

Informativa farmaco: Skyrizi® (Risankizumab)
Data redazione: 12/10/2023 (aggiornamento 23/10/2023)

Obiettivo dell'istruttoria	Individuazione dei centri prescrittori
Nome commerciale	Skyrizi®
Principio attivo	Risankizumab
Indicazione oggetto di valutazione	<p>Indicazione autorizzata: Trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo, che hanno manifestato una risposta inadeguata, una perdita di risposta o un'intolleranza alla terapia convenzionale o a una terapia biologica.</p> <p>Indicazione rimborsata: Malattia di Crohn moderata/grave (HBI HARVEY-BRADSHAW INDEX \geq 8) in aggiunta o meno alla terapia convenzionale (aminosalicilati e/o steroidi e/o immunosoppressori), in pazienti che hanno avuto una risposta inadeguata (primary failure), hanno perso la risposta (secondary failure) o sono risultati intolleranti/hanno controindicazioni ai farmaci biologici anti-TNFα, in presenza di almeno una delle seguenti situazioni cliniche: - dipendenza da un trattamento con steroidi per via sistemica, in presenza di resistenza, intolleranza o bilancio beneficio/rischio valutabile come negativo per gli immunosoppressori; - resistenza o intolleranza/controindicazioni alla terapia steroidea orale.</p>
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova indicazione terapeutica
Determina (n./data) e GU (n./data)	Determina n. 562/2023 G.U. n. 214 del 13/09/2023
Ditta produttrice	Abbvie Deutschland GMBH & CO.KG
ATC e descrizione	L04AC18; immunosoppressori, inibitori di interleuchina
Formulazione	SKYRIZI*EV 1FL 600MG 10ML (047821044) - concentrato per soluzione per infusione endovenosa. SKYRIZI*SC 1CART 360MG 2,4ML (047821057) - soluzione iniettabile per uso sottocutaneo.
Dosaggio	SKYRIZI*EV 1FL 600MG 10ML (047821044) - concentrato per soluzione per infusione endovenosa. SKYRIZI*SC 1CART 360MG 2,4ML (047821057) - soluzione iniettabile per uso sottocutaneo.
Posologia	La dose raccomandata è di 600 mg da somministrare mediante infusione endovenosa alla settimana 0, alla settimana 4 e alla settimana 8, seguita da una dose di 360 mg da somministrare mediante iniezione sottocutanea alla settimana 12 e poi ogni 8 settimane. È necessario valutare l'eventualità di interrompere il trattamento in pazienti che non hanno mostrato alcun beneficio terapeutico alla settimana 24.
Meccanismo di azione	Risankizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato, costituito da una immunoglobulina G1 (IgG1), che si lega selettivamente con elevata affinità alla subunità p19 della citochina umana interleuchina 23 (IL-23) senza legarsi a IL-12 e inibisce la sua interazione con il complesso del recettore IL-23. IL-23 è una citochina coinvolta nelle risposte infiammatorie e immunitarie. Bloccando il legame di IL-23 al suo recettore, risankizumab inibisce la segnalazione cellulare IL-23-dipendente e il rilascio di citochine proinfiammatorie.
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017)	No
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)	No
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - gastroenterologo, internista (RRL).

Nota AIFA	No
PT/PHT	Si. Scheda di prescrizione cartacea. Allegato 1
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	SKYRIZI*EV 1FL 600MG 10ML (047821044) - € 4.080 SKYRIZI*SC 1CART 360MG 2,4ML (047821057) - € 4.080
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto obbligatorio sul prezzo ex factory, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il Servizio sanitario nazionale, come da condizioni negoziali.
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)	No
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)	Si. Skyrizi è indicato per il trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa in pazienti adulti candidati alla terapia sistemica. Skyrizi, da solo o in associazione con metotressato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in adulti che hanno manifestato una risposta inadeguata o un'intolleranza a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). Centri individuati con Decreto n. 97 del 10.7.2023 (Allegato 2).
Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione	Si, Vedolizumab (Entyvio®) e Ustekinumab (Stelara®). Centri individuati con Decreto n. 97 del 10.7.2023 (Allegato 2).
È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?	Si. UOC Gastroenterologia Azienda Ospedaliera Università di Padova: Centro per la ricerca, la formazione e l'assistenza nelle malattie infiammatorie croniche intestinali (DGR. n. 2707 del 29 dicembre 2014).
Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?	Si, il decreto n. 329/2015 definisce la presenza dei seguenti requisiti: - UO Complessa o Semplice di Gastroenterologia con attività ambulatoriale dedicata alle malattie infiammatorie croniche intestinali; - Centro Infusionale dedicato (o poter accedere a un Centro Infusionale integrato tra più UUOO che garantisca la somministrazione dei farmaci biologici infusionali); - Compilazione del sistema di prescrizione informatizzata regionale.
Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?	Si, Decreto n. 329/2015, Allegato B, "Linee di indirizzo per l'impiego dei farmaci biologici impiegati in area Reumatologica, Dermatologica e Gastroenterologica nella Regione del Veneto".
Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?	Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.
Sintesi degli studi registrativi	Sono stati condotti due studi di induzione della durata di 12 settimane (ADVANCE e MOTIVATE), seguiti da uno studio di mantenimento (FORTIFY) che ha arruolato i soggetti con risposta clinica al trattamento di induzione. In tali studi, è stata dimostrata la superiorità di risakizumab vs placebo (Allegato 3). Sono attesi i risultati dello studio SEQUENCE di non-inferiorità/superiorità vs ustekinumab,

