



**BELIMUMAB e ANIFROLUMAB**  
nel Lupus Eritematoso Sistemico  
(esclusa la nefrite lupica)

Documento di indirizzo regionale

*Documento PTR 341  
Luglio 2023*

## Principali caratteristiche regolatorie (da RCP) e prescrittive di belimumab e anifrolumab.

### PRINCIPIO ATTIVO

### BELIMUMAB (Benlysta®)

**Indicazioni registrate:** terapia aggiuntiva nei pazienti adulti con (LES) attivo, autoanticorpi-positivo, con un alto grado di attività della malattia (anti-dsDNA positivi e basso complemento) nonostante la terapia standard.

**Posologia**

Somministrazione SC: 200 mg una volta alla settimana (QW).

Somministrazione EV: 10 mg/kg infusione di 1 ora (giorni 0, 14 e 28) poi ad intervalli di 4 settimane (Q4W).

**ATC** L04AA26

Regime di fornitura:

- **polvere per concentrato per soluzione per infusione -uso endovenoso:** utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero (OSP) o in struttura ad esso assimilabile;
- **soluzione iniettabile - per uso sottocutaneo:** prescrizione medica ripetibile limitativa (RRL) di centri ospedalieri o specialisti (immunologo, dermatologo, internista)

Classe di rimborsabilità: **H** I centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up e applicare le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito di AIFA.

Procedura di registrazione: centralizzata europea

**Confezioni disponibili** (fonte FARMADATI, ultimo accesso del 03.08.2023)

Belimumab

120 mg - polvere per concentrato per soluzione per infusione -uso endovenoso - 1 flaconcino

400 mg - polvere per concentrato per soluzione per infusione - uso endovenoso - 1 flaconcino

200 mg - soluzione iniettabile - per uso sottocutaneo - 4 penne pre-riempite da 1 ml (200 mg/ml)

### PRINCIPIO ATTIVO

### ANIFROLUMAB (Saphnelo®)

**Indicazioni registrate:** come terapia aggiuntiva per il trattamento di pazienti adulti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) attivo, autoanticorpi-positivo, in forma da moderata a severa, nonostante la terapia standard.

**Posologia:**

Somministrazione EV: 300 mg ogni 4 settimane (Q4W).

**ATC** L04AA51

Regime di fornitura:

- **concentrato per soluzione per infusione -uso endovenoso:** utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero (OSP) o in struttura ad esso assimilabile;

Classe di rimborsabilità: **H** I centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up e applicare le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito di AIFA.

Procedura di registrazione: centralizzata europea

**Confezioni disponibili** (fonte FARMADATI, ultimo accesso del 03.08.2023)

Anifrolumab

300 mg - concentrato per soluzione per infusione - uso endovenoso - 1 flaconcino da 2 ml (150 mg/ml)

## **Inquadramento della patologia**

Il Lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia infiammatoria cronica autoimmune sistemica ad eziologia sconosciuta e multifattoriale (predisposizione genetica, fattori ambientali, fattori ormonali, alterazioni immunologiche) il cui risultato finale è lo sviluppo di uno stato infiammatorio cronico che può coinvolgere ogni organo ed apparato determinando un danno d'organo irreversibile.

La malattia è caratterizzata dalla produzione di un'ampia gamma di autoanticorpi organo e non-organo specifici con formazione di immunocomplessi corresponsabili del danno a vari organi e tessuti. Tra essi quelli più frequentemente rilevati ed indispensabili per porre diagnosi, sono gli anticorpi antinucleo (ANA); altri autoanticorpi con maggiore specificità sono gli anticorpi anti-DNAs ed anti-Sm. Una frequente alterazione laboratoristica è rappresentata dal consumo delle frazioni complementari C3 e C4, espressione della deposizione di immunocomplessi a livello tissutale. La positività degli anticorpi anti-DNAs e la riduzione dei valori di C3 e/o C4 vengono considerati indicatori di "attività sierologica" della malattia.

L'esordio della malattia avviene solitamente tra i 15 e i 44 anni con una prevalenza molto maggiore nei soggetti di sesso femminile; è più frequente ed aggressiva negli afroamericani, ispanici ed asiatici rispetto ai caucasici.

La diagnosi è spesso tardiva e richiede un accurato *work up* diagnostico differenziale con numerose altre patologie la cui sintomatologia viene frequentemente mimata.

Le più comuni manifestazioni cliniche sono quelle muscolo-scheletriche (artrite, artro-mialgie) e cutanee (specifiche e non specifiche), seguite da quelle ematologiche (anemia, leucopenia, linfocitopenia, piastrinopenia), sierositarie (pleurite, pericardite); il coinvolgimento renale, variabile (dal 5 al 75%, in base alla modalità di ricerca) è principalmente rappresentato dalla glomerulonefrite lupica che, se non trattata, può condurre ad insufficienza renale grave e ad un aumento della mortalità. Altre manifestazioni meno comuni sono quelle cardiache, neurologiche e polmonari.

L'aterosclerosi accelerata, correlata sia allo stato infiammatorio che all'utilizzo prolungato di cortisone, determina un importante incremento del rischio cardiovascolare (fino a 7 volte).

Il decorso della malattia può essere: cronico, recidivante-remittente (fasi alterne di attività e remissione della malattia), con esacerbazioni (*flare*), o in remissione (abituamente determinata dalla terapia)

A causa dell'importante sintomatologia sistemica (astenia, febbre, malessere generale ecc.), del variegato coinvolgimento d'organo e del progressivo accumulo di danno che caratterizzano la malattia, la qualità di vita (QoL) dei pazienti ed anche la loro sopravvivenza a medio-lungo termine può risultare significativamente compromessa.

