

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: Humira (adalimumab)

Indicazione: Humira è indicato per il trattamento dell'uveite non-infettiva intermedia, posteriore e panuveite in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai corticosteroidi, in pazienti che necessitano di farmaci risparmiatori di corticosteroidi o nei quali il trattamento con corticosteroidi è inappropriato.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	X
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	
Commento: <i>sebbene nella pratica clinica siano utilizzati diversi farmaci tra cui antimetaboliti (azatioprina, metotrexate, micofenolato mofetile), inibitori dei linfociti T (ciclosporina), e agenti alchilanti (ciclofosfamide), solo la ciclosporina è attualmente approvata in EU con l'indicazione uveite. Dal momento che tali trattamenti non hanno un impatto su esiti ritenuti clinicamente rilevanti, il bisogno terapeutico è riconosciuto come importante.</i>		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto beneficio/rischio (B/R) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo B/R più favorevole rispetto	X

	alle alternative terapeutiche disponibili.	
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
Commento:		
<p><i>Humira ha dimostrato di ridurre i fallimenti della terapia del 50% ($p<0.001$) nell'uveite attiva e 43% ($p=0.004$) nell'uveite controllata da glucocorticoidi. Sebbene i risultati siano stati ottenuti con un endpoint piuttosto stringente, non facile da raggiungere nella popolazione di pazienti con uveite attiva non controllata da corticosteroidi e in pazienti sottoposti a riduzione della dose di corticosteroidi in un arco di tempo piuttosto breve rispetto alla pratica clinica, l'effetto del farmaco sull'endpoint primario "tempo al fallimento del trattamento", è risultato modesto in entrambi gli studi: 5,6 mesi con ADA vs 3 mesi nel braccio con placebo nell'uveite attiva e >18 mesi con ADA (i.e. non stimabile perché meno del 50% hanno avuto un evento nello studio) vs 8,3 mesi del braccio con placebo.</i></p> <p><i>Inoltre, sebbene nello studio nell'uveite non controllata da glucocorticoidi, la percentuale di pazienti senza infiammazione sia mantenuta costantemente più alta nel gruppo trattato con Humira, la differenza con il placebo è stata solo del 20%. Una percentuale più alta di pazienti con uveite attiva e inattiva trattati con ADA rispetto al placebo sono rimasti in quiescenza dopo riduzione del corticosteroidi, per tutta la durata dello studio. Tuttavia anche in questo caso la differenza con il placebo è piccola (10-13% nell'uveite attiva non controllata da glucocorticoidi e 19-21% nell'uveite non attiva).</i></p> <p><i>I risultati preliminari dello studio di mantenimento a lungo termine sembrano confermare gli effetti del farmaco nel lungo periodo.</i></p>		
QUALITA' DELLE PROVE (Vedi tabella GRADE allegata)		
ALTA		
MODERATA		X
BASSA		
MOLTO BASSA		
Commento:		
<p><i>i due RCT sono stati condotti nella popolazione che riflette quella dell'indicazione con un braccio di controllo adeguato. Sebbene le successive analisi abbiano dimostrato il mantenimento dell'effetto dopo correzione per le deviazioni dal protocollo, si ritiene che debba comunque essere applicato un punto di downgrading per le incertezze che l'elevato tasso di deviazioni suscita sulla qualità complessiva degli studi.</i></p>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Riconoscimento dell'innovatività:		
E' riconosciuta l'innovatività condizionata.		

Domanda: Humira (adalimumab) rispetto a placebo per il trattamento dell'uveite non-infettiva intermedia e panuveite

Setting: pazienti adulti con risposta inadeguata ai corticosteroidi (CS), che necessitano di risparmiatori di CS, per i quali il trattamento con CS è inadeguato

Bibliografia: EPAR EMA; Jaffe et al., 2016 N Engl J Med; Nguyen et al., 2016 Lancet

Valutazione della qualità							No di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Humira (adalimumab)	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
VISUAL I (M10-877) Fase III. Tempo al fallimento dopo 6 settimane in pazienti con uveite attiva (follow up: medio 6 settimane; valutato con: %) ^a												
1 ^{b,c}	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	60/110 (54.5%)	84/107 (78.5%)	HR 0.50 (0.36 a 0.70)	25 meno per 100 (da 13 meno a 36 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO ^h
VISUAL II (M10-880) Fase III. Tempo al fallimento dopo 2 settimane in pazienti con uveite non attiva (follow up: medio 2 settimane; valutato con: %) ^a												
1 ^{d,e}	studi randomizzati	serio ^f	non importante	non importante ^g	non importante	nessuno	45/115 (39.1%)	61/111 (55.0%)	HR 0.57 (0.39 a 0.84)	18 meno per 100 (da 6 meno a 28 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO ^h

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio

Explanations

a. Endpoint composito: almeno 1 evento in 1 occhio tra: i. nuove lesioni infiammatorie attive corio/retiniche; ii. cellule della camera anteriore (AC) di grado > 0.5 e successivo aumento di un fattore 2 rispetto al baseline dell'opacità del vitreo (VH); iii. VH di grado > 0.5 e successivo aumento di un fattore 2 rispetto al baseline; iv. peggioramento della acuità visiva (VA) (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) > 15 lettere.

b. I pazienti erano trattati con alte dose di CS orali (prednisone 10-60 mg/die o equivalente) fino a 15 settimane.

c. Il TtTF (mesi) era 5.6 adalimumab vs 3.0 placebo.

d. I pazienti erano trattati con CS orali (prednisone 10-35 mg/die o equivalente) fino a 19 settimane.

e. Il TtTF (mesi) era > 18 adalimumab vs 8.3 placebo.

f. Deviazioni del protocollo riferite nel 24% dei pazienti arruolati (uso concomitante di medicinali proibiti, violazione dei criteri di inclusione/esclusione, errori nella somministrazione della dose o del trattamento).

g. Il rischio di fallimento del trattamento nei pazienti con uveite non attiva trattati con adalimumab è ridotto del 43% vs placebo ed è minore della riduzione del rischio ottenuta per i pazienti con uveite attiva (i.e. 50%). Poiché i pazienti con uveite non attiva sono controllati ci si sarebbe atteso un TtTF più lungo.

h. Nell'impossibilità di valutare la funzione visiva (endpoint forte) nei pazienti con uveite, i 4 parametri che costituiscono l'endpoint composito sono considerati clinicamente rilevanti per evidenziare l'effetto del trattamento (i.e., controllare l'infiammazione acuta, limitare le ricorrenze, ridurre la dose di CS sistemici, limitare il declino dell'acuità visiva).