	nel trattamento di pazienti con malattia di Crohn da moderata a grave, che hanno fallito uno più precedenti anti – TNF alfa.								
Principali comparatori e confronto dei relativi costi <i>Legenda: compilare una tabella con l'indicazione dei principali comparatori e dei relativi costi terapia. In caso di terapie croniche, indicare i costi/mese o i costi/anno</i>	/								
Place in therapy <i>considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</i>	<p>La prima linea di trattamento/terapia convenzionale per il Morbo di Crohn comprende: corticosteroidi, immunosoppressori ed amminosalicilati.</p> <p>In caso di mancata risposta alla terapia convenzionale, si utilizzano i farmaci biologici quali gli inibitori del TNF-alfa, gli inibitori delle interleuchine IL12/IL23 e gli inibitori delle integrine. Tra questi, gli anti TNF alfa vengono impiegati come trattamento di seconda linea mentre Risankizumab, Ustekinumab e Vedolizumab vengono impiegati come trattamento di terza linea dopo fallimento degli anti TNF alfa, in pazienti con malattia di Crohn moderata/grave (HBI-HARVEY-BRADSHAW INDEX \geq 8).</p> <p><i>Parere clinico esperto:</i> "Risankizumab e più in generale la classe degli anticorpi diretti contro l'IL-23, si pone almeno alla pari rispetto a Ustekinumab e Vedolizumab, e sembra dagli ultimi dati disponibili (press release) che possa addirittura dare qualche vantaggio in più rispetto ad Ustekinumab, il quale a sua volta sembra lievemente superiore a Vedolizumab nella malattia di Crohn ileale (dati di real-world evidence e non studi randomizzati-controllati). Credo però che qualsiasi tipo di valutazione in senso di prioritizzazione della terapia, vada valutata nell'ottica che Ustekinumab alla fine dell'anno prossimo vedrà la scadenza del suo brevetto e quindi sarà sicuramente un farmaco ad un costo sensibilmente più basso. In sintesi, in base ai dati disponibili in letteratura medica, oggi Risankizumab si pone ad un livello superiore rispetto agli altri due nella malattia di Crohn (anche se non c'è un RCT versus Vedolizumab, ma solo verso Ustekinumab), ma il tutto deve essere visto anche in un'ottica di costi per la Regione Veneto (Ustekinumab costerà sicuramente meno dall'anno prossimo o al limite dal 2025)".</p> <p>Recommendations Crohn's disease: management Guidance NICE. Published May 3, 2019.</p>								
Stima dei pazienti in Regione Veneto <i>Legenda: la stima deve tenere conto del dato fornito rispettivamente dalla ditta e dal clinico, nonché delle informazioni ricavate nei database/registri nazionali/regionali, esistenti.</i>	<table border="1" data-bbox="655 1249 1267 1339"> <thead> <tr> <th></th> <th>ANNO 1</th> <th>ANNO 2</th> <th>ANNO 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th>N° pazienti</th> <td>45</td> <td>90</td> <td>140</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Sentito il clinico esperto</i></p>		ANNO 1	ANNO 2	ANNO 3	N° pazienti	45	90	140
	ANNO 1	ANNO 2	ANNO 3						
N° pazienti	45	90	140						
Indicazioni della CTRF									
Tenuto conto del place in therapy e dell'analisi dei costi, considerando che ad oggi non sono pubblicati dati che dimostrino la superiorità di risankizumab rispetto ad ustekinumab e vedolizumab, la Commissione ritiene opportuno raccomandare, a parità di indicazioni, il farmaco a minor costo, anche tenuto conto che nel corso del prossimo anno è atteso il farmaco biosimilare di ustekinumab.									