La diagnosi precoce, un pronto trattamento basato sulla strategia "*treat to target*" (con l'obiettivo della remissione o di una bassa attività di malattia) cercando di minimizzare gli effetti collaterali associati alla terapia cortisonica ed immunosoppressiva, rappresentano i pilastri fondamentali dell'attuale paradigma terapeutico della malattia in grado di migliorare la QoL dei pazienti, ridurre la progressione del danno d'organo e migliorare la loro sopravvivenza.

## **Trattamenti di riferimento disponibili**

I principali farmaci utilizzati nel LES come terapia iniziale sono gli antimalarici (cloroquina o idrossicloroquina) spesso associati ai corticosteroidi e ai FANS come sintomatici. Nelle forme più gravi o non adeguatamente controllate dalla terapia di base, è possibile associare un immunosoppressore quali azatioprina, MTX (L.648/96), ciclosporina (L. 648/96), micofenolato (L.648/96) oppure più raramente talidomide, leflunomide, IG vena, rituximab, (questi ultimi considerati off-label). Nei casi con grave compromissione di organo o rischio per la vita può essere considerata la ciclofosfamide. A ciò consegue che il paziente venga esposto ai rischi di numerosi effetti collaterali e complicanze (S. Cushing, infezioni opportunistiche, ecc).

Nonostante la terapia standard [attualmente identificata nell'associazione di antimalarico + steroide (con l'obiettivo di ridurlo il più possibile fino alla sua eventuale sospensione) ± immunosoppressore] una quota di pazienti continua a presentare una malattia cronicamente

attiva, con andamento recidivante-remittente o con esacerbazioni (Linee-guida EULAR 2019)<sup>(1)</sup>.

Nel 2013 è stato inserito nel prontuario regionale belimumab, il primo farmaco biologico (bDMARD) autorizzato e rimborsato per il trattamento del LES; nel 2023 AIFA ha reso rimborsabile dal SSN un secondo bDMARD (anifrolumab).

Di seguito viene presentato un breve riassunto degli studi che hanno portato all'approvazione dei due farmaci.

### **BELIMUMAB (BLM)**

BLM è un anticorpo monoclonale IgG1 $\lambda$  completamente umano prodotto mediante tecnologia DNA ricombinante, specifico per la proteina solubile umana (BLyS). Tale proteina (citochina appartenente alla famiglia dei TNF) svolge un ruolo importante nella selezione e sopravvivenza dei linfociti B, nella trasformazione dei monociti in macrofagi e nella produzione di citochine pro-infiammatorie.

BLM, bloccando il legame del BLyS solubile con i suoi recettori sulle cellule B, induce apoptosi della cellula stessa.

Gli elevati livelli sierici del BLyS nei pazienti affetti da LES sono stati associati alla presenza di anticorpi anti-dsDNA e all'attività stessa della malattia.

#### **Evidenze disponibili e loro trasferibilità**

##### ***Belimumab soluzione per infusione endovenosa***

L'efficacia di BLM è stata valutata nell'ambito di 1 RCT di fase II a 52 settimane; di 2 RCT registrativi di fase III in doppio cieco (studi BLISS-52 e BLISS-76); di 1 *pooled analyses* (dei 2 studi registrativi BLISS); di 1 analisi post hoc degli studi BLISS-52 e 76 su sottogruppi di pazienti ad alta attività di malattia (SELENA-SLEDAI $>10$ ), basso complemento e anti dsDNA positivi.

##### **Studi registrativi BLISS 52 e 76**<sup>(2,3)</sup>.

L'efficacia e la sicurezza di BLM sono state valutate nell'ambito di 2 studi randomizzati controllati di disegno simile, durati 52 e 76 settimane rispettivamente (BLISS-52 e BLISS-76). Gli RCT hanno confrontato, in cieco, BLM in due dosaggi diversi (1mg/kg e 10 mg/Kg) rispetto al placebo, entrambi associati alla terapia standard, su un totale di 1684 pazienti con LES provenienti da 13 paesi prevalentemente Sud America, Est Europa ed Asia (BLISS-52) e 19 paesi prevalentemente Europa e America del nord (BLISS-76).

BLM nei due diversi dosaggi e placebo sono stati somministrati per via endovenosa secondo il seguente schema: infusione endovenosa al giorno 0, 14, 28 e successivamente ogni 28 gg per 48 settimane (BLISS-52) e 72 settimane (BLISS-76)

I pazienti eleggibili erano adulti ( $>18$  aa) con diagnosi di LES secondo i criteri ACR, malattia attiva definita come punteggio SELENA-SLEDAI<sup>1</sup>  $\geq 6$ , ANA positivi ed in un regime di trattamento stabile da almeno 30 giorni. Sono stati esclusi i pazienti con nefrite lupica attiva e con Lupus attivo grave del SNC.

#### **Esiti valutati**

**Primario:** % pz con riduzione SRI(4) alla 52° sett. (definita come riduzione di almeno 4 punti del SELENA-SLEDAI + nessun nuovo BILAG<sup>2</sup> A non più di 1 BILAG B $\ddagger$  + nessun peggioramento del PGA (comunque un incremento  $< 0,3$ ).

Tra gli esiti secondari valutati è importante la % di pz con riduzione SRI alla 76° sett. (solo per il BLISS 76)

#### **Risultati degli studi**

Alla 52 settimana in entrambe gli studi la dose di 10 mg/kg si è dimostrata superiore a placebo, in termini di % di pazienti che hanno raggiunto l'esito primario, mentre tale risultato è stato ottenuto dalla dose di 1 mg/kg solo nel BLISS-52.

