

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI USTEKINUMAB L04AC05 (STELARA®)

Presentata da Dott.ssa F. Cottoni – Direttore dell'Istituto di Dermatologia AOU Sassari

In data marzo 2010

Per le seguenti motivazioni (sintesi)

La terapia con Stelara è altamente costo efficace e permette di massimizzare il numero di pazienti che rispondono positivamente al trattamento (raggiungimento del PASI 75) fra tutti i farmaci biologici indicati nel trattamento della psoriasi a placche con grado da moderato a severo e somministrazione sottocutanea. Il costo della terapia con Stelara risulta fisso e prevedibile per tutti i pazienti.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

La Psoriasi a placche è una malattia infiammatoria della pelle, non infettiva, solitamente di carattere cronico e recidivante, caratterizzata da chiazze squamose di pelle ispessita dette "placche".

Le manifestazioni più comuni sono papule e placche eritematose ben delimitate, ricoperte di scaglie argenteo opalescenti. Le lesioni sono di varie dimensioni e la severità può variare da pochi punti di desquamazione di tipo forforoso a dermatosi generali con artrite (artrite psoriasica), esfoliazioni ed eruzioni debilitanti. Nonostante il nome significhi "condizione pruriginosa" il prurito non è sempre presente. I siti più comuni per le lesioni sono lo scalpo (inclusa la zona retroauricolare), le zone di estensione di gomito e ginocchio e la zona lombo-sacrale, ma in alcune sue forme si trova nelle zone di flessione, sui genitali, sulla pianta dei piedi e il palmo delle mani. Le lesioni guariscono senza lasciare cicatrici e senza disturbare la crescita dei peli.

Il 30-50% dei soggetti presenta degenerazioni delle unghie, con ipercheratosi, ispessimento, detrito subunguale, onicolisi, distorsione. Nella fase eruttiva un trauma può causare la comparsa di lesioni lineari (fenomeno di Koebner).

La psoriasi è generalmente classificata come lieve, moderata o grave, e vengono utilizzate molte differenti scale per la misurazione della gravità della psoriasi. Queste scale si basano, in misura variabile, sui seguenti criteri: proporzione di area di superficie corporea affetta, attività della malattia (grado di arrossamento, spessore e desquamazione delle placche), risposta alle precedenti terapie ed impatto della malattia sulla persona.

Il sistema di misurazione più utilizzato per la psoriasi negli studi clinici è l'indice PASI (Psoriasis Area Severity Index), che combina la valutazione della gravità delle lesioni e l'area interessata alla malattia in un unico punteggio che può variare da 0 (assenza di malattia) a 72 (massimo grado di malattia).

I risultati degli studi clinici sono in genere riportati in termini di numero di persone che raggiungono un specifica percentuale di riduzione dell'indice PASI rispetto al loro punteggio basale (ad es., PASI 75 è una riduzione del 75% dal punteggio basale), l'EMA (European Medicine Agency) considera il raggiungimento di un PASI 75, come una risposta al trattamento, nella forma grave di psoriasi.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

La psoriasi può avere un effetto sulla qualità della vita legata alla salute (HRQoL) tanto quanto altre malattie croniche quali depressione, infarto miocardico, ipertensione, insufficienza cardiaca congestizia o diabete di tipo 2.

In genere, una maggiore gravità della psoriasi è associata ad una diminuzione di HRQoL. Tuttavia il grado dell'effetto sulla qualità di vita dipende anche dall'area del corpo interessata dalla psoriasi. Quindi anche una forma di psoriasi leggera nelle flessure o nelle aree esposte come il volto può rivelarsi molto disturbante.

Il Dermatology Life Quality Index (DLQI) è una misura validata di HRQoL che consiste di 10 domande che riguardano sintomi e sensazioni, attività giornaliere, tempo libero, lavoro e scuola, relazioni personali e trattamento. Il punteggio varia da 0 (miglior valore di HRQoL) fino a 30 (peggior valore possibile di HRQoL).

