



DIEP/Lazio

Dipartimento di Epidemiologia
del Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

**ASL
ROMA 1**



**REGIONE
LAZIO**

Linee di indirizzo per l'uso appropriato dei farmaci biologici nel trattamento del morbo di Crohn nel Lazio

Documento del Gruppo di Lavoro sui FARMACI BIOSIMILARI
adottato dalla **Commissione Regionale del Farmaco (CoReFa)**

Aprile 2017

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO (CoReFa) *

PRESIDENTE

Vincenzo Panella – Direttore della Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali, Regione Lazio

COMPONENTI

Antonio Addis – Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio – Coordinatore CoReFa

Aldo Bertoli – Medicina interna, Policlinico Tor Vergata

Teresa Calamia – Farmacia ospedaliera, ASL Roma 1

Alberto Chiriatti – Medicina generale, ASL Roma 3

Enrico Cortesi – Oncologia, Policlinico Umberto I

Marina Davoli – Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio

Roberta Di Turi – Farmacia ospedaliera, ASL Roma 3

Enrico Girardi – Infettivologia, IRCCS Lazzaro Spallanzani

Anna Kohn – Gastroenterologia, A.O. San Camillo-Forlanini

Lorella Lombardozi, Alessandra Mecozzi – Area Politica del Farmaco, Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali, Regione Lazio

Gerardo Miceli Sopo - Farmacia ospedaliera, ASL Roma 2

Felice Musicco - Farmacia ospedaliera, IRCCS I.F.O.

Roberto Ricci – Cardiologia, Ospedale S. Spirito, ASL Roma 1

Giuseppe Traversa – Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Laura Amato – Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio

Alessandra Mecozzi – Area Politica del Farmaco, Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali, Regione Lazio

Monica Pirri – Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio

Massimo Sansone – Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali, Regione Lazio

Francesco Trotta – Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio

SEGRETERIA AMMINISTRATIVA

Marcello Giuliani – Area Politica del Farmaco, Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali, Regione Lazio

* Decreto del Commissario ad acta della Regione Lazio n. U00482 del 12/10/2015 e decreto di integrazione n. U00497 del 26/10/2015; Determinazione della Direzione Regionale Salute e Integrazione socio-sanitaria del Lazio n. G12963 del 28/10/2015 e determinazione di integrazione n. G13708 del 10/11/2015

Documento redatto sulla base dell'istruttoria effettuata dal Gruppo di Lavoro sui biosimilari, istituito con Determinazioni della Direzione Regionale Salute e Integrazione Socio-sanitaria del Lazio nn. G05686 del 12/05/2015, G07923 del 26/06/2015, G08694 del 13/07/2015.

Conclusioni del Gruppo di lavoro sui biosimilari

Sulla base delle evidenze raccolte e discusse durante le fasi istruttorie condotte dal Gruppo di lavoro sui biosimilari, viene approvata all'unanimità la seguente conclusione:

Nella scelta del farmaco biologico, viene ritenuto che, nell'ambito delle indicazioni autorizzate, l'uso di una qualunque delle specialità contenenti infliximab e adalimumab è sovrapponibile dal punto di vista di efficacia e sicurezza.

Linee di indirizzo della Commissione Regionale del Farmaco della Regione Lazio (CoReFa)

La Commissione Regionale del Farmaco della Regione Lazio (CoReFa), sulla base delle evidenze raccolte e discusse durante le fasi istruttorie, concorda con l'istruttoria del Gruppo di Lavoro sui biosimilari e formula all'unanimità le seguenti conclusioni:

Viene ritenuto che, nell'ambito delle indicazioni autorizzate (Tabella 1), l'uso di una qualunque delle specialità contenenti infliximab e adalimumab è sovrapponibile dal punto di vista di efficacia e sicurezza. La CoReFa concorda sul fatto che dall'analisi condotta non emergono particolari evidenze a sostegno della preferenza di uno dei due anti-TNF alfa rispetto all'altro (incluso il biosimilare), diverse da quelle economiche o legate a singole e documentabili situazioni cliniche. Per tale ragione il fabbisogno di terapie con anti-TNF alfa nella malattia di Crohn può essere soddisfatto, indistintamente e con una quota non inferiore al 75% della richiesta, con uno dei principi attivi indicati nella Tabella 1. La rimanente quota (fino al 25%) è ritenuta sufficiente a garantire il trattamento delle situazioni cliniche eccezionali documentate. Tali quote andrebbero calcolate per ogni centro prescrittore.

Sulla base delle analisi e degli approfondimenti fatti dal GdL sui biosimilari, la CoReFa raccomanda che la Regione favorisca, tra questi principi attivi, l'uso del farmaco più vantaggioso, dal punto di vista economico, secondo l'indicazione terapeutica registrata. In questo modo sarà sicura di garantire, sulla base delle attuali conoscenze, lo stesso livello di efficacia e sicurezza per il paziente e al tempo stesso di favorire il risparmio delle risorse per il SSR.

Tali linee di indirizzo non tengono conto degli aspetti organizzativi necessari all'implementazione delle conclusioni formulate dalla CoReFa. Inoltre, nel trattamento della popolazione pediatrica, la scelta tra i diversi anti-TNF alfa (infliximab originatore e biosimilare o adalimumab) andrà valutata dal prescrittore caso per caso.

Introduzione

Il presente documento ha l'obiettivo di illustrare il percorso seguito dal Gruppo di lavoro sui biosimilari per formulare le linee di indirizzo sull'uso appropriato dei farmaci biologici nel trattamento del morbo di Crohn nella pratica clinica della Regione Lazio.

Il Gruppo di lavoro sui biosimilari ha identificato preventivamente un metodo di lavoro per la redazione del documento di indirizzo e i relativi quesiti da approfondire.

Gli elementi considerati ai fini dello sviluppo delle linee di indirizzo sono stati i seguenti:

- 1) analisi dei farmaci biologici autorizzati nel Crohn e delle rispettive indicazioni terapeutiche;
- 2) analisi dei dati di utilizzo dei farmaci biologici nella malattia di Crohn;
- 3) dati epidemiologici relativi alle condizioni per le quali i farmaci biologici sono indicati;
- 4) analisi delle evidenze disponibili su efficacia e sicurezza comparativa dei farmaci biologici nel Crohn.

1) Analisi dei farmaci autorizzati nel Crohn e delle rispettive indicazioni terapeutiche

In Italia risultano commercializzate 6 specialità medicinali contenenti farmaci biologici e sono tutti anticorpi monoclonali (Tabella 1). In particolare, esistono 2 principi attivi appartenenti alla classe degli anti-TNF alfa (infliximab e adalimumab) e un principio attivo che agisce come anti-integrina $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab). Inoltre, per l'infliximab sono disponibili in commercio 3 specialità biosimilari (Inflectra, Remsima, Flixabi) oltre all'originator (Remicade).