Lo stesso esito valutato come end point secondario alla 76° settimana nel BLISS-76, non ha mostrato differenze statisticamente significative tra il trattamento attivo e il placebo su un campione più ridotto di pazienti.

Rispetto alla trasferibilità di questi risultati, entrambi i dosaggi di BLM hanno dimostrato di essere superiori al placebo in termini di % di risposta SRI(4) ma la rilevanza clinica di questo effetto appare modesta. Per la dose di 1 mg/Kg il delta assoluto di SRI(4) era rispettivamente di 7,8% e 6,8% per BLISS-52 e BLISS-76; per la dose di 10 mg/kg era rispettivamente 14,0% e 9,4%.

L'analisi combinata dei due studi (*pooled analyses*)<sup>(4)</sup> ha di fatto confermato i risultati dei singoli studi, suggerendo tassi di risposta diversi in base al paese di provenienza ed all'attività di malattia al baseline ( $>$  risposta nella malattia più attiva).

Per confermare tale ipotesi ed indagare possibili fattori predittivi di risposta a BLM è stata

1 Misura validata per monitorare l'attività complessiva della malattia (la riduzione  $\geq 4$  punti viene ritenuta clinicamente rilevante).

2 BILAG definisce l'entità/esistenza di un danno d'organo.

eseguita un'analisi post hoc dei due studi in cui sono stati selezionati un sottogruppo di pazienti ad alta attività di malattia (SELENA-SLEDAI  $\geq 10$ ), basso complemento e anti dsDNA positivi<sup>(5)</sup>.

Quest'analisi ha mostrato che in entrambi i sottogruppi la risposta in termini di SRI rispetto al placebo era circa doppia rispetto all'intera popolazione studiata rispettivamente 18,9%, 19,8% e 11,8 per SELENA-SLEDAI  $\geq 10$ , basso complemento e anti dsDNA positivi e intero gruppo. Tale differenza sull'SRI si manteneva statisticamente significativa anche alla settimana 76.

Sulla base di questa valutazione post hoc per sottogruppi l'EMA, a differenza di FDA, ha autorizzato l'uso di BLM solo in pazienti con un alto grado di attività della malattia, basso complemento e anti dsDNA positivi.

### Sicurezza

BLM (1 mg/kg e 10 mg/kg) in aggiunta alla terapia standard per il LES è generalmente ben tollerato: EA di grado moderato o lieve e poche reazioni da infusione e di ipersensibilità (<1%).

La maggior parte delle reazioni correlate all'infusione si sono verificate nel corso della prima o seconda infusione e l'incidenza è diminuita nel corso infusioni successive. Gravi reazioni da infusione o di ipersensibilità si sono verificate nello 0,9% e 0,4% dei pazienti trattati, rispettivamente, con BLM e con placebo.

La frequenza d'interruzione o sospensione del trattamento per eventi avversi è stata simile per tutti i 3 gruppi di trattamento

Rischio infettivo così come eventi psichiatrici (depressione ed il suicidio) sono stati inclusi nel *Risk Management Plan* del farmaco (pianificato uno studio di sicurezza *post-marketing* a 5 anni)

EA	Placebo N=675	1mg/kg N=673	10mg/kg N=674
Mal di testa (%)	140 (20,7)	138 (20,5)	142 (21,1)
Infezioni alte vie respiratorie	130 (19,3)	128 (19,0)	118 (17,5)
Artralgia	112 (16,6)	100 (14,9)	109 (16,2)
Nausea	82 (12,1)	88 (13,1)	99 (14,7)
Infezioni vie urinarie	82 (12,1)	92(13,7)	87 (12,9)
Diarrea	62 (9,2)	81(12,0)	80 (11,9)
Stanchezza	70 (10,4)	71 (10,5)	66 (9,8)
Febbre	52 (7,7)	52 (7,7)	65 (9,6)
<b>Overall infection %</b>	<b>67</b>	<b>71</b>	<b>70</b>

Eventi avversi più frequenti osservati negli RCT fase 2 e fase 3 (BLISS-52 e 76): 2022 pazienti totali.

## Belimumab per infusione sottocutanea

### Studio registrativo (BLISS-SC BEL112341)

Lo studio valutato da EMA per la registrazione della formulazione SC è un RCT in doppio cieco che ha confrontato BLM rispetto a placebo in *add-on* alla terapia standard in 836 pazienti.<sup>(6-7)</sup>

I pazienti eleggibili erano adulti con diagnosi di LES secondo i criteri ACR, malattia attiva (SELENA-SLEDAI  $\geq 8$ ), ANA o anti-dsDNA positivi, in terapia stabile (da almeno 30 giorni dalla prima dose di farmaco in studio) con i seguenti farmaci somministrati da soli o in associazione: prednisone o eq. (da 0 a 40mg/die se associato, ad altri farmaci, da 7,5 mg/die a 40 mg/die se in monoterapia), FANS, antimalarici o immunosoppressori. I pazienti sono stati stratificati per: etnia, gradi di attività di malattia (SELENA-SLEDAI 8-9 vs  $\geq 10$ ), valori di C3 e/o C4, uso di steroide al baseline e peso. Sono stati esclusi pazienti con LES renale grave (proteinuria > 6 gr/24 ore) o nefrite lupica attiva e LES grave del sistema nervoso centrale.

BLM alla dose di 200 mg e placebo sono stati somministrati per via sottocutanea ogni settimana per 52 settimane con uno schema di randomizzazione 2:1.

### Esiti valutati

**Primario:** % di pazienti con riduzione del punteggio composito SRI4 (*SLE Responder Index*) alla 52 sett. (riduzione > 4 punti del SELENA-SLEDAI, nessun nuovo BILAG A, non più di 2 nuovi BILAG B; nessun peggioramento PGA, comunque < 0.3).

