rappresenta la nostra principale terapia ipouricemizzante (ULT) sperimentale in Asia ed è attualmente in fase IIb di sperimentazione nel mondo.

AstraZeneca: What Science Can Do

AstraZeneca è un'azienda biofarmaceutica globale orientata all'innovazione e focalizzata su scala internazionale nella ricerca scientifica, nello sviluppo e nella commercializzazione di farmaci con obbligo di prescrizione medica per patologie cardiovascolari, metaboliche, respiratorie, infiammatorie, autoimmuni, oncologiche, infezioni e disturbi del sistema nervoso centrale. AstraZeneca opera in oltre 100 Paesi e i suoi farmaci innovativi sono utilizzati da milioni di pazienti nel mondo. Nel 2014 ha investito in R&S 4,4 miliardi di dollari pari a circa il 17% del proprio fatturato globale.

In Italia ha in corso 77 studi clinici che coinvolgono 558 centri di ricerca e circa 18 mila pazienti.

Maggiori informazioni su: <http://www.astrazeneca.it/>