In generale, dall'analisi dei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) delle specialità considerate, emerge che tutte le indicazioni terapeutiche autorizzate (sezione 4.1) dell'infliximab originator sono perfettamente sovrapponibili a quelle dei biosimilari di infliximab.

Viene riportato di seguito il dettaglio dell'analisi comparativa dei biologici per ogni indicazione autorizzata.

a) Trattamento del Crohn da moderato a grave nel paziente adulto

Si osserva che l'indicazione dell'infliximab (biosimilare e originatore) per il trattamento delle forme moderate e gravi del morbo di Crohn nel paziente adulto è sovrapponibile a quella dell'adalimumab. Il vedolizumab presenta indicazioni sovrapponibili con gli anti-TNF alfa (infliximab e adalimumab) in questa indicazione, e viene anche indicato come linea di trattamento dopo il fallimento di un anti-TNF alfa.

b) Trattamento del Crohn grave nel paziente pediatrico

Solo gli anti-TNF alfa presentano l'indicazione pediatrica; infliximab (originatore e biosimilare) e adalimumab hanno indicazioni interamente sovrapponibili. Il vedolizumab non è indicato in pediatria.

c) Trattamento del Crohn fistolizzante nel paziente adulto

Solo l'infliximab (originator e biosimilari) è indicato in questo sottogruppo di pazienti più gravi.

2) Analisi dei dati di utilizzo dei farmaci biologici nella malattia di Crohn

Dall'analisi della letteratura non sono emersi studi di farmacoutilizzazione condotti in Italia che valutano i pattern di uso dei diversi farmaci biologici nel setting della malattia di Crohn.

Attraverso i flussi amministrativi disponibili presso la Regione Lazio è stata selezionata nel periodo 2002-2014 una coorte di pazienti con diagnosi di Crohn all'interno della quale sono stati identificati gli utilizzatori

incidenti di biologici (infliximab e adalimumab). Degli 872 pazienti disponibili, 367 (42,1%) risultano aver iniziato il trattamento con infliximab, mentre 505 (57,9%) iniziano il trattamento con adalimumab. I pazienti in trattamento con infliximab presentano una maggiore prevalenza al basale di ulcere intestinali, fistole e ascessi rispetto a quelli trattati con adalimumab, elemento che sembra indicare una maggiore gravità della malattia di Crohn dei pazienti che iniziano il trattamento con infliximab.

3) Dati epidemiologici relativi alle condizioni per le quali i farmaci biologici sono indicati

- *Malattia di Crohn*

Nel Lazio sono disponibili dati di prevalenza e incidenza della malattia di Crohn (CD) stimati attraverso i flussi informativi correnti [1]. La prevalenza di CD a dicembre 2009 risulta più elevata nei maschi (91 per 100.000) che nelle femmine (81 per 100.000). Inoltre la prevalenza di CD aumenta all'aumentare dell'età, raggiungendo un picco tra la IV e la VII decade di vita, raggiungendo 128 casi per 100.000 nei maschi nella classe d'età 40-49 e 116 casi per le femmine nella fascia 50-59 anni. In entrambi i sessi la prevalenza diminuisce a partire dalla VIII decade.

L'incidenza calcolata nel periodo 2008-2009 si attesta su 7.4 casi per 100.000 maschi e 6.5 casi per 100.000 femmine. Anche in questo caso l'incidenza aumenta marcatamente all'aumentare dell'età fino alla terza decade di vita per entrambi i sessi arrivando a 10.7 casi nei maschi e 10.2 casi nelle femmine, per poi diminuire progressivamente in entrambi i sessi nelle decadi successive.

In questo studio i dati dei flussi informativi sono stati validati con le diagnosi cliniche dei pazienti provenienti da 5 centri clinici laziali.

4) Analisi delle evidenze disponibili su efficacia e sicurezza comparativa dei farmaci biologici nel Crohn

L'analisi delle evidenze è stata effettuata sulla base di quesiti specifici definiti preventivamente dal gruppo di lavoro.

Quesito a: I farmaci biologici nella malattia di Crohn presentano diverse linee di trattamento?

I farmaci considerati per l'analisi sono stati gli anti-TNF alfa (infliximab originator e biosimilare e adalimumab) e il vedolizumab. In base alla decisione dell'AIFA, l'accesso al vedolizumab in regime di rimborsabilità per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn attiva da moderata a grave è consentito esclusivamente come farmaco di terza linea [2].

Conclusioni quesito a: i farmaci biologici da utilizzarsi come seconda linea di trattamento (dopo il fallimento di corticosteroidi/immunosoppressori) sono gli anti-TNF alfa infliximab e adalimumab.

Quesito b: Tra i farmaci biologici che presentano la stessa linea di trattamento qual è quello di scelta?

- RCT testa a testa tra anti-TNF alfa

Non sono emersi in letteratura RCT testa a testa tra infliximab e adalimumab.

- Confronti indiretti (network meta-analisi)

L'unico confronto (indiretto) tra i due anti-TNF alfa è stato effettuato all'interno di una network meta-analisi pubblicata nel 2015 [3]. L'obiettivo primario della meta-analisi era quello di confrontare l'efficacia delle terapie per l'induzione e il mantenimento della remissione nei pazienti adulti con malattia di Crohn, sulla base delle evidenze dirette e indirette provenienti da RCT.

La ricerca della letteratura ha evidenziato 39 RCT dove venivano confrontati metotrexato, azatioprina / 6-mercaptopurina, infliximab, adalimumab, certolizumab, vedolizumab o terapie combinate con placebo o un controllo attivo.

I risultati mostrano che infliximab e adalimumab sono superiori rispetto al placebo sia nell'induzione che nel mantenimento. Mentre, quando infliximab e adalimumab vengono confrontati indirettamente, non emerge una superiorità per nessuno dei due sia in induzione che in mantenimento.