**Secondari:** il tempo alla 1°riacutizzazione grave (secondo lo score *Severity Flare Index*: peggioramento di più di 4 punti del SELENA-2K); la % di paz in cui la dose media di cortisone si è ridotta di almeno il 25% fra la sett 40 e 52 (< 7,5mg/die) in un gruppo di paz che al baseline assumevano una dose di prednisone >7,5 mg/die.

### Risultati dello studio

Alla 52° settimana il 61,4% dei pazienti trattati con 200 mg di BLM SC ha raggiunto l'esito primario rispetto al 48,4% dei paz. trattati con Placebo [Diff. ass. 12,98%; HR 1,68 IC95% 1,25-2,28] dimostrando la superiorità. Tale differenza si mostrava statisticamente significativa a partire dalla 16° settimana e si è osservata su tutte le componenti SRI(4) (riduzione >4 punti del SELENA-SLEDAI, nessun nuovo BILAG A, non più di 2 nuovi BILAG B; nessun peggioramento PGA). Rispetto agli esiti secondari, il rischio di una riacutizzazione grave della malattia si è ridotto

del 49% nei paz trattati con BLM [diff ass. 7,6%; HR 0,51; IC95% 0,35 – 0,74] e il tempo mediano per incorrere in un *flare grave* è stato di 171 gg per BLM e 118 gg per Placebo.

Rispetto al placebo, BLM ha permesso di ridurre più del 25% la dose steroide in un numero maggiore di pazienti che assumevano dosi di prednisone di almeno 7,5 mg/die al baseline ma tale differenza non ha raggiunto la significatività statistica [Diff. ass. 6,30% a favore di BLM; HR 1,65 IC95% 0,95-2,84].

Anche in questo RCT l'analisi per sottogruppi ha confermato diff statisticamente significative di risposta (esito 1°) fra BLM e placebo in particolare nei pazienti con SELENA-SLEDAI  $\geq 10$ , basso complemento C3 e/o C4, anticorpi dsDNA e basso complemento (almeno uno fra C3 e C4).

### Sicurezza

Il profilo di sicurezza di BLM osservato in questo studio è risultato sovrapponibile a quello descritto negli RCT registrativi della formulazione endovenosa.

### ANIFROLUMAB (ANF)

ANF è un anticorpo monoclonale IgG1/k completamente umano prodotto mediante tecnologia DNA ricombinante che blocca la subunità 1 dei recettori dell'interferone alfa (IFNAR1), inibendo l'espressione dei geni regolati degli interferoni di tipo 1 (INF-1) e conseguentemente i processi infiammatori ed immunologici da essi mediati<sup>(8)</sup>. È noto che gli IFN-1 giocano un ruolo importante nella patogenesi di alcune malattie autoimmuni: nel LES ad attività moderata/grave è documentato come più del 60% dei pazienti presentino una "alta" espressione dei geni regolati dagli IFN-1 (*elevated Type I IFN gene signature*)<sup>(9)</sup>.

### Evidenze disponibili e loro trasferibilità

#### Studi registrativi

L'efficacia e la sicurezza di ANF sono state valutate in 3 studi randomizzati controllati in cieco di cui 1 di fase II (MUSE)<sup>(10)</sup> e 2 di fase III TULIP-1<sup>(11)</sup> e TULIP-2<sup>(12)</sup>, di disegno sovrapponibile e con criteri di inclusione ed esclusione identici. In particolare, i pazienti arruolati dovevano avere una diagnosi di LES secondo i criteri ACR, positività sierologica per almeno 1 tra: ANA con titolo  $\geq 1:80$ , anti-dsDNA, anti-Sm **ed** essere in terapia con almeno 1 tra: prednisone o suo equivalente ( $\leq 40$  mg/die a dose stabile da almeno 2 settimane), **oppure** 1 farmaco tra: azatioprina ( $\leq 200$  mg/die), antimalarico, micofenolato

mofetile ( $\leq 2.0$  g/die), metotrexate ( $\leq 25$  mg/settimana). Tutti i farmaci dovevano essere utilizzati da almeno 12 settimane e ad una posologia stabile da almeno 8. I pazienti dovevano avere un punteggio SLEDAI-2K<sup>3</sup>  $\geq 6$  (con punteggio  $\geq 4$  per i parametri clinici) **ed** almeno 1 organo con interessamento di malattia di livello A oppure almeno 2 organi di livello B secondo lo score BILAG 2004 **ed** un punteggio PGA  $\geq 1.0$  su una scala VAS da 0 a 3.

Alla terapia in atto al baseline - terapia standard - (HCQ + CS  $\pm$  IS) sono stati associati una infusione di placebo o di ANF 300 mg Q4W o 1000 mg Q4W (dosaggio non autorizzato) nello studio MUSE; 150 mg Q4W (dosaggio non autorizzato) o 300 mg Q4W nello studio TULIP-1 e 300 mg Q4W nel TULIP-2 per 48 settimane con valutazione conclusiva alla 52° settimana.

Nella descrizione dei risultati verranno presentati prevalentemente quelli osservati con la dose da 300 mg Q4W.

### Esiti valutati

Il progetto originale prevedeva per i 3 RCT lo stesso esito primario e cioè: la percentuale di raggiungimento di SRI(4) alla settimana 24 + riduzione dello steroide dalla settimana 12 alla 24 nello studio MUSE, solo SRI(4) alla settimana 52 negli studi TULIP-1 e 2.

SRI(4) era l'esito primario valutato anche negli studi registrativi di BLM.