C TERAPIA PRECEDENTE CON FARMACI BIOLOGICI ANTI-TNF α (almeno 1 fra i seguenti criteri)

Risposta inadeguata (*primary failure*) o perdita di risposta (*secondary failure*) ad anti-TNF α

Specificare il/i farmaci/i

Intolleranza/controindicazione ad anti-TNF α

Specificare il/i farmaco/i

Farmaco prescritto	dose (mg)	frequenza (settimane)	Prima prescrizione	Prosecuzione della cura
risankizumab			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ustekinumab			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
vedolizumab			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Prescrizione

La prescrizione del farmaco deve essere effettuata in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

Data di scadenza: _____

La validità della scheda di prescrizione è al massimo di 12 mesi.

Data _____

Timbro e firma del medico

Allegato 2. Centri autorizzati – Decreto n.97 del 10.07.2023

Allegato A al Decreto n. 97

del

10 LUG. 2023

pag. 1/8

**ELENCO DEI CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DI FARMACI BIOLOGICI PER IL PAZIENTE ADULTO E PEDIATRICO
 AREA REUMATOLOGICA, DERMATOLOGICA E GASTROENTEROLOGICA ***

TABELLA 1.0		
CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DI FARMACI BIOLOGICI PAZIENTE ADULTO – AREA REUMATOLOGICA: <i>artrite reumatoide, artrite associata ad entesite, spondilite anchilosante, spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante, artrite psoriasica</i>		
Principi attivi: Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Apremilast, Baricitinib, Certolizumab Pegol, Etanercept, Filgotinib, Golimumab, Guselkumab, Infliximab, Ixekizumab, Risankizumab, Rituximab, Sarilumab, Secukinumab, Tocilizumab, Tofacitinib, Upadacitinib, Ustekinumab.		
AULSS/AO/IRCCS	Unità operativa autorizzata	Sede ospedale
1 Dolomiti	USD Reumatologia	O. Belluno
	UOC Medicina Generale (ambulatorio di Reumatologia)	O. Feltre
2 Marca Trevigiana	UOC Medicina Generale (specialisti in Reumatologia)	O. Vittorio Veneto
	UOS Reumatologia	O. Montebelluna
	UOC Medicina Generale I	O. Treviso
	Poliambulatorio Specialistico di Reumatologia	Distretto di Treviso Sud
3 Serenissima	USD Reumatologia	O. Venezia
	US Reumatologia ¹ Medicina Generale	O. Dolo
	Medicina Generale (ambulatorio di Reumatologia)	O. CL. Villa Salus,
4 Veneto Orientale	UOC Medicina Generale (specialisti in Reumatologia)	O. S. Donà di Piave
5 Polesana	UOS Specialistica (specialisti in Reumatologia)	O. Rovigo
	UO Chirurgia, Servizio di Medicina e Terapia del Dolore (Specialisti in Reumatologia)	Casa di Cura Santa Maria Maddalena
6 Euganea	US Reumatologia	Distretto Padova Bacchiglione
7 Pedemontana	UOSD Reumatologia	O. Bassano del Grappa
8 Berica	UOS Reumatologia e Gestione della Terapia con Farmaci Biologici	O. Vicenza

9 Scaligera	UOC Medicina Generale (specialisti in Reumatologia)	O. San Bonifacio
	UOC Medicina Generale - Ambulatorio reumatologico	O. Legnago
	Medicina Generale (specialisti in Reumatologia)	IRCSS O.CL. Sacro Cuore - Don Calabria (Negrar)
	Medicina Generale (specialisti in Reumatologia)	C.C. Pederzoli (Peschiera del Garda)
AOU Padova	UOC Reumatologia	AOU Padova
AOUI Verona	UOC Medicina Generale (specialisti in Reumatologia)	AOUI Verona
	UOC Reumatologia	AOUI Verona