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Al momento non esiste una terapia risolutiva per la psoriasi, che si caratterizza per fasi di remissione asintomatiche e fasi di riacutizzazione, una riduzione dell'indice PASI di almeno il 75% è considerata una buona risposta al trattamento. L'obiettivo della terapia è migliorare l'aspetto della cute e alleviare i sintomi della malattia. Le forme di trattamento includono terapie topiche, fototerapie e terapie sistemiche.

Le terapie topiche, utilizzate da sole in caso di psoriasi di lieve entità o in associazione a fototerapia o terapia sistemica nelle forme più gravi, prevedono l'applicazione nella zona interessata alle lesioni di medicinali topici a base di Dinatrolo, Tazarotene, Vitamina 3 e analoghi e Corticosteroidi. Nelle forme di psoriasi di severità da moderata a grave, in primo battuta può essere utilizzata la fototerapia, che consiste nell'esposizione delle parti interessate a UVB (raggi ultravioletti B) o a terapia combinata di Psoraleni e raggi UVA (PUVA).

Nel caso di insuccesso della fototerapia, nelle forme moderate o gravi, si passa alla terapia sistemica anche in associazione con le terapie locali. Le terapie sistemiche attualmente disponibili sono ciclosporina, esteri dell'acido fumario, metotrexato e retinoidi.

In pazienti adulti che non hanno risposto o che presentano controindicazioni o che sono intolleranti ad alle terapie sistemiche convenzionali si possono utilizzare gli anticorpi monoclonali (Infliximab - Remicade®, Etanercept – Embrel®, Adalimumab – Humira®) che hanno rappresentato un importante avanzamento nel trattamento della psoriasi. Attualmente è difficile stabilire una gerarchia d'uso per la carenza di studi clinici controllati di confronto diretto tra loro e con le terapie convenzionali.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Ustekinumab è stato autorizzato con procedura centralizzata EMA a gennaio 2009 ed è in commercio in Italia da febbraio 2010 (determinazione AIFA 29 dicembre 2009). E' classificato in classe H - medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - reumatologo, dermatologo, internista (RRL).

La prescrizione medica limitativa è sottoposta alla disciplina Studio PSOCARE di cui alla determinazione 13/06/2005 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale del 25/06/2005 n. 146 e successive modifiche.

Indicazioni

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo in pazienti adulti che non hanno risposto o per i quali esistono controindicazioni o che sono intolleranti ad altre terapie sistemiche generalmente usate, quali ciclosporina, metotressato e PUVA (psoralene + raggi UVA).

Somministrazione

Deve essere usato sotto la guida e la supervisione di un medico specialista con esperienza nella diagnosi e trattamento della psoriasi.

La dose iniziale è di 45 mg per via sottocutanea, seguita da una dose di 45 mg dopo 4 settimane e successivamente deve essere somministrato ogni 12 settimane. In pazienti con peso superiore a 100 Kg la dose è di 90 mg alla settimana 0, 90 mg dopo 4 settimane e successivamente 90 mg ogni 12 settimane.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

La sicurezza e l'efficacia di ustekinumab per il trattamento della psoriasi a placche moderata o severa è stata dimostrata in due studi (PHOENIX 1 e PHOENIX 2) della durata di 12 settimane, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco controllati con placebo su un totale di 1996 pazienti, e in uno studio di confronto con etanercept (ACCEPT).

Nello studio PHOENIX 1 sono stati arruolati 766 pazienti di età maggiore di 18 anni, con psoriasi a placche da circa 20 anni e considerati candidati alla fototerapia o ad una terapia sistemica, oltre il 90% era già stato trattato con farmaci topici, oltre il 50% con terapie standard e oltre il 50% con farmaci biologici. La superficie corporea coinvolta era del 10% e con un indice di severità della malattia (Psoriasis Area Severity Index – PASI) di 12 o > 12 e un punteggio PASI compreso tra 19,4 e 20,5. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere ustekinumab 45 o 90 mg in base al peso, o placebo alla settimana 0, 4 e poi ogni 12 settimane. I pazienti randomizzati con placebo hanno ricevuto placebo alle settimane 0 e 4 e poi il 50% sono stati randomizzati a ricevere ustekinumab 45 mg e il 50% a ricevere ustekinumab a 90 mg alla settimana 12 e 16 e poi ogni 12 settimane, alla settimana 28 è prevista una rivalutazione (se PASI < 50 i pazienti devono abbandonare lo studio, se PASI è compreso tra 50 e 75 viene aumentata la frequenza delle somministrazioni, si passa da ogni 12 settimane ad ogni 8 settimane, se PASI ≥ 75 si continua con lo schema delle 12 settimane. Una successiva fase dello studio ha valutato la durata dell'effetto farmacologico alla sospensione attraverso un complesso sistema di randomizzazione fra il trattamento attivo ed il placebo.