Table 1. Pair-Wise Comparisons for Induction of Remission

Intervention	Comparator, OR (95% CrI), ^a probability intervention superior to comparator (greater odds of remission)						
	Placebo	Azathioprine/ 6-mercaptopurine	Methotrexate	Certolizumab	Infliximab	Adalimumab	Infliximab + azathioprine Infliximab + methotrexate
Azathioprine/ 6-mercaptopurine	1.2 (0.76-2.1), 81%	-					
Methotrexate	1.5 (0.72-3.2), 88%	1.3 (0.49-2.9), 71%	-				
Certolizumab	1.4 (0.95-2.0), 96%	1.1 (0.58-2.0), 63%	0.89 (0.40-2.1), 38%	-			
Infliximab	2.8 (1.4-7.2), >99%	2.3 (1.3-5.0), >99%	1.8 (0.69-6.4), 89%	2.1 (0.98-5.5), 97%	-		
Adalimumab	2.9 (1.6-5.5), >99%	2.4 (1.0-4.9), 98%	1.9 (0.76-4.8), 92%	2.1 (1.0-4.6), 98%	1.0 (0.32-2.4), 53%	-	
Infliximab + azathioprine	4.3 (2.0-9.8), >99%	3.4 (1.9-6.3), >99%	2.7 (1.0-8.5), 98%	3.1 (1.4-7.7), >99%	1.5 (0.61-3.1), 85%	1.4 (0.59-4.2), 79%	-
Infliximab + methotrexate	2.6 (0.81-11), 94%	2.1 (0.67-7.9), 90%	1.7 (0.43-8.9), 76%	1.9 (0.56-8.2), 84%	0.93 (0.34-2.6), 44%	0.90 (0.22-4.4), 44%	0.62 (0.18-2.4), 23%
Vedolizumab	2.0 (1.2-3.3), >99%	1.6 (0.78-3.2), 91%	1.3 (0.53-3.2), 71%	1.4 (0.77-2.7), 89%	0.70 (0.25-1.5), 20%	0.67 (0.33-1.5), 15%	0.47 (0.18-1.1), 4%
							0.75 (0.17-2.7), 33%

^aAn OR greater than 1 favors the intervention (row) over the comparator (column), indicating a greater odds of induction of remission.

Table 2. Pair-Wise Comparisons for Maintenance of Remission

Intervention	Comparator, OR (95% CrI), ^a probability intervention superior to comparator (greater odds of remission)						
	Placebo	Azathioprine/ 6-mercaptopurine	Methotrexate	Certolizumab	Infliximab	Adalimumab	Infliximab + azathioprine Infliximab + methotrexate
Azathioprine/ 6-mercaptopurine	1.7 (1.3-2.6), >99%	-					
Methotrexate	2.4 (1.1-4.8), 98%	1.4 (0.58-2.8), 78%	-				
Certolizumab	2.0 (1.4-3.0), >99%	1.2 (0.65-1.9), 72%	0.85 (0.39-2.1), 34%	-			
Infliximab	2.8 (1.8-4.5), >99%	1.6 (1.0-2.5), 98%	1.2 (0.51-2.8), 65%	1.4 (0.77-2.6), 87%	-		
Adalimumab	5.1 (3.3-8.1), >99%	2.9 (1.6-5.1), >99%	2.1 (0.96-5.0), 97%	2.5 (1.4-4.6), >99%	1.8 (0.94-3.4), 96%	-	
Infliximab + azathioprine	5.2 (2.8-11), >99%	3.0 (1.7-5.5), >99%	2.2 (0.90-6.1), 96%	2.6 (1.3-6.0), 99%	1.8 (1.0-3.8), 98%	1.0 (0.48-2.5), 53%	-
Infliximab + methotrexate	2.6 (0.96-6.6), 97%	1.5 (0.57-3.7), 79%	1.1 (0.35-3.6), 54%	1.3 (0.44-3.5), 68%	0.91 (0.41-2.1), 41%	0.51 (0.17-1.4), 9%	0.48 (0.16-1.3), 8%
Vedolizumab	2.2 (1.3-3.7), >99%	1.3 (0.65-2.3), 76%	0.91 (0.39-2.3), 42%	1.1 (0.57-2.1), 59%	0.77 (0.39-1.5), 22%	0.42 (0.22-0.85), 1%	0.42 (0.17-0.92), 2%
							0.85 (0.29-2.5), 38%

^aAn OR greater than 1 favors the intervention (row) over the comparator (column), indicating a greater odds of maintaining remission.

Si può concludere che non emerge una superiorità in termini di efficacia tra i due anti-TNF alfa infliximab e adalimumab. Va ricordato che la trasferibilità dei confronti indiretti alla pratica clinica presenta dei limiti. Tali limiti possono essere rappresentati dall'eterogeneità delle popolazioni incluse negli RCT oggetto del confronto; in particolare, la precedente esposizione a un altro anti-TNF alfa e la variabilità degli schemi terapeutici degli RCT limita la generalizzabilità di questi risultati.

Pertanto, al fine di confermare le conclusioni della sopracitata revisione della letteratura, sono necessari confronti diretti tra i due anti-TNF alfa.

- Confronti diretti (CER Lazio)

È stato condotto uno studio osservazionale utilizzando i dati dei flussi informativi disponibili nel Lazio con l'obiettivo di confrontare l'incidenza di eventi di chirurgia dell'intestino e di infezioni in pazienti con CD in trattamento con infliximab o adalimumab.

I soggetti con CD sono identificati tra l'anno 2002 e il 2014 attraverso un algoritmo basato sulle dimissioni ospedaliere ed esenzioni. I nuovi utilizzatori dei farmaci in studio sono identificati tra il 2008 e il 2014 attraverso le prescrizioni farmaceutiche. La data indice è la prima prescrizione di infliximab o adalimumab in assenza di utilizzo di questi farmaci nell'anno precedente. Gli esiti considerati sono la chirurgia dell'intestino e le infezioni, identificati attraverso le ospedalizzazioni. Le caratteristiche demografiche, le comorbidità, i consumi farmaceutici precedenti sono stati considerati come potenziali confondenti. Sono state effettuate due analisi: *intention to treat* e *as treated*; nell'analisi *as treated* l'osservazione termina per uno dei seguenti eventi: esito, decesso, switch, discontinuazione. In entrambi i casi è stato stimato l'hazard ratio di infliximab rispetto ad adalimumab aggiustato per i potenziali confondenti.

Dai risultati emerge che sono stati arruolati 872 pazienti CD (donne: 50,1%, soggetti con età maggiore di 40 anni: 51,9%). I pazienti con CD in trattamento con infliximab presentano più fistole o ascessi o ulcere dell'intestino rispetto ad adalimumab (26.2% vs 13.1%). L'incidenza di chirurgia dell'intestino e infezioni gravi associate a infliximab rispetto ad adalimumab è simile (chirurgia aHR 0.92, IC95%: 0,58-1,47; infezioni aHR 1.02; IC: 0,37-2,82).

Nella coorte di pazienti con CD che inizia per la prima volta un trattamento con biologici anti-TNF non emergono differenze statisticamente significative tra infliximab e adalimumab per il rischio di chirurgia e di infezione.