TABELLA 2.0		
CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DI FARMACI BIOLOGICI PAZIENTE ADULTO – AREA DERMATOLOGICA (<i>psoriasi a placche, artrite psoriasica, idrosadenite suppurativa, dermatite atopica</i>)		
Principi attivi: Abrocitinib, Adalimumab, Apremilast, Bimekizumab, Brodalumab, Certolizumab Pegol, Dupilumab, Etanercept, Golimumab, Guselkumab, Infliximab, Ixekizumab, Risankizumab, Secukinumab, Tralokinumab, Tildrakizumab, Upadacitinib, Ustekinumab.		
AULSS/AO/IRCCS	Unità operativa autorizzata	Sede ospedale
1 Dolomiti	USD Dermatologia	O. Belluno
	UOS Attività Specialistiche - Poliambulatorio di Dermatologia	O. Belluno
	UOS Attività Specialistiche - Poliambulatorio di Dermatologia	O. Feltre
2 Marca Trevigiana	UOC Dermatologia	O. Treviso
3 Serenissima	UOC Dermatologia	O. Venezia
5 Polesana	UOSD Dermatologia	O. Rovigo
8 Berica	UOC Dermatologia	O. Vicenza
AOU Padova	UOC Dermatologia	AOU Padova
AOUI Verona	UOC Dermatologia	AOUI Verona

TABELLA 3.0

CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DI FARMACI BIOLOGICI PAZIENTE ADULTO – AREA GASTROENTEROLOGICA
(malattie infiammatorie croniche intestinali)

Principi attivi: Adalimumab, Filgotinib, Golimumab, Infliximab, Tofacitinib, Ustekinumab, Vedolizumab.

AULSS/AO/IRCCS	Unità operativa autorizzata	Sede ospedale
1 Dolomiti	UOC Gastroenterologia	O. Belluno
	UOC Gastroenterologia	O. Feltre
2 Marca Trevigiana	UOC Gastroenterologia	O. Conegliano
	UOC Gastroenterologia	O. Treviso
3 Serenissima	UOC Gastroenterologia	O. Mestre
	USD Gastroenterologia	O. Dolo
4 Veneto Orientale	USD Gastroenterologia	O. San Donà di Piave
5 Polesana	UOC Gastroenterologia	O. Rovigo
6 Euganea	UOC Gastroenterologia	O. Camposampiero
	US Gastroenterologia	O. Schiavonia
7 Pedemontana	UOC Gastroenterologia	O. Bassano del Grappa
	UOSD Endoscopia digestiva	O. Santorso
8 Berica	USD Gastroenterologia	O. Arzignano-Montecchio
	UOC Gastroenterologia	O. Vicenza
9 Scaligera	UOC Gastroenterologia	O. San Bonifacio
	UOC Gastroenterologia	O. Legnago
	USD Gastroenterologia	O. Villafranca
	Gastroenterologia	C.C. Pederzoli (Peschiera del Garda)
	Gastroenterologia	IRCSS O.CL. Sacro Cuore - Don Calabria (Negrar)
AOU Padova	UOC Gastroenterologia	AOU Padova
	UOC Gastroenterologia OSA	O. Sant'Antonio
AOUI Verona	UOC Gastroenterologia	AOUI Verona

Allegato 3. Sintesi degli studi registrativi

Studio	Popolazione inclusa	Endpoint primario	Controllo	Efficacia	Sicurezza
<p>ADVANCE (NCT03105128)⁽¹⁾, Studio di induzione di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo.</p>	<p>N= 850 (n= 336 risankizumab 600 mg, n= 339 risankizumab 1.200 mg e n=175 placebo. Una somm. e.v. alle settimane 0, 4 e 8). Criteri di inclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 16 ≤età≤ 80 anni - diagnosi di morbo di Crohn (CD) da moderato a severo - risposta inadeguata o intolleranza alla terapia convenzionale e/o biologica (non-Bio-IR/Bio-IR) 	<p>Remissione clinica (definita come CDAI o SF/APS*) e risposta endoscopica alla 12^a settimana</p>	<p>Placebo e.v.</p>	<p>Lo studio ha raggiunto gli endpoint co-primari alla settimana 12 con entrambi i dosaggi di risankizumab. Una percentuale più elevata di soggetti trattati con risankizumab ha conseguito la remissione clinica CDAI (45% e 42% per RZB 600 mg e RZB 1200 mg rispettivamente) rispetto al placebo (25%, P<0-0001). La remissione clinica SF/APS alla settimana 12 è stata raggiunta nel 43% dei pazienti trattati con RZB 600 mg e nel 41% del braccio RZB 1200 mg (placebo 22%, P<0-0001). La risposta endoscopica è stata ottenuta da una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con RZB 600 mg (40%) o 1200 mg (32%) rispetto al placebo (12%, P<0-0001).</p>	<p>Il profilo di sicurezza di risankizumab è risultato coerente con quello osservato in studi precedenti per altre indicazioni. Il tasso di infezioni nei dati aggregati degli studi di induzione a 12 settimane è stato di 83,3 eventi per 100 anni/persona nei soggetti trattati con RZB 600 mg vs 117,7 eventi per 100 anni/persona nel placebo. Il tasso di infezioni gravi è stato di 3,4 eventi ogni 100 anni/soggetto in RZB 600 mg vs 16,7 eventi per 100 anni/paziente nel placebo.</p>
<p>MOTIVATE (NCT03104413)⁽¹⁾, Studio di induzione di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllati con placebo.</p>	<p>N= 569 (n= 191 risankizumab 600 mg, n= 191 risankizumab 1.200 mg e n=187 placebo. Una somm. e.v. alle settimane 0, 4 e 8). Criteri di inclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 16 ≤età≤ 80 anni - diagnosi di morbo di Crohn (CD) da moderato a severo - punteggio CDAI (Crohn's disease activity index) 220 – 450 al basale - risposta inadeguata o intolleranza alla terapia biologica (Bio-IR) 			<p>Gli endpoint co-primari sono stati raggiunti con entrambe le dosi di risankizumab alla settimana 12. Tassi di remissione clinica CDAI significativamente più elevati sono stati raggiunti con RZB 600 mg (42%) e RZB 1200 mg (40%) rispetto al placebo (20%, P<0-0001). La remissione clinica SF/APS è stata raggiunta nel 35% dei pazienti trattati con RZB 600 mg e nel 40% per RZB 1200 mg (placebo 19%, P<0-0001). La risposta endoscopica è stata ottenuta da una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con RZB 600 mg (29%) o 1200 mg (34%) rispetto al placebo (11%, P<0-0001).</p>	