### Risultati degli studi (fonte EPAR fig 7 Full analysis sets)

Studio **MUSE**: i pazienti trattati con ANF 300 mg (n=99) e 1000 mg (n=104) hanno raggiunto SRI(4) alla 24° settimana + riduzione dello steroide dalla settimana 12 alla 24 nel 34,3% e 28,8%, rispettivamente, vs il 17,6% di quelli in placebo (n=102) (OR<sub>ANF 300 mg vs P</sub>: 2,38 [IC95% da 1,33 a 4,26]), il risultato ottenuto con la dose da 1000 mg non era statisticamente significativo. Per quanto riguarda gli esiti secondari: alla 52° settimana i pazienti che avevano raggiunto SRI(4) erano il 51,5% (con ANF 300 mg Q4W), il 38,5% (con ANF 1000-mg Q4W) e il 25,5% (con placebo), con significatività statistica solo per la posologia di 300 mg (OR: 3,08 [IC95% da 1,86 a 5,09], diff. assoluta 24% [IC95% da 10,9 a 37,2]). La significatività statistica è stata raggiunta anche per altri esiti secondari tra cui la riduzione della posologia di steroide, la riduzione dello score cutaneo CLASI, la riduzione del numero di

<sup>3</sup> SLEDAI-2K sostanzialmente sovrapponibile a SELENA-SLEDAI

articolazioni dolenti e tumefatte in chi ne aveva  $\geq 8$  al baseline, la risposta BICLA (BILAG-based Composite Lupus Assessment), indice composito simile ad SRI(4) che richiede una miglior risposta in termini di indici BILAG ma non necessita di riduzione dello score SLEDAI-2K.

Studio **TULIP-1**: i pazienti sono stati trattati con ANF 150 mg Q4W (n=93) ed ANF 300 mg Q4W (n=180) e placebo (n=184).

L'end-point primario (SRI(4) alla 52° settimana è fallito in tutte le analisi eseguite, in quanto i pazienti trattati con ANF 300 mg e placebo hanno raggiunto l'esito primario, rispettivamente nel 46,9% e 43% dei casi, con una differenza assoluta rispetto al placebo di -3,9% (IC95% da -6,3% a +14%) (analisi con dati emendati rispetto ai farmaci usati e al dosaggio). Non sono stati raggiunti nemmeno gli end point secondari considerati "chiave" [SRI(4) alla 52° settimana nei pazienti con "alta firma genica interferonica"; SRI(4) alla settimana 24, riduzione della posologia steroidea al target alla settimana 52, riduzione del 50% dello score cutaneo CLASI alla settimana 12, tasso annualizzato di riaccensione di malattia]. Tra gli esiti secondari definiti "di supporto" è stato invece raggiunto il BICLA (per ANF 300 mg nel 37,2% e per placebo nel 26,6%, (p non calcolabile in quanto tale esito non era compreso nella analisi per molteplicità). Gli altri obiettivi secondari non chiave quali SLEDAI-2K, CLASI, riduzione delle articolazioni attive in chi ne aveva  $\geq 8$  al baseline non hanno raggiunto alcuna differenza rispetto al placebo.

Sulla scorta dei risultati dello studio TULIP-1 è considerato che per lo studio **TULIP-2**, pur concluso, non era stato ancora aperto il cieco, un comitato esterno di valutazione e la casa farmaceutica hanno deciso, prima di rompere i codici di questo studio, di modificarne gli esiti sostituendo quello primario con BICLA ed eliminando tra quelli secondari la risposta SRI(4) alla settimana 24, e nei pazienti con "alta firma genica interferonica" alla settimana 52.

In seguito a questa modifica nello studio TULIP 2 lo score BICLA alla settimana 52 (esito primario) è stato raggiunto dal 47,8% dei pazienti nel braccio ANF 300 mg Q4W e dal 31,5% di quelli in placebo (Diff ass. 16,3%; [IC95% da 6,3% a 26,3%]).

La significatività statistica è stata raggiunta anche per alcuni esiti secondari come la riduzione dello steroide alla posologia target dalla settimana 40 alla 52 (51,5% vs 30,2%, diff. assoluta 21,2% [IC95% da 6,8% a 35,7%]), la riduzione del 50%

dello score CLASI alla sett 52 (49,0% vs 25,0%, diff. assoluta 24,0% [IC95% da 4,3% a 43,6%]), mentre non è stato raggiunto l'obiettivo della riduzione del 50% del numero dei pazienti con 8 o più articolazioni dolenti e tumefatte (42,2% vs 37,5% (diff. assoluta 4,7%; [IC95% da -10,6 a +20,0%])).

Nella analisi complessiva di valutazione di efficacia di ANF, EMA ha deciso di utilizzare i dati ottenuti dall'analisi dell'indicatore BICLA per tutti e tre gli studi ed ha concluso che, nonostante i problemi metodologici legati alla modifica dell'end point primario, in tutti i tre studi i risultati del nuovo esito primario (BICLA) mostrano concordemente una efficacia modesta, ma clinicamente rilevante del farmaco rispetto al placebo; per questo motivo ne ha autorizzato la commercializzazione (vedi tabella 1)<sup>(8)</sup>.