L'endpoint primario di efficacia era la proporzione di soggetti che ottengono una riduzione della scala di PASI di almeno il 75%. Un endpoint secondario era il Physician's Global Assessment (PGA) a 12 settimane.

Nello studio PHOENIX 1 l'endpoint primario è stato raggiunto alla settimana 12 da un numero maggiore di pazienti trattati con ustekinumab (45 mg o 90 a seconda del peso) rispetto ai pazienti assegnati al placebo, la differenza è statisticamente significativa (rispettivamente 67,1% (171/255 pz) e 66,4% (170/256 pz) vs 3,1% (8/255 pz) $p < 0,0001$). L'efficacia della terapia si mantiene nel tempo con un effetto massimo a 12 settimane, alla sospensione della terapia si ha una diminuzione progressiva dell'effetto che si evidenzia dalla 52° settimana. Si segnala però che tale dato è stato calcolato solo sulla metà dei pazienti e inoltre gli intervalli di confidenza del miglioramento del PASI 75 per i pazienti che hanno sospeso la terapia sono molto ampi, ciò indica una marcata

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

variabilità del dato, non sono riportati i dati dei pazienti che alla 28° settimana hanno intensificato la frequenza di somministrazione da 12 settimane a 8.

Nello studio PHOENIX 2 sono stati randomizzati 1230 pz con psoriasi a placche da circa 20 anni e considerati candidati alla fototerapia o ad una terapia sistemica, oltre il 50% era già stato trattato con terapie standard e oltre il 38% con farmaci biologici, il disegno dello studio è simile al precedente e anche gli endpoint sono i medesimi. L'endpoint primario è stato raggiunto da un numero maggiore di pazienti trattati con ustekinumab (45 o 90 mg) rispetto ai pazienti trattati con placebo e tale differenza è staticamente significativa ($p < 0.0001$) 66,7% (273/409 pz) e 75,7% (311/411 pz) vs 3,7% (15/410).

Sono stati riportati eventi avversi gravi in pazienti trattati con ustekinumab quali: 1 caso di infarto, 1 caso di ipertensione, 2 casi di infezioni e un evento cardiaco e un peggioramento della psoriasi nello studio PHOENIX 1 e 9 casi di infezione, 9 casi di disordini cardiaci nello studio PHOENIX 2. Il 4% dei pazienti trattati ha sviluppato anticorpi anti-ustekinumab.

Lo studio ACCEPT confronta l'efficacia di ustekinumab vs etanercept, sono stati arruolati 903 pz. adulti affetti da psoriasi a placche da moderata a severa con caratteristiche sovrapponibili a quelli dei due studi precedenti. I pazienti arruolati nello studio non avevano risposto o si erano mostrati intolleranti o presentavano controindicazioni ad almeno un trattamento sistemico standard (metotrexato, ciclosporina o PUVA). Anche questo studio era suddiviso in tre fasi: la prima di confronto della durata di 12 settimane in cui i pazienti sono stati randomizzati a ricevere ustekinumab 45 mg o 90 mg (alle settimane 0-4) oppure etanercept ad alte dosi (50mg/2 volte a settimana), la seconda fase di interruzione del trattamento e la terza fase in cui tutti i pazienti ricevono ustekinumab 45 o 90 mg dalla settimana 16 alla settimana 44 con follow up a 64 settimane. L'endpoint primario era sempre la frequenza di pazienti che ottengono un PASI 75 alla 12 settimana rispetto al livello misurato alla settimana 0.