Conclusioni quesito b: sulla base delle attuali evidenze disponibili e tenendo conto dell'analisi effettuata con i dati derivanti dai flussi amministrativi della Regione Lazio, gli anti-TNF alfa infliximab e adalimumab possono essere considerati sovrapponibili per efficacia e sicurezza.

Quesito c: Nel caso dell'infliximab, quale può essere il ruolo del biosimilare? Esistono differenze tra originator e biosimilari in termini di efficacia e sicurezza?

Quesito d: I biosimilari rappresentano uno scenario importante solo nel caso di pazienti naïve o anche nel caso degli switcher?

- Evidenze da RCT

Non risultano disponibili in letteratura RCT testa a testa nel setting della malattia di Crohn con l'obiettivo di confrontare infliximab originator e biosimilare su esiti clinici robusti di efficacia e sicurezza.

- Evidenze da RS/meta-analisi

A febbraio 2017 è stata pubblicata una revisione sistematica della letteratura con l'obiettivo di analizzare i dati disponibili provenienti da studi clinici (CT) che hanno verificato la validità dell'indicazione del biosimilare di infliximab (CT-P13) per il trattamento delle malattie intestinali croniche infiammatorie (MICI o IBD), ovvero Crohn e colite ulcerosa, nei pazienti naïve e nei pazienti che sono passati dall'originatore di infliximab al biosimilare (switcher), concentrandosi su esiti di efficacia clinica, sicurezza e immunogenicità [4].

La revisione della letteratura ha evidenziato 11 studi eleggibili per l'analisi in cui sono stati inclusi un totale di 1007 pazienti con MICI: 570 pazienti affetti da malattia di Crohn (294 switcher e 276 naïve), 435 pazienti affetti da colite ulcerosa (127 switcher e 308 naïve). Due pazienti avevano diagnosi di IBD non classificata. Nel complesso, non è stata osservata alcuna differenza significativa tra l'efficacia dell'infliximab originator e il suo biosimilare CT-P13. Quattro studi su 11 studi hanno riportato i dati degli switcher separatamente da quelli dei pazienti naïve ; 3 dei quattro studi non hanno mostrato differenze significative tra i due gruppi, con l'eccezione dei pazienti switcher che avevano già sviluppato anticorpi contro l'infliximab originator o, in alcuni casi, adalimumab. Uno studio ha evidenziato una differenza significativa tra i due gruppi, indicando una risposta migliore nel gruppo naïve confrontato con il gruppo switcher.

Inoltre, nessuno studio ha riportato una differenza significativa tra infliximab originator e il suo biosimilare CT-P13 per quanto riguarda la sicurezza. Anche dalle analisi di sicurezza stratificate tra naïve e non-naïve non è stata osservata differenza tra i due gruppi.

È opportuno evidenziare che la revisione sistematica ha alcuni limiti. Infatti, essa è basata su studi non controllati, in quanto non sono disponibili RCT testa a testa. Inoltre, i risultati sono eterogenei per l'uso di diverse classificazioni, metodi e criteri per valutare l'efficacia, la sicurezza e la immunogenicità tra i vari studi. Il tempo di follow-up degli studi è relativamente breve.

Gli autori della revisione concludono che gli studi analizzati non hanno segnalato una differenza significativa in termini di efficacia, sicurezza e immunogenicità quando si confronta l'esperienza clinica di infliximab originatore e biosimilare nel trattamento dell'IBD sulla base di dati di letteratura.

- Evidenze da sorveglianze italiane (PROSIT-BIO)

In Italia sono stati pubblicati a febbraio 2017 i risultati dello studio PROSIT-BIO, studio multicentrico, prospettico di coorte [5]. 547 pazienti con MICI (313 con malattia di Crohn e 234 con colite ulcerosa) trattati con farmaci biologici sono stati arruolati da 31 centri di riferimento; 311 pazienti erano naïve agli anti-TNF, 139 avevano una precedente esposizione a biologici, e i restanti 97 sono passati al biosimilare CT-P13. L'efficacia del biosimilare è stata valutata in 434 pazienti che hanno ricevuto il trattamento per almeno 8 settimane. Dopo ulteriori 8, 16 e 24 settimane, le stime di efficacia sono state 95,7%, 86,4% e 73,7% per i naïve , 97,2%, 85,2% e 62,2% per quelli con precedente esposizione a biologico, e 94,5%, 90,8% e 78,9% per gli switcher.

Va evidenziato che non è stato effettuato alcun confronto diretto tra originator e biosimilare e che i risultati rappresentano una sorveglianza prospettica (a 6 mesi) dell'efficacia e della sicurezza del biosimilare. Tuttavia, nelle conclusioni gli autori dichiarano che i dati preliminari sulla efficacia e la sicurezza del biosimilare di infliximab (CT-P13) sono in linea con quelli di infliximab originator.

- Altre evidenze (audit clinici, position paper)

- 1) Audit nazionale Royal College of Physician

L'Ordine dei Medici del Regno Unito ha pubblicato nel 2016 il report con i risultati dell'audit clinico nazionale di terapie biologiche nelle MICI [6]. L'audit clinico nazionale aveva l'obiettivo di misurare l'efficacia, la sicurezza e l'uso appropriato delle terapie biologiche in pazienti affetti da MICI nel Regno Unito. L'audit aveva anche lo scopo di catturare il punto di vista dei pazienti sulla loro qualità di vita a diversi intervalli durante il trattamento. Il rapporto si basa sui pazienti che hanno iniziato un trattamento con terapie biologiche (nuovi utilizzatori).

La partecipazione all'audit sulle terapie biologiche rimane consistente. Tra il 1° marzo 2015 e il 29 febbraio 2016, 138 delle 159 (87%) strutture per adulti eleggibili e 19 dei 25 (76%) centri pediatrici specializzati per le IBD nel Regno Unito hanno partecipato a questo audit. Ciò equivale a un totale di 2722 pazienti adulti e 278 pazienti pediatrici.

I risultati per efficacia e sicurezza sono i seguenti:

L'efficacia a breve termine di infliximab biosimilare (Inflectra e Remsima) è equivalente all'originator (Remicade). La risposta a 3 mesi è stata osservata nell'84% degli adulti e nell'86% dei pazienti pediatrici trattati con Inflectra / Remsima e nell'85% dei pazienti adulti e pediatrici trattati con Remicade

Le terapie biologiche sono state considerate sicure. Il 10% degli adulti e il 5% dei pazienti pediatrici ha sperimentato una reazione avversa nei 3 mesi di follow-up. La reazione avversa più comune era l'eruzione cutanea (3% nei pazienti adulti, 2% nei pazienti pediatrici); le infezioni sono state osservate nell'1% degli adulti. Non sono stati segnalati tumori maligni.