### Sicurezza

Gli effetti avversi (ADR) più comuni di ANF 300 mg riportati nei tre studi registrativi sono stati le infezioni del tratto superiore delle vie respiratorie (34%), le bronchiti (11%), le reazioni legate all'infusione (9.4%) e le riattivazioni di herpes zoster (6.1%). Se si considerano le ADR osservate anche negli studi di estensione, quelle con una frequenza > 5% o > 2X rispetto al placebo sono state: rinfaringiti (17.8% vs 11.2%), infezioni del tratto respiratorio superiore (16.9% vs 9.9%), bronchiti (10.6% vs 4.7%), riattivazione di herpes zoster (6.4% vs 1.4%), ed artralgie (5.6% vs 2.2%). Le principali ADR giudicate legate al trattamento sono: le reazioni post-infusione (incidenza aggiustata per l'esposizione di 5.7/100 pazienti anno vs 1/100 pazienti anno di quelle non relate), le riattivazioni di herpes zoster (incidenza aggiustata per l'esposizione di 3/100 pazienti anno vs 1,8/100 pazienti anno di quelle non relate) e le reazioni di ipersensibilità (incidenza aggiustata per l'esposizione di 1,5/100 pazienti anno vs 0,4/100 pazienti anno di quelle non relate). Nonostante non si sia verificato nessun caso di tubercolosi attiva durante i 3 RCT l'incidenza di tb latente durante il trattamento con ANF (misurata annualmente) aggiustata per l'esposizione ha mostrato una tendenza all'incremento senza raggiungere la significatività statistica<sup>(8)</sup>.

## VALUTAZIONE COMPARATIVA DEI DATI DI EFFICACIA DI BELIMUMAB E ANIFROLUMAB

Dato che le indicazioni registrate di BLM ed ANF sono molto simili, anche se i criteri di rimborsabilità che sono stati mutuati dalle caratteristiche della popolazione negli studi registrativi prevedono livelli di attività di malattia non del tutto sovrapponibili (per BLM una attività di malattia definita da SLEDAI-2K >10 o >8 se associato a positività di antiDNA e per ANF da SLEDAI-2K >6), il Gruppo di Lavoro regionale sull'uso dei farmaci biotecnologici in Reumatologia ha deciso di valutare i 2 farmaci congiuntamente ed in modo comparativo.

Da un'analisi degli studi registrativi di BLM e ANF emergono le seguenti criticità:

1. entrambi i farmaci hanno indicazione in "add-on" alla terapia standard, attualmente identificata dalle raccomandazioni EULAR 2019 nella associazione antimalarico + steroide ± immunosoppressore<sup>(1)</sup>. All'epoca in cui gli studi sono stati disegnati e portati a termine però lo standard di cura era costituito dall'associazione obbligatoria di tutte le tre classi. Avere una esatta descrizione dei trattamenti assunti dai pazienti al baseline è quindi di fondamentale importanza per confrontare i risultati dei due farmaci e definire la trasferibilità dei risultati alla pratica clinica attuale. In particolare, l'analisi evidenzia che:

- negli studi di BLM non è possibile definire con esattezza quanti pazienti stessero assumendo al momento dell'arruolamento la terapia standard in vigore all'epoca, in quanto sono riportate le prevalenze di uso solo per ogni singola classe di farmaci, ma non del loro uso in associazione. In particolare, nello studio BLISS 52 il 96% dei pazienti era in terapia con lo steroide, il 67% con l'antimalarico ed il 42% con l'immunosoppressore; nel BLISS 76 il 76% dei pazienti con lo steroide, il 63% con l'antimalarico ed il 56% con l'immunosoppressore;
- anche negli studi di ANF viene riportata la prevalenza dei trattamenti al baseline solo per singola classe; in una successiva analisi post hoc eseguita accorpando gli studi TULIP-1 e TULIP-2 (pubblicata solo in forma di poster e quindi non sottoposta a referee) vengono dettagliate le associazioni in atto all'arruolamento: il 28,7% dei pazienti assumeva antimalarico + steroide

ed il 26,2% antimalarico + immunosoppressore + steroide. Sulla base di questi dati si può desumere che la terapia standard prevista all'epoca fosse attuata solo dal 26% dei pazienti, e comunque anche applicando le più recenti e meno stringenti raccomandazioni, la terapia piena fosse assunta solo da poco più del 50% dei pazienti.

2. come premesso, nel LES è complicato identificare un indicatore che al contempo valorizzi al meglio il farmaco rispetto alle necessità cliniche e consenta di confrontare farmaci diversi, ma:

- per gli studi registrativi di fase III di BLM l'indicatore scelto come esito primario -SRI(4)- deriva dai dati di una valutazione post-hoc di un RCT di fase 2 che aveva evidenti criticità cliniche (29% dei pazienti ANA negativi all'arruolamento, media di C3 e C4 nella norma) e che aveva fallito il proprio end-point primario ( $\Delta$  SELENA-SLEDAI). In tale studio infatti solo ad una rivalutazione dei dati escludendo i pazienti ANA negativi ed applicando un nuovo *end point* rappresentato da SRI(4) il farmaco era risultato efficace.
- per ANF i tre studi registrativi erano stati originariamente disegnati scegliendo SRI(4) quale *end point* primario. Poiché nello studio di fase II (MUSE) tale obiettivo era stato raggiunto, ma (nel TULIP-1) tale risultato non era stato confermato, mentre l'esito secondario di supporto BICLA aveva raggiunto la significatività statistica, si è deciso di modificare, prima dell'apertura del cieco, l'*end point* primario del TULIP-2 con l'indicatore BICLA; ciò ha consentito di dimostrare l'efficacia del farmaco. Alla luce dei dati soprariportati l'efficacia di ANF è stata rivalutata con un'analisi post-hoc di tutti e tre gli studi, utilizzando come esito l'indicatore BICLA. Tale analisi ha mostrato risultati statisticamente significativi e concordanti tra i 3 studi (*vedi tab.1*). A tutto ciò ovviamente consegue una riduzione della qualità delle prove e quindi una scarsa sicurezza (*certainty*) del risultato.