I risultati dello studio hanno dimostrato la superiorità di ustekinumab rispetto ad etanercept, alla 12 settimana il 67,5% (141/209 pz.) nel braccio ustekinumab 45 mg, il 73,8% (256/347 pz.) nel braccio ustekinumab 90 mg e il 56,8% (197/347) nel gruppo etanercept hanno raggiunto il PASI 75 (rispettivamente $p=0,01$ e $p<0,001$). La valutazione sulla sospensione del trattamento ha evidenziato la ricomparsa dei sintomi della malattia dopo un tempo medio di 14 settimane per ustekinumab 45 mg, dopo 18 per ustekinumab 90 mg e 7 settimane per etanercept.

Gli effetti avversi nelle prime 12 settimane di trattamento sono simili, con almeno un evento avverso nei tre gruppi di trattamento (70% etanercept, 66% ustekinumab 45 mg, 69,2% 90 mg) così come l'incidenza di infezioni (rispettivamente 29,1%, 30,6% e 29,7%) mentre 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%).

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Il trattamento con farmaci biologici anti TNF alfa dovrebbe essere preso in considerazione nella psoriasi a placche di grado da moderato a severo solo in caso di mancata risposta, intolleranza o controindicazioni alle terapie convenzionali (Metotrexato, Ciclosporina o PUVA).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Non ci sono attualmente delle evidenze o criteri forti che possono guidare la scelta per il trattamento con uno degli anti-TNF (Infliximab, Etanercept, Adalimumab) o l'Ustekinumab, al momento esiste un solo studio di confronto tra Etanercept e Ustekinumab che mostra a 12 settimane una maggiore efficacia di ustekinumab nel migliorare l'indice PASI, c'è da evidenziare che data la lentezza di insorgenza dell'effetto da parte di etanercept 12 settimane non rappresentano un tempo congruo per valutarne la piena efficacia.

E' importante ricordare che, a differenza di Infliximab, Etanercept e Adalimumab, Ustekinumab attualmente non è autorizzato nell'artrite psoriasica.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Al momento le Linee Guida non indicano per il trattamento della psoriasi un farmaco di prima scelta dopo fallimento delle terapie tradizionali, in genere si inizia il trattamento con farmaci biotecnologici con uno degli anti-TNF, solitamente Etanercept che presenta il migliore profilo di sicurezza. Nei casi di resistenza a farmaci anti-TNF Ustekinumab può rappresentare una ulteriore opzione terapeutica.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Principio attivo	Confezione	Dosaggio*	Prezzo**
USTEKINUMAB	45 mg soluzione iniettabile – uso sottocutaneo	somministrazione di una dose alla settimana 0, 4 e 12 e successivamente ogni 12 settimane	Prezzo ex factory (IVA esclusa) € 2842,88 Prezzo al pubblico (IVA inclusa) € 4691,91
USTEKINUMAB	90 mg soluzione iniettabile – uso sottocutaneo		Prezzo ex factory (IVA esclusa) € 2842,88 Prezzo al pubblico (IVA inclusa) € 4691,91
INFLIXIMAB	100 mg/2 ml – uso endovenoso	Infusione endovenosa di 5mg/Kg seguita da infusioni alla settimana 2 e 6 e successivamente ogni 8 settimane	Prezzo ex factory (IVA esclusa) € 542,15 Prezzo al pubblico (IVA inclusa) € 850,02
ETANERCEPT	4 fl 25 mg + 4 sir 1 mL – uso sottocutaneo	25 mg somministrati due volte la settimana	Prezzo ex factory (IVA esclusa) € 484,75 Prezzo al pubblico (IVA inclusa) € 800,02
ETANERCEPT	4 sir 25 mg + 8 tamponi – uso sottocutaneo		Prezzo ex factory (IVA esclusa) € 484,75 Prezzo al pubblico (IVA inclusa) € 800,02
ETANERCEPT	4 fl 50 mg + 4 sir 1 mL – uso sottocutaneo	50 mg due volte alla settimana per 12 settimane seguiti da una dose di 25 mg due volte alla settimana	Prezzo ex factory (IVA esclusa) € 969,49 Prezzo al pubblico (IVA inclusa) € 1600,05
ETANERCEPT	4 sir 50 mg + 8 tamponi – uso sottocutaneo		Prezzo ex factory (IVA esclusa) € 969,49 Prezzo al pubblico (IVA inclusa) € 1600,05

