

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: ILARIS (Canakinumab)

Indicazione: Ilaris è indicato per il trattamento delle seguenti sindromi da febbre periodica autoinfiammatoria in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età:

Sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale (TRAPS)

Ilaris è indicato per il trattamento della sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale (TNF) (TRAPS).

Sindrome da iperimmunoglobulinemia D (HIDS)/deficit di mevalonato chinasi (MKD)

Ilaris è indicato per il trattamento della sindrome da iperimmunoglobulinemia D (HIDS)/deficit di mevalonato chinasi (MKD).

Febbre Mediterranea Familiare (FMF)

Ilaris è indicato per il trattamento della febbre mediterranea familiare (FMF). Ilaris deve essere somministrato in combinazione con colchicina, se appropriato.

Relativamente all'indicazione *Febbre Mediterranea Familiare (FMF)* la rimborsabilità è limitata al "trattamento dei pazienti che non rispondono o sono intolleranti alla colchicina". Di conseguenza la valutazione dell'innovatività può riferirsi esclusivamente a questo setting.

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 FMF HIDS/MKD
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.	X TRAPS
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.	
<p>Commento:</p> <p><i>attualmente non vi sono farmaci autorizzati e rimborsati per il trattamento delle febbri periodiche (FMF, TRAPS e HIDS/MKD). Tuttavia, sebbene in assenza di un consenso unanime a livello internazionale nella definizione di "responders" e "non responders", la colchicina si è dimostrata efficace nel ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni e le complicanze a lungo termine, quali l'amiloidosi (causa di conseguente danno renale), della FMF. Pertanto, le più recenti raccomandazioni EULAR per la FMF raccomandano l'uso della colchicina come prima opzione terapeutica nel caso di diagnosi di FMF e indicano come seconda linea l'aggiunta di farmaci biologici (in primo luogo anti-IL1) nel caso di mancata risposta o intolleranza alla massima dose tollerata di colchicina.</i></p> <p><i>Per quanto riguarda il trattamento della Sindrome TRAPS e HID/MKD, FANS e corticosteroidi sono in grado di ridurre l'intensità e la durata degli episodi febbrili, ma un uso continuato può portare a gravi effetti collaterali. Tuttavia alcuni pazienti con fenotipo clinico più severo possono non rispondere, rispondere in modo non adeguato alla terapia o sviluppare cortico-resistenza, richiedendo pertanto il ricorso a farmaci biologici quali anti-IL1 o anti-TNF (tuttavia</i></p>		

<p>spesso gli anti-TNF non si sono dimostrati efficaci nel controllare il quadro clinico soprattutto nella sindrome TRAPS). Al momento solo per i pazienti affetti da sindromi auto infiammatorie in età pediatrica -TRAPS (TNFR-Associated Periodic Syndrome) non responders ai farmaci di prima scelta, è accessibile tramite Legge 648/96 l'anti IL-1 Anakinra (Kineret), che richiede una somministrazione quotidiana per via sottocutanea, a differenza di canakinumab che richiede una somministrazione sottocutanea da effettuarsi ogni 4 settimane seguita da una dose di mantenimento ogni 8 settimane.</p> <p>Pertanto, nel caso della FMF (limitatamente alla popolazione ammessa alla rimborsabilità) e della HIDS/MKD il bisogno terapeutico viene giudicato IMPORTANTE, mentre per la TRAPS è considerato MODERATO.</p>		
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 rischio/beneficio (R/B) 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 R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
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>in uno studio randomizzato, controllato verso placebo, canakinumab si è dimostrato statisticamente superiore al placebo relativamente ad endpoint surrogati quali la risoluzione dell'indice di riacutizzazione a 15 giorni e la prevenzione di nuove riacutizzazioni prima delle 16 settimane in tutte e tre le indicazioni proposte. Tali risultati sono supportati dalla riduzione degli indici sierologici di infiammazione, quali PCR e amiloide sierica A (SAA).</p>		
QUALITA' DELLE PROVE (vedi tabella GRADE allegata)		
ALTA		
MODERATA		X
BASSA		
MOLTO BASSA		
Commento:		
<p>L'efficacia e la sicurezza di canakinumab nella terapia delle suddette febbri periodiche (FMF, HIDS/MKD e TRAPS), sono state valutate sulla base di un singolo studio di fase 3, Studio N2301, che includeva tre coorti di pazienti, una per condizione clinica. La qualità dell'evidenza è considerata MODERATA, in quanto le stime di efficacia hanno intervalli di confidenza molto ampi.</p>		

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Riconoscimento dell'innovatività: analizzando le diverse indicazioni del farmaco si ritiene che possa essere riconosciuta l'innovatività condizionata (bisogno terapeutico: importante per HIDS/MKD e FMF e moderato per TRAPS; valore terapeutico aggiunto: moderato; qualità delle evidenze: moderata).