I risultati dell'audit hanno portato a formulare raccomandazioni specifiche tra le quali quella che ritiene che i clinici devono usare i biosimilari di infliximab come prima linea di anti-TNF alfa nei pazienti con IBD attiva in cui l'uso del biologico è appropriato.

2) Raccomandazioni della British Society of Gastroenterology (BSG) sull'uso del biosimilare di infliximab nelle MICI [7].

L'analisi della letteratura condotta dalla BSG evidenzia l'assenza di studi controllati. Tuttavia la BSG sostiene che ci sono dati sufficienti provenienti da studi osservazionali per dimostrare che la sicurezza, l'immutabilità e l'efficacia clinica del biosimilare di infliximab (CT-P13) sono paragonabili all'originator, e che il passaggio (switch) dall'originatore al biosimilare (CT-P13) è anche sicuro ed efficace.

La raccomandazione della BSG prevede che i pazienti che iniziano con infliximab (naïve) possono ricevere una prescrizione di Remicade, Remsima o Inflectra, tenendo in considerazione che le evidenze dimostrano efficacia clinica simile.

Inoltre BSG asserisce che ci sono prove sufficienti per raccomandare che i pazienti che presentano una risposta clinica stabile o che sono in remissione con l'originator (Remicade) possono essere switchati al biosimilare (Remsima o Inflectra) mantenendo la stessa posologia e il medesimo schema terapeutico.

3) Position Statement ECCO (2017)

A gennaio 2017 la European Crohn's Colitis Organisation [ECCO] ha pubblicato un aggiornamento del position statement sull'uso dei biosimilari nelle MICI [8]. L'esigenza dell'aggiornamento è nata dall'accumulo di evidenze nel corso degli ultimi anni sull'uso dei biosimilari di infliximab che ha portato a una maggiore confidenza degli specialisti nel prescrivere i biosimilari.

Innanzitutto, emerge come molte società scientifiche nazionali (tra cui quella italiana) supportassero già (dal 2014) l'uso del biosimilare nei pazienti naïve.

Table 1. Available society guidelines.

Author, date	Society	Biosimilarity	Interchangeability	Same INN?	Extrapolation	Automatic substitution	Use in naïve patients	Switching	Therapeutic freedom on prescription	Postmarketing surveillance/registries required
No authors listed ⁸ [2015]	British Society of Gastroenterology	Yes	No	No	NA	No	Yes	Yes	Yes, by brand name	Yes
Vermeire <i>et al.</i> ⁹ [2015]	Belgian IBD Research and Development	Questionable	No	NA	No	No	Yes	No	Yes	NA
Mularczyk <i>et al.</i> ¹⁰ [2014]	Polish National Consultant in Gastroenterology	Questionable	No	NA	No	No	Yes	Awaiting studies	NA	NA
Argüelles-Arias <i>et al.</i> ⁷ [2013]	Spanish Society of Gastroenterology	Questionable	No	No	No	No	Yes	No	NA	Yes
de Ridder <i>et al.</i> ¹¹ [2015]	ESPGHAN Paediatric IBD Porto Group	Questionable	No	No	No	No	Yes	No	NA	Yes
Annese <i>et al.</i> ⁶ [2014]	Italian Group for IBD	Questionable	No	No	No	No	Yes	Awaiting studies	NA	Yes
Devlin <i>et al.</i> ¹² [2013]	Canadian Association of Gastroenterology	Questionable	No	NA	No	No	Awaiting studies	No	NA	Yes
Danese <i>et al.</i> ⁵ [2013]	European Crohn's and Colitis Organisation	Questionable	No	No	No	No	Awaiting studies	No	NA	Yes

NA, not available; INN, International Non-Proprietary Name.



DI EPI Lazio
Dipartimento di Epidemiologia
del Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

**ASL
ROMA 1**



**REGIONE
LAZIO**

Il position statement è basato su una revisione sistematica che ha portato all'identificazione di 15 studi pubblicati che valutavano efficacia, sicurezza e immunogenicità di infliximab biosimilare. I risultati di questa revisione sono riportati nelle tabelle seguenti:

Table 3. Characteristics of the studies evaluating the efficacy of CT-P13 in IBD patients.⁴⁰

Study	Study population	Clinical response rates	Clinical remission rates
Jung YS <i>et al.</i> , South Korea ⁴²	74 patients [32 anti-TNF naïve CD, 42 anti-TNF naïve UC]	CD: 90.6% at Week 8, 95.5% at Week 30, 87.5% at Week 54 UC: 81% at Week 8, 91.3% at Week 30, 100% at Week 54	CD: 84.4% at Week 8, 77.3% at Week 30, 75% at Week 54 UC: 38.1% at Week 8, 47.8% at Week 30, 50% at Week 54
Park SH <i>et al.</i> , South Korea ⁴³	173 patients [83 moderate-to-severe CD, 12 fistulizing CD or 78 moderate-to-severe UC]	Moderate-to-severe CD: 87.2% at Week 14, 79.5% at Week 30 Fistulising CD: 66.7% at Week 14, 66.7% at Week 30 Moderate-to-severe UC: 75.5% at Week 14, -72.2% at Week 30	Moderate-to-severe CD: 69.2% at Week 14, 59% at Week 30 Fistulising CD: 33.3% at Week 14, 50% at Week 30 Moderate-to-severe UC: 49.1% at Week 14, 37% at Week 30
Kang YS <i>et al.</i> , South Korea ⁴¹	17 patients enrolled [8 CD, 9 UC]. Induction treatments were done in 5 UC and 3 CD patients	Clinical response and remission at Week 8 were achieved in 7 patients [5 UC and 2 CD]	
Farkas <i>et al.</i> , Hungary ¹⁴	39 patients enrolled [18 CD, 21 UC]. Induction treatment was completed in 16 CD patients and 15 UC patients	CD: 37.5% at Week 8 UC: 20% at Week 8	CD: 50% at Week 8 UC: 66.7% at Week 8
Farkas <i>et al.</i> , Hungary ¹⁵	63 UC patients [24 in acute severe flare-up, 39 in chronic, refractory activity]	UC: 82.5% at Week 14	UC: 47.6% steroid-free remission at Week 14
Gecse KB <i>et al.</i> , Hungary ¹⁶	210 patients [126 CD, 84 UC]	CD: 81.4% at Week 14 UC: 77.6% at Week 14	CD: 53.6% at Week 14 UC: 58.6% at Week 14
Gecse K <i>et al.</i> , Hungary ⁶⁸	291 patients [184 CD, 107 UC]	CD: 83% at Week 14, 77% at Week 30, 58% at Week 54 UC: 78% at Week 14, 69% at Week 30, 64% at Week 54	CD: 55% at Week 14, 57% at Week 30, 47% at Week 54 UC: 59% at Week 14, 46% at Week 30, 53% at Week 54
Keil R <i>et al.</i> , Czech Republic ⁶⁹	52 patients [30 CD, 22 UC]	Partial response in CD [\geq 70-point decrease in CDAI score from baseline] at Week 14: 50% Partial response in UC [\geq 2-point decrease in partial Mayo score from baseline] at Week 14: 54.5%	Remission in CD [CDAI < 150] at Week 14: 50% remission in UC [total score on partial Mayo index \leq 2 points] at Week 14: 40.9%
Jahnsen J <i>et al.</i> , Norway ⁴⁶	78 patients [46 CD, 32 UC]	N.A.	CD: 79% at Week 14 UC: 56% at Week 14
Smits LJ <i>et al.</i> , The Netherlands ⁷⁰	83 patients [57 CD, 24 UC, 2 IBD-unclassified]	N.A.	N.A.
Bortlik M <i>et al.</i> , Czech Republic ⁷¹	104 patients [79 CD, 25 UC]	CD: 89.6% at Week 22 UC: 78.3% at Week 22	UC: 50% of mucosal healing [Mayo endoscopic sub-score 0 or 1] at Week 22
Kolar M <i>et al.</i> , Czech Republic ⁴⁷	74 patients [56 CD, 18 UC]	After switching from original to biosimilar IFX: disease activity was stable until the end of follow-up [remission at Week 0 versus Week 24: 72% versus 78%]. One patient presented loss of response	
Fiorino G <i>et al.</i> , Italy ¹⁵	397 patients [223 CD, 174 UC]	Were considered responders: 144/156 naïve patients [69 CD]. 49/58 previously exposed to anti-TNF [42 CD] and 77/82 [43 CD] switched	N.A.

CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis; IBD, inflammatory bowel disease; TNF, tumour necrosis factor; IFX, infliximab; CRP, C-reactive protein; N.A., not available; CDAI, Crohn's Disease Activity Index.

Table 4. Characteristics of the studies evaluating the safety of CT-P13 in IBD patients.⁴⁰

Study	Study population	Adverse events	Infusion-related reaction	Death
Jung YS <i>et al.</i> , South Korea ⁴²	74 patients [32 anti-TNF naïve CD, 42 anti-TNF naïve UC]	N.A.	0	0
Park SH <i>et al.</i> , South Korea ⁴³	173 patients [83 moderate-to-severe CD, 12 fistulising CD, 78 moderate-to-severe UC]	Mild-moderate in severity: 10%. Infections: 2, abdominal pain: 1	2	0
Keil R <i>et al.</i> , Czech Republic ⁶⁹	52 patients [30 CD, 22 UC]	Lower-extremity phlebothrombosis: 1, herpes labialis: 1, pneumonia: 1	1	0
Gecse KB <i>et al.</i> , Hungary ¹⁶	210 patients [126 CD, 84 UC]	17.1% of all patients, infections: 5.7%	6.6%	0
Gecse KB <i>et al.</i> , Hungary ⁶⁸	291 patients [184 CD, 107 UC]	Infections: 23 [7.9%]	21 [6.6%]	1
Smits LJ <i>et al.</i> , The Netherlands ⁷⁰	83 patients [57 CD, 24 UC, 2 IBD-unclassified]	N.A.	N.A.	0
Bortlik M <i>et al.</i> , Czech Republic ⁷¹	104 patients [79 anti-TNF naïve CD, 25 anti-TNF naïve UC]	Infections: 10, skin lesions: 10	0	0
Kolar M <i>et al.</i> , Czech Republic ⁴⁷	74 patients [56 CD, 18 UC]	1	0	0
Fiorino G <i>et al.</i> , Italy ¹⁵	397 patients [223 CD, 174 UC]	33 [8.3%]	21 [5.3%]	0

CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis; IBD, inflammatory bowel disease; AEs, adverse events; N.A., not available, TNF, tumour necrosis factor.

Table 5. Characteristics of the studies evaluating the immunogenicity of CT-P13 in IBD patients.⁴⁰

Study	Study population	Antidrug antibodies [ADA]
Gecse KB <i>et al.</i> , Hungary ¹⁶	210 patients [126 CD, 84 UC]	Baseline ADA positivity was detected in a significantly higher number of patients who had received previously IFX treatment as compared with IFX-naïve patients
Kolar M <i>et al.</i> , Czech Republic ⁴⁷	74 patients [56 CD, 18 UC]	No increase in immunogenicity was found after switching from originator to biosimilar IFX
Ben-Horin S <i>et al.</i> ²⁰	Sera from 125 IBD patients and controls	All 56 anti-Remicade® ADA-negative control sera were also negative for anti-Remsima® ADA. All 69 positive anti-Remicade® IBD sera were cross-reactive with Remsima®
Malickova K <i>et al.</i> , Czech Republic ⁷²	60 IFX-naïve IBD patients treated by the biosimilar IFX [Remsima®] and 71 IBD patients treated by the innovator IFX [Remicade®]	At Week 2: no significant difference in proportion of patients with positive ADA was observed between original and biosimilar IFX. At Week 14: the proportion of patients with positive antibodies [ADA, ANA, anti-dsDNA, and anti-ENA] was not different comparing therapy with original and biosimilar IFX

CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis; IBD, inflammatory bowel disease; IFX, infliximab; ADA, antidrug antibodies; ANA, antinuclear antibodies; anti-dsDNA, anti-double-stranded DNA; anti-ENA: anti-extractable nuclear antigens.

Dall'analisi dei risultati della revisione sistematica si può concludere che lo switch da infliximab originatore a biosimilare (CT-P13) non determina problemi di efficacia e sicurezza nel setting delle MICI.

Per quanto riguarda l'immunogenicità, l'evidenza proveniente dallo studio NOR-SWITCH attesta che non ci sono differenze in termini di sviluppo di anticorpi nei pazienti che passano da infliximab originatore a infliximab biosimilare (CT-P13), inclusi i pazienti con MICI.

I risultati di questa revisione sistematica sono stati discussi in una Consensus ECCO che ha approvato alcuni statement. I più rilevanti sono i seguenti:

- i. Quando viene approvato un biosimilare in EU, esso deve essere considerato di pari efficacia rispetto al prodotto di riferimento quando usato in accordo alle informazioni presenti nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
- ii. Lo switch da originatore a biosimilare nei pazienti con MICI è accettabile. Gli studi di switching possono fornire evidenze rilevanti per l'efficacia e la sicurezza.