3. l'obiettivo di ridurre il più possibile la posologia cronica dello steroide è clinicamente molto importante; dalle anticipazioni sulle prossime raccomandazioni EULAR, la dose di corticosteroide da



raggiungere ritenuta auspicabile è stata abbassata da  $\leq 7,5$  mg/die di prednisone a  $\leq 5$  mg/die;

4. attualmente l'efficacia di entrambi i farmaci quali risparmiatori di steroide sul nuovo target EULAR è mal valutabile per l'assenza di studi specifici e conseguentemente poco trasferibile alla realtà clinica.

#### **Il Gruppo di Lavoro,**

dopo aver eseguito un confronto fra gli esiti degli studi registrativi delle due molecole (riportati in tabella 1 e 2), in assenza di confronti diretti fra i due farmaci, con i limiti del confronto indiretto ed in base alle criticità sopra descritte,

#### **ha espresso le seguenti considerazioni:**

- non è attualmente possibile stabilire in modo conclusivo la superiorità di un farmaco rispetto all'altro nell'uso prevalente;
- i dati di efficacia, di risparmio sull'utilizzo di steroidi e i dati di sicurezza di BLM sono consolidati da più di 10 anni di utilizzo nella pratica clinica. Recentemente tali risultati sono stati confermati da uno studio osservazionale su una coorte pazienti italiani<sup>(13)</sup>
- poiché non sono attualmente disponibili studi di confronto diretto su efficacia clinica, sicurezza e riduzione del consumo di steroide fra idrossiclorochina + uno dei due bDMARDs disponibili (BLM e ANF) versus idrossiclorochina + immunosoppressore, non è attualmente possibile definire in modo conclusivo quale associazione preferire

**e definito le raccomandazioni riportate nel box delle conclusioni (pag 11)**

**Tab 1:** studi registrativi di belimumab ed anifrolumab: confronto delle caratteristiche dei pazienti al baseline e della risposta in termini di SRI(4) e BICLA (*in rosso i risultati statisticamente significativi*).

	BELIMUMAB				ANIFROLUMAB					
	BLISS 52		BLISS 76		MUSE		TULIP-1		TULIP-2	
	BLM (n=290)	placebo (n=287)	BLM (n=273)	placebo (n=275)	ANF 300 mg (n=99)	placebo (n=103)	ANF 300 mg (n=180)	placebo (n=184)	ANF 300 mg (n=180)	placebo (n=182)
F (%)	280 (97%)	270 (94,0)	259 (94,9)	252 (91,6)	93 (93,9)	93 (91,2)	165 (91,7)	171 (93,9)	168 (93,3)	170 (93,4)
età (mediana ± SD)	36,2 ± 11,8	35,0 ± 10,6	40,5 ± 11,1	40,0 ± 11,9	39,1 ± 11,9	39,3 ± 12,9	42,0 ± 12,0	41,0 ± 12,3	43,1 ± 12,0	41,1 ± 11,5
durata malattia (aa ± SD)	5,9 ± 6,2	5,0 ± 4,6	7,2 ± 7,5	7,4 ± 6,7	8,0 ± 6,4	7,5 ± 7,2	7,3*	6,6*	7,9*	6,5*
SLEDAI-2K baseline	10,0±3,9	9,7±3,6	9,5±3,6	9,8±4,0	10,7±3,7	11,1±4,4	11,3±4,0	11,5±3,5	11,4±3,6	11,5±3,9
SLEDAI-2K ≥ 10	55,2%	55,1%	49,8%	50,9%	59,6%	59,8%	69,4%	73,4%	71,7%	72,0%
paz in OCS (%)	278 (95,9)	276 (96,2)	200 (73,3)	212 (77,1)	79 (79,8)	88 (86,3)	150 (83%)	153 (83%)	141 (78,3)	151 (83,0)
media OCS mg/die (media ± SD)	13,2 ± 9,5	11,9 ± 7,9	8,4 ± 7,9	9,4 ± 8,9	11,3 ± 6,4	12,8 ± 8,1	12,8 ± 12,0	11,9 ± 7,7	10,6 ± 6,4	10,7 ± 7,6
paz in OCS > 7,5 mg/die (%)	204/270 (70,3%)	192/287 (66,9%)	120/273 (44,0%)	126/245 (45,8%)						
paz in OCS ≥ 10 mg/die (%)					55/99 (55,6%)	64/102 (62,7%)	103/180 (57%)	102/184 (55%)	87/180 (48,3%)	83/182 (45,6%)
SRI (4) sett 52 (%)	167/290 (57,6%)	125/287 (43,6%)	118/273 (43,2%)	93/275 (33,8%)	62/99 (62,8%)	41/102 (38,8%)	84/180 (46,9%)	79/184 (43,0%)	100/180 (55,5%)	68/182 (37,3%)
Δ SRI (4) (95%CI)	14,0%*		9,4%*		24,0% (10,9 – 37,2)		3,9% (-6,3 – 14,1)		18,2% (8,1 – 28,3)	
OR SRI (4) (95%CI)	1,83 (1,30-2,59)		1,52 (1,07-2,15)							
BICLA sett 52 (%)					53/99 (53,5%)	26/101 (25,1%)	83/180 (46,1%)	54/184 (29,6%)	86/180 (47,8%)	57/182 (31,5%)
Δ BICLA (95%CI)					28,4% (15,3 – 41,5)		16,4% (6,7 – 26,2)		16,3% (6,3 – 26,3)	

\* l'intervallo di confidenza non è riportato negli studi e nell'EPAR

risultati dell'esito primario da RCT di fase 3 del programma di BLM

risultati degli esiti in valutazione comparativa di EMA (EPAR Fig 7 Forest plot of efficacy data in main clinical studies - Full analysis sets-)

**Tab 2:** studi registrativi di belimumab ed anifrolumab: confronto dei dati disponibili sul risparmio di steroide (*in rosso i risultati statisticamente significativi*).