Domanda: Ilaris rispetto a placebo per trattamento delle Sindromi da Febbre Periodica (FMF, HIDS/MKD, TRAPS)

Setting: soggetti con febbri periodiche (FMF, HIDS/MKD, TRAPS). Si rappresenta che, relativamente all'indicazione *Febbre Mediterranea Familiare (FMF)*, la rimborsabilità è limitata al "trattamento dei pazienti che non rispondono o sono intolleranti alla colchicina". Di conseguenza la valutazione dell'innovatività può riferirsi esclusivamente a questo setting.

Bibliografia: EPAR/H/C/001109/X/0045/G 15 dicembre 2016

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Ilaris	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
coorte FMF: percentuale di pazienti con risoluzione dell'indice di riacutizzazione a 15 giorni (follow up: 16 settimane; valutato con: %) ^a												
1 ^b	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	19/31 (61.3%)	2/32 (6.3%)	OR 23.75 (4.38 a 227.53)	550 più per 1.000 (da 164 più a 876 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
coorte HIDS: percentuale di pazienti con risoluzione dell'indice di riacutizzazione a 15 giorni (follow up: 16 settimane; valutato con: %)												
1 ^b	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	13/37 (35.1%)	2/35 (5.7%)	OR 8.94 (1.72 a 86.41)	294 più per 1.000 (da 37 più a 783 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
coorte TRAPS: percentuale di pazienti con risoluzione dell'indice di riacutizzazione a 15 giorni (follow up: 16 settimane; valutato con: %)												
1 ^b	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	10/22 (45.5%)	2/24 (8.3%)	OR 9.17 (1.51 a 94.61)	371 più per 1.000 (da 37 più a 813 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
coorte FMF: PGA <2 (follow up: 16 settimane; valutato con: %)												
1 ^b	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	20/31 (64.5%)	3/32 (9.4%)	OR 26.55 (6.23 a 113.03)	639 più per 1.000 (da 298 più a 827 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Ilaris	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
coorte HIDS: PGA < 2 (follow up: 16 settimane; valutato con: %)												
1 ^b	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	25/37 (67.6%)	2/35 (5.7%)	OR 33.85 (6.93 a 99.47)	615 più per 1.000 (da 239 più a 801 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
coorte TRAPS: PGA < 2 (follow up: 16 settimane; valutato con: %)												
1 ^b	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	15/22 (68.2%)	1/24 (4.2%)	OR 61.08 (6.17 a 604.74)	685 più per 1.000 (da 170 più a 922 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
coorte FMF: CRP ≤ 10 mg/L (follow up: 16 settimane; valutato con: %)												
1 ^b	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	23/31 (74.2%)	2/32 (6.3%)	OR 41.18 (7.88 a 215.34)	671 più per 1.000 (da 282 più a 872 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
coorte HIDS: CRP ≤ 10 mg/L (follow up: 16 settimane; valutato con: %)												
1 ^b	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	18/37 (48.6%)	2/35 (5.7%)	OR 18.71 (3.63 a 96.47)	474 più per 1.000 (da 123 più a 797 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
coorte TRAPS: CRP ≤ 10 mg/L (follow up: 16 settimane; valutato con: %)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Ilaris	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ^b	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	14/22 (63.6%)	2/24 (8.3%)	OR 18.38 (3.38 a 100.03)	542 più per 1.000 (da 152 più a 818 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
coorte FMF: SAA ≤ 10 mg/L (follow up: 16 settimane; valutato con: %)												
1 ^b	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	8/31 (25.8%)	0/32 (0.0%)	OR 17.46 (0.92 a 332.92)	0 meno per 1.000 (da 0 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
coorte HIDS: SAA ≤ 10 mg/L (follow up: 16 settimane; valutato con: %)												
1 ^b	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	7/37 (18.9%)	1/35 (2.9%)	OR 8.24 (0.92 a 74.07)	167 più per 1.000 (da 2 meno a 657 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
coorte TRAPS: SAA ≤ 10 mg/L (follow up: 16 settimane; valutato con: %)												
1 ^b	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	7/22 (31.8%)	0/24 (0.0%)	OR 20.87 (1.26 a 344.67)	0 meno per 1.000 (da 0 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Explanations

- a. valutazione globale del medico (PGA) < 2 (“malattia minima o nessuna malattia”) e livelli di PCR nell’intervallo di normalità (≤ 10 mg/l) o riduzione ≥ 70% rispetto al basale.
b. studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo con tre coorti una per ogni entità nosologica.
c. intervalli di confidenza di OR molto ampi.