Conclusioni quesiti c, d: i biosimilari di infliximab rappresentano una valida alternativa terapeutica e le evidenze vanno nella direzione di mostrare pari efficacia, sicurezza e immunogenicità rispetto a infliximab originatore. Questo è valido nelle MICI, quindi anche nel CD, sia in pazienti adulti che pediatrici. Sicuramente i biosimilari di infliximab possono essere usati nei pazienti che devono iniziare un trattamento con infliximab, ma oramai vi è sufficiente consenso (basato su evidenze) che anche lo switch tra originatore e biosimilare può essere praticabile senza compromettere efficacia, sicurezza e immunogenicità.

Quesito e: Quale farmaco utilizzare se fallisce il trattamento con il primo biologico utilizzato?

La revisione della letteratura ha messo in luce una meta-analisi pubblicata nel 2015 [9]. Questo studio aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza di un secondo anti-TNF dopo il fallimento (primario/secondario) o intolleranza al primo anti-TNF.

La revisione ha incluso 46 studi (37 nella CD). Gli studi nel Crohn comprendevano 32 studi in cui lo switch era avvenuto da infliximab a adalimumab, 4 studi in cui lo switch era da infliximab a certolizumab e 1 solo studio in cui lo switch avveniva da adalimumab a infliximab.

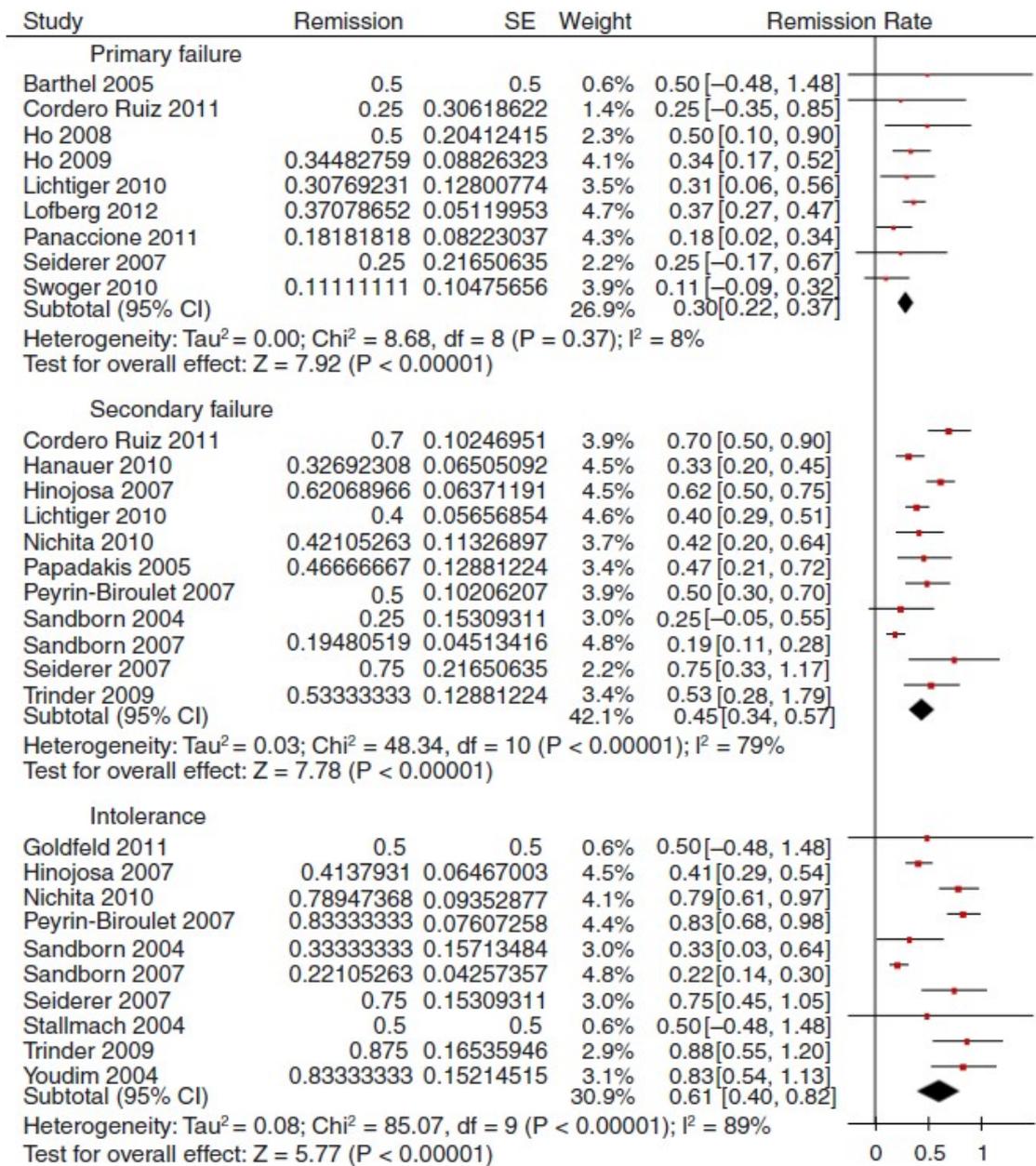
Nel caso di un secondo anti-TNF dopo il fallimento primario (mancata risposta) nel Crohn, tutti gli studi disponibili riguardavano lo switch da infliximab ad adalimumab. In questo caso la remissione dopo fallimento primario era del 30%.

Nel caso di un secondo anti-TNF dopo il fallimento secondario (perdita di risposta) nel Crohn, 11 studi riguardavano il passaggio da infliximab ad adalimumab, 1 studio il passaggio da infliximab a certolizumab, gli altri riguardavano il passaggio da adalimumab a infliximab. Complessivamente la remissione dopo fallimento secondario era del 45%.

Dieci studi valutavano lo switch da infliximab ad adalimumab dopo intolleranza a infliximab. Il tasso di remissione dopo intolleranza era del 61%.

L'efficacia di un secondo anti-TNF nel Crohn dipende dalla causa dello switch. Il tasso di remissione è più alto quando la ragione per sospendere il primo anti-TNF è l'intolleranza (61%), rispetto al fallimento secondario (45%) o primario (30%).

Supplementary Figure 1. Remission rates with adalimumab or certolizumab after failure of Infliximab in patients with Crohn's disease. Values are shown for primary failure, secondary failure, and intolerance to infliximab.



Conclusioni quesito e: dopo il fallimento del primo biologico l'evidenza disponibile si concentra tutta sugli anti-TNF. Inoltre gli studi principali affrontano prevalentemente il passaggio da infliximab ad adalimumab. In particolare, a seconda del motivo dello switch quando fallisce il primo anti-TNF può essere indotta la remissione con un secondo anti-TNF.