<p>FORTIFY (NCT03105102)⁽²⁾ Studio di mantenimento di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 52 settimane.</p>	<p>N= 462 (n= 157 risankizumab 180 mg, n= 141 risankizumab 360 mg e n=164 placebo. Una somm. s.c. ogni 8 settimane). Criteri di inclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> - soggetti che avevano ottenuto una risposta clinica a risankizumab nei due trial di induzione ADVANCE e MOTIVATE. 	<p>Remissione clinica e risposta endoscopica alla 52ª settimana</p>	<p>Placebo s.c.</p>	<p>Una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha ottenuto una remissione clinica ed una risposta endoscopica con RZB 360 mg vs placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 52% vs 41% per la remissione clinica CDAI, differenza di trattamento aggiustata pari al 15% [IC 95% 4-25]; - 52% vs 40% per la remissione clinica SF/APS, differenza di trattamento aggiustata pari al 15% [IC 95% 5-25]; - 47% vs 36% per la risposta endoscopica, differenza di trattamento aggiustata pari al 28% [IC 95% 19-37]. <p>Anche per RZB 180 mg sono stati raggiunti migliori tassi di remissione clinica CDAI e di risposta endoscopica rispetto al placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> -per la remissione clinica CDAI una differenza di trattamento aggiustata pari al 15% [IC 95% 5-24]; -per la risposta endoscopica una differenza di trattamento aggiustata pari al 26% [IC 95% 17-35]. <p>La differenza di trattamento per la remissione clinica SF/APS non è invece risultata significativa per RZB 180 mg (P=0,124)</p>	<p>Il tasso di infezioni è stato di 57,7 eventi per 100 anni/persona nei soggetti trattati con RZB 360 mg rispetto a 76,0 eventi per 100 anni/persona nei soggetti che hanno ricevuto il placebo dopo l'induzione con RZB. Il tasso di infezioni gravi è stato di 6,0 eventi per 100 anni/persona nei soggetti trattati con RZB 360 mg rispetto a 5,0 eventi per 100 anni/persona nei soggetti che hanno ricevuto il placebo dopo l'induzione con RZB. Gli eventi avversi riportati più frequentemente sono stati: peggioramento del morbo di Crohn, nasofaringite, artralgia, mal di testa, dolore addominale e nausea.</p>
--	--	---	---------------------	---	--

*Remissione clinica basata su SF/APS: SF (frequenza delle feci) giornaliera media $\leq 2,8$ senza peggioramento rispetto al basale e punteggio AP (dolore addominale) giornaliero medio ≤ 1 senza peggioramento rispetto al basale.

¹ D'Haens G, Panaccione R, et al., Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. Lancet. 2022 May 28;399(10340):2015-2030. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00467-6.

² Ferrante M, Panaccione R, et al., Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. Lancet. 2022 May 28;399(10340):2031-2046. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00466-4.