

Farmaci biologici nel trattamento della psoriasi: differenze nei criteri di valutazione tra USA e UE.

Renato Bertini Malgarini, Giuseppe Pimpinella,
Luca Pani



10 dicembre 2012- Istituto Superiore di Sanità



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Precedenti 2 anni	Da oltre 2 a 5 anni precedenti	Oltre 5 anni precedenti (facoltativo)
Interessi diretti:					
Impiego in una società	X				
Consulenza per una società	X				
Consulente strategico per una società	X				
Interessi finanziari	X				
Titolarità di un brevetto	X				
Interessi indiretti:					
Sperimentatore principale	X				
Sperimentatore	X				
Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X				

* **Giuseppe Pimpinella**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 26.01.2012 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 20.03.2012 in accordo con la policy 0044 EMA/513078/2010 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso



Introduzione

- Tutti i medicinali biologici autorizzati nell'UE per il trattamento della psoriasi sono di seconda scelta rispetto a cortisonici, ciclosporina, methotrexate.
- Lo scopo del lavoro è verificare se negli USA il criterio seguito nelle autorizzazioni sia stato lo stesso che nell'UE, nonché se le indicazioni autorizzate in Europa riflettano le differenze di efficacia e sicurezza tra i diversi principi attivi in base ai dati degli studi clinici.



Metodi

- Sono stati esaminate le valutazioni pubbliche europee (EPARs) dei diversi medicinali biologici indicati nella terapia della psoriasi grave (infliximab, adalimumab, ustekinumab, etanercept, alefacept) e presenti nel sito web dell'EMA (<http://www.ema.europa.eu>), per verificare se gli stampati riflettano le differenze di efficacia e sicurezza in base agli studi condotti.
- Sono stati esaminati gli stampati di quegli stessi medicinali negli USA (<http://www.rxlist.com>), per mettere in luce eventuali differenze con l'Europa.

Risultati

Anticorpi monoclonali

Infliximab

E' autorizzato per l'uso di seconda linea sia negli USA che nell'UE.

Endpoint primario: miglioramento del PASI (psoriasis area and severity index) superiore al 75% (PASI 75)

Risultati: PASI 75 raggiunto nell'80.4% (EXPRESS) e 87.9% (SPIRIT) dei pazienti trattati con infliximab vs 2.6% e 5.9% nei rispettivi gruppi placebo.



Risultati

Infliximab

E' stato evidenziato un rischio di infezioni gravi, incluse infezioni opportunistiche e tubercolosi, nonché di neoplasie nei pazienti trattati.

Il 75% dei pazienti arruolati era stato già trattato in precedenza con altri farmaci, tuttavia nell'EPAR non viene riportato quale percentuale di pazienti non avesse risposto o non avesse tollerato le terapie precedenti.



Risultati

Adalimumab

E' autorizzato per l'uso di seconda linea sia negli USA che nell'UE.

In uno studio pivotal versus placebo (M03 656), è stata dimostrata un'efficacia superiore al placebo nel breve termine (16 settimane).

L'endpoint primario (PASI 75), è stato raggiunto in circa il 71% dei pazienti trattati con adalimumab vs al 6.5% con placebo. Un tasso di risposta analogo per i pazienti trattati con adalimumab (80%) è stato osservato nello studio M04-716 nel quale la risposta al placebo era stata più alta (19%).



Risultati

Adalimumab

L'indicazione proposta dal titolare (prima scelta) non è stata accettata a causa del profilo di sicurezza di adalimumab (elevata incidenza di infezioni e neoplasie).

Dall'EPAR emerge che la decisione dell'uso di seconda scelta deriva solo da una sub-group analysis e non da trials specifici condotti in pazienti non responders.



Risultati

Ustekinumab

Indicazione per l'uso di prima linea negli USA, di seconda nell'UE.

Le percentuali di pazienti che hanno raggiunto un PASI 75 alla 12^a settimana sono state rispettivamente del 72.2% e 65% per la dose di 45 e 90 mg, versus 56.8% per Etanercept (La differenza con etanercept era significativa $p < 0.002$).



Risultati

Ustekinumab

Nei due trials condotti, solo l'11 e il 16% rispettivamente, dei pazienti non avevano risposto adeguatamente alle terapie convenzionali. La seconda scelta è stata decisa nell'UE sulla base di una sub-group analysis e in seguito ai segnali di sicurezza (reazioni avverse cardiovascolari e psichiatriche).



Risultati

Recettori solubili

Etanercept

Prima linea negli US e seconda nell'UE.

L'efficacia è stata dimostrata in due studi rispetto al placebo alle dosi di 25 e 50 mg due volte a settimana (fino a 12 settimane). Nel primo studio l'efficacia (PASI 75) a 25, 50 mg e placebo è stata del 28%, 43% e 4,7% rispettivamente, nel secondo 23%, 36% e 2% rispettivamente. In questo caso la popolazione dei pazienti non responders arruolati nei trials era il 65%.



Risultati

Etanercept

E' stata osservata un'incidenza di neoplasie cutanee, specialmente carcinoma a cellule squamose, più alta nei pazienti con la psoriasi trattati con Enbrel.

Risultati

Alefacept

Era stato registrato solo negli USA per terapia di prima linea, ora l'azienda ha rinunciato per motivi commerciali. Negli Stati Uniti era stato autorizzato senza restrizioni, mentre l'EMA non l'ha mai autorizzato (la domanda è stata ritirata).

E' stato valutato in due studi randomizzati, doppio cieco vs placebo. Sommando i due studi, il 77% dei pazienti aveva ricevuto precedente terapia sistemica/fototerapia. Di questi, il 23% e il 19%, rispettivamente non aveva risposto ad una delle precedenti terapie.



Risultati

Alefacept

Studio 1 (endovenoso): PASI 75 è stato ottenuto per una mediana di 3.5 mesi nei pazienti trattati con alefacept rispetto a 1 mese per il gruppo placebo.

Studio 2 (intramuscolare): durata mediana del PASI 75 di due mesi sia per i trattati che per il gruppo placebo.



Conclusioni

- Appare evidente il diverso criterio di autorizzazione dei medicinali biologici per il trattamento della psoriasi tra UE e USA.
- Negli USA le indicazioni rispecchiano gli studi registrativi più che nell'UE dove, invece, si tende a restringere le indicazioni rispetto a quelle studiate nei trials. Quest'ultima scelta, però, viene presa più a causa della maggiore tossicità dei biologici rispetto alle alternative terapeutiche, piuttosto che a seguito di una dimostrazione di efficacia nei pazienti non responders agli altri trattamenti.



Conclusioni

- Come possiamo vedere dai dati riportati, la quasi totalità degli studi è stata condotta versus placebo e non rispetto ad un farmaco di confronto.
- La conduzione di studi rispetto a dei “comparators” è complessa in quanto spesso non esistono delle alternative o standard di cura riconosciuti con la medesima indicazione.



Conclusioni

- Attualmente, negli USA per quelle patologie dove ormai esistono dei trattamenti riconosciuti, la tendenza è quella di presentare dei trials condotti rispetto ad “active comparators” e circa la metà delle domande presentate alla FDA per nuovi medicinali include degli studi comparativi (Goldberg et al. JAMA 2011 305(17)). Sebbene auspicabile, per ora un tale approccio non ha ancora raggiunto un grado di sistematicità tale da poter essere utilizzato per formulare delle raccomandazioni utili per la prescrizione.



CONTATTI

06 5978 4490

g.pimpinella@aifa.gov.it

www.agenziafarmaco.it