Conclusioni del Gruppo di lavoro

Sulla base delle evidenze raccolte e discusse durante le fasi istruttorie condotte dal GdL, viene approvata all'unanimità la seguente conclusione:

- *Gli anti-TNF alfa (infliximab e adalimumab) sono i biologici di elezione dopo il fallimento di corticosteroidi/immunoppressori nel morbo di Crohn da moderato a grave sia nei pazienti adulti che pediatrici. Gli anti-TNF alfa considerati presentano anche un analogo profilo beneficio/rischio.*
- *I biosimilari di infliximab sono una alternativa terapeutica di pari efficacia, sicurezza e immunogenicità rispetto all'originatore infliximab sia nei pazienti naïve che nel caso di switch.*
- *Dopo il fallimento di un primo anti-TNF, l'uso di un secondo anti-TNF è una alternativa possibile per indurre nuovamente la remissione.*

Nella scelta del farmaco biologico, viene pertanto ritenuto che, nell'ambito delle indicazioni autorizzate (Tabella 1), l'uso di una qualunque delle specialità contenenti infliximab e adalimumab è sovrapponibile dal punto di vista di efficacia e sicurezza.

Monitoraggio dell'aderenza alle linee di indirizzo

L'implementazione delle linee di indirizzo deve essere monitorata attraverso uno specifico indicatore. A partire dalla data di pubblicazione dell'atto regolatorio regionale con cui verranno adottate le linee di indirizzo, saranno verificati i consumi dei farmaci biologici nel Crohn su base semestrale nel periodo seguente attraverso i flussi informativi sanitari disponibili presso la Regione Lazio.

In particolare sarà utilizzato il seguente indicatore di aderenza alle linee di indirizzo:

- *percentuale di utilizzo di infliximab (biosimilare e originator) nella malattia di Crohn dell'adulto.*

I consumi dei vari biologici saranno calcolati come numero di prescrizioni e DDD/1000 abitanti die e sarà effettuata l'analisi della variabilità regionale tra i diversi centri prescrittori.

Verrà monitorata l'entità dello switch tra le varie specialità contenenti biologici a livello regionale e la eventuale variabilità del fenomeno.

Bibliografia

- 1) Di Domenicantonio R, Cappai G, Arcà M, Agabiti N, Kohn A, Vernia P, Biancone L, Armuzzi A, Papi C, Davoli M. Occurrence of inflammatory bowel disease in central Italy: a study based on health information systems. *Dig Liver Dis.* 2014 Sep;46(9):777-82. doi: 10.1016/j.dld.2014.04.014.
- 2) Piano Terapeutico AIFA su Vedolizumab (Entyvio). Accesso al documento effettuato il 24 marzo 2017. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Entyvio_CD_15.04.2016.zip
- 3) Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, Kuenzig E, Tomlinson G, Siegel CA, Melmed GY, Kaplan GG. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology.* 2015 Feb;148(2):344-54.e5; quiz e14-5. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.011. Epub 2014 Oct 16.
- 4) Radin M, Sciascia S, Roccatello D, Cuadrado MJ. Infliximab Biosimilars in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs.* 2017 Feb;31(1):37-49. doi: 10.1007/s40259-016-0206-1.
- 5) Fiorino G, Manetti N, Armuzzi A, Orlando A, Variola A, Bonovas S, Bossa F, Maconi G, D'Inca R, Lionetti P, Cantoro L, Fries W, Annunziata ML, Costa F, Terpin MM, Biancone L, Cortelezzi CC, Amato A, Ardizzone S, Danese S, Guidi L, Rizzuto G, Massella A, Andriulli A, Massari A, Lorenzon G, Ghione S, Kohn A, Ventra A, Annese V; PROSIT-BIO Cohort. The PROSIT-BIO Cohort: A Prospective Observational Study of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Infliximab Biosimilar. *Inflamm Bowel Dis.* 2017 Feb;23(2):233-243. doi: 10.1097/MIB.0000000000000995.
- 6) Royal College of Physicians IBD Programme. National clinical audit of biological therapies: UK inflammatory bowel disease (IBD) audit—annual report. Sep 2016. <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-clinical-audit-biological-therapies-annual-report-2016>
- 7) BSG Guidance on the Use of Biosimilar Infliximab CT-P13 in Inflammatory Bowel Disease. February 2016. <http://www.bsg.org.uk/clinical-guidance/ibd/bsg-guidance-on-the-use-of-biosimilar-infliximab-ct-p13-in-ibd.html>
- 8) Danese S, Fiorino G, Raine T, Ferrante M, Kemp K, Kierkus J, Lakatos PL, Mantzaris G, van der Woude J, Panes J, Peyrin-Biroulet L. ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease-An Update. *J Crohns Colitis.* 2017 Jan;11(1):26-34. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw198.
- 9) Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Apr;41(7):613-23. doi: 10.1111/apt.13083.

Tabella 1. Analisi delle indicazioni terapeutiche riportate negli RCP⁽¹⁾ dei farmaci biologici autorizzati per il trattamento del morbo di Crohn.

Indicazione	Indicazione (full)	Infliximab	Infliximab	Infliximab	Infliximab	Adalimumab	Vedolizumab
		Remicade ATC: L04AB02 originator ema approval 08/1999	Inflextra ATC: L04AB02 biosimilare ema approval 09/2013	Remsima ATC: L04AB02 biosimilare ema approval 09/2013	Flixabi ⁽²⁾ ATC: L04AB02 biosimilare ema approval 05/2016	Humira ATC: L04AB04 originator ema approval 09/2003	Entyvio ATC: L04AA33 originator ema approval 05/2014
Adult Crohn's disease	treatment of moderately to severely active Crohn's disease, in adult patients who have not responded despite a full and adequate course of therapy with a corticosteroid and/or an immunosuppressant; or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies.	✓	✓	✓	✓	✓	✓ (a)
Adult Crohn's disease	treatment of fistulising, active Crohn's disease, in adult patients who have not responded despite a full and adequate course of therapy with conventional treatment (including antibiotics, drainage and immunosuppressive therapy)	✓	✓	✓	✓		
Paediatric Crohn's disease	indicated for treatment of severe, active Crohn's disease, in children and adolescents aged 6 to 17 years, who have not responded to conventional therapy including a corticosteroid, an immunomodulator and primary nutrition therapy; or who are intolerant to or have contraindications for such therapies. It has been studied only in combination with conventional immunosuppressive therapy.	✓	✓	✓	✓	✓	

■ Originator □ Biosimilari

(1) Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

(2) Fascia Cnn (informazione verificata il 31/03/2017)

(a) Come linea di trattamento anche dopo fallimento di un (TNF α) antagonist