	BELIMUMAB				ANIFROLUMAB					
	BLISS 52		BLISS 76		MUSE		TULIP-1		TULIP-2	
	BLM (n=290)	placebo (n=287)	BLM (n=273)	placebo (n=275)	ANF 300 mg (n=99)	placebo (n=103)	ANF 300 mg (n=180)	placebo (n=184)	ANF 300 mg (n=180)	placebo (n=182)
paz in OCS (%)	278 (95,9)	276 (96,2)	200 (73,3)	212 (77,1)	79 (79,8)	88 (86,3)	150 (83%)	153 (83%)	141 (78,3)	151 (83,0)
media OCS mg/die (media ± SD)	13,2 ± 9,5	11,9 ± 7,9	8,4 ± 7,9	9,4 ± 8,9	11,3 ± 6,4	12,8 ± 8,1	12,8 ± 12,0	11,9 ± 7,7	10,6 ± 6,4	10,7 ± 7,6
paz in OCS > 7,5 mg/die (%)	204/270 (70,3%)	192/287 (66,9%)	120/273 (44,0%)	126/245 (45,8%)						
% paz in OCS > 7,5 mg/die al BL che hanno ridotto ≥ 25% e raggiunto ≤ 7,5 mg/die nelle sett 40-52	38/204 (18,6%)	23/192 (12,0%)	21/120 (17,5%)	16/126 (12,7%)						
Riduzione dose OCS ≥ 50% alla sett 52	64/231 (27,7%)	39/220 (17,7%)	ND	ND						
paz in OCS ≥ 10 mg/die (%)					55/99 (55,6%)	64/102 (62,7%)	103/180 (57,2%)	102/184 (55,4%)	87/180 (48,3%)	83/182 (45,6%)
% paz in OCS ≥ 10 mg/die BL che hanno raggiunto ≤ 7,5 mg/die sett 40-52					31/55 (56,4%)	17/64 (27,3%)	51/103 (49,7%)	34/102 (33,1%)	45/87 (51,5%)	25/83 (30,2%)

OCS = corticosteroide orale (in mg di prednisone o equivalente; BL = baseline)

casistiche studiate;  risultati di esito valutato da EMA (EPAR Tab 33 data in main clinical studies Full analysis sets)

## CONCLUSIONI

Il Gruppo di Lavoro ritiene che, nonostante il differente meccanismo di azione, non sia attualmente possibile stabilire in modo conclusivo la superiorità di un farmaco rispetto all'altro nell'uso prevalente e che quindi belimumab (SC e EV) ed anifrolumab (EV) dovrebbero essere riservati a pazienti con LES che presentano un inadeguato controllo della malattia, definito da:

- SLEDAI-2K  $\geq$  10 (per anifrolumab  $\geq$  6 - con punteggio  $\geq$  4 per gli elementi clinici) oppure
- frequenti riacutizzazioni oppure
- elevata attività di malattia in presenza di anticorpi anti-dsDNA positivi e ridotti livelli di C3 o C4 nonostante una prima linea di trattamento con **antimalarico + cortisone** (per almeno 3 mesi e incapacità di ridurre il cortisonico ad una dose giornaliera accettabile)  $\pm$  **immunosoppressore**, sulla base del giudizio clinico valutato caso per caso.

A parità di valore clinico delle alternative terapeutiche disponibili la prescrizione dovrà tenere conto dell'uso ottimale delle risorse e considerare l'opzione più vantaggiosa per il sistema sanitario regionale.

La prescrizione dovrà avvenire da parte delle Reumatologie autorizzate dalla Regione ed è vincolata alla compilazione delle rispettive schede informatizzate AIFA.

Rispetto alla possibilità di trattamento di pazienti che presentano anche una componente renale (non prevalente) nel contesto sistemico della malattia, la CRF precisa che anifrolumab attualmente non ha tale indicazione registrata.

## CRITERI DI SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO

Dopo 6 mesi di trattamento la terapia con belimumab o anifrolumab dovrà essere sospesa se:

- SLEDAI-2K risulterà invariato, in presenza di un giudizio clinico complessivo di inefficacia (mancata riduzione della dose di corticosteroide/immunosoppressore, mancato miglioramento della qualità della vita, numero invariato o aumentato di *flare*);

OPPURE

- SLEDAI-2K risulterà peggiorato.

## BIBLIOGRAFIA

1. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:736–745.
2. Navarra SV et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721-31.
3. Furie R et al. A Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Study of Belimumab, a Monoclonal Antibody That Inhibits B Lymphocyte Stimulator, in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63:3918-30.
4. Manzi S et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1833-8.
5. Van Vollenhoven RF, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1343-9.
6. Stohl W et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis & Rheumatology* 2017;69(5):1016-27.
7. Benlysta®. Assessment report. EMA/CHMP/346577/2017. Procedure No. EMEA/H/C/002015/X/0046/G. [accesso: gennaio 2019]
8. Saphnelo®. Assessment report. EMA/4079/2022 16 December 2021. Procedure No. EMEA/H/C/004975/0000. [accesso: giugno 2023]
9. Psarras A et al. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology* 2017;56:1662-75.
10. Furie R et al. Anifrolumab, an Anti-Interferon- $\alpha$  Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *ArthritisRheumatol* 2017; 69:376-86.
11. Furie RA et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol* 2019;1:e208-19.
12. Morand EF et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2020;382:211-21.
13. Zen M et al. Early and Late Response and Glucocorticoid-Sparing Effect of Belimumab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus with Joint and Skin Manifestations: Results from the Belimumab in Real Life Setting Study—Joint and Skin (BeRLiSS-JS) *J. Pers. Med.* 2023, 13, 691.2023.