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ADALIMUMAB	2 pen 40 mg – uso sottocutaneo	dose iniziale da 80 mg, seguita da una dose pari a 40 mg somministrati a settimane alterne ad iniziare dalla settimana successiva all'assunzione della dose iniziale	Prezzo ex factory (IVA esclusa) € 1015,13 Prezzo al pubblico (IVA inclusa) € 1675,37
ADALIMUMAB	2 sir 40 mg – uso sottocutaneo		Prezzo ex factory (IVA esclusa) € 1015,13 Prezzo al pubblico (IVA inclusa) € 1675,37
ADALIMUMAB	4 pen 40 mg – uso sottocutaneo		Prezzo ex factory (IVA esclusa) € 2030,26 Prezzo al pubblico (IVA inclusa) € 3350,75
ADALIMUMAB	4 sir 40 mg – uso sottocutaneo		Prezzo ex factory (IVA esclusa) € 2030,26 Prezzo al pubblico (IVA inclusa) € 3350,75

* secondo scheda tecnica; ** da FARMADATI CFO aggiornato al 21 ottobre 2010

Principio attivo	Costo per fiala***	Numero di fiale per confezione	Fiale per somministrazione	Numero di somministrazioni annuo	Costo per il primo anno di trattamento
USTEKINUMAB 45 mg	€ 3150,00	1	1	6	€ 17.057,28
INFLIXIMAB 100 mg	€ 542,15	1	3,5***	8	€ 15.180,2
ETANERCEPT 25 mg	€ 484,75	4	1	104	€ 12.603,5
ETANERCEPT 50 mg	€ 969,49	4	1	24 somm. da 50 mg +80 somm. da 25 mg	€ 15.511,94
ADALIMUMAB 40 mg	€ 1015,13	2	1	28	€ 14.211,82

*** si ipotizza un peso per paziente pari a 70 kg

Principio attivo	Costo per fiala**	Numero di fiale per confezione	Fiale per somministrazione	Numero di somministrazioni annuo	Costo di trattamento per gli anni successivi al primo
USTEKINUMAB 45 mg	€ 3150,00	1	1	(52/12)=4,3	€ 12.224,38
INFLIXIMAB 100 mg	€ 542,15	1	3,5***	(52/8)= 6,5	€ 12.334
ETANERCEPT 25 mg	€ 484,75	4	1	104	€ 12.603,5
ETANERCEPT 50 mg	€ 969,49	4	1	24 somm. da 50 mg +80 somm. da 25 mg	€ 15.511,94
ADALIMUMAB 40 mg	€ 1015,13	2	1	28	€ 14.211,82

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
- ☐ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

Consente un'ulteriore possibilità terapeutica ai pazienti resistenti agli anti-TNF alfa.

9. BIBLIOGRAFIA

1. 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 randomized, double-blind, placebo-controlled trial – Lancet 2008; 371; 1665-1674 (PHOENIX 1);
2. 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 randomized, double-blind, placebo-controlled trial Lancet 2008; 371; 1675-1684 (PHOENIX 2);
3. Griffiths CEM et al. – Comparison of Ustekinumab and Etanercept for Moderate-to-Severe Psoriasis - New Engl. J. Med, 2010; 362: 118-18 (ACCEPT);
4. MICROMEDEX – DRUGDEX Evaluations;
5. STELARA – Riassunto delle caratteristiche del prodotto;
6. Chien A.L. et al. – Drugs 2009; 69 (9): 1141-1152;
7. 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.
8. Gruppo di lavoro multidisciplinare in dermatologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave con particolare riferimento ai farmaci biologici. Aggiornamento delle Linee guida terapeutiche n. 1 ottobre 2009. Assessorato alla Sanità e Politiche sociali della Regione Emilia Romagna. Giugno 2010.