

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'**Medicinale: Rinvoq® (upadacitinib)**

Indicazione: RINVOQ® è indicato nel trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a severa nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ad uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). RINVOQ può essere somministrato in monoterapia o in associazione con metotrexato.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
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.	O
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
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.	O
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.	O
Commento:		
Per la presenza di numerose alternative terapeutiche che hanno tuttavia un impatto limitato su esiti clinicamente rilevanti nel contesto del trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a severa nei pazienti adulti con risposta inadeguata o intolleranza ad uno o più farmaci anti-reumatici modificanti la malattia, il bisogno terapeutico è considerato moderato .		
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.	O
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.	O
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	O

	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.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	x
<p>Commento: I risultati di efficacia e sicurezza di upadacitinib 15 mg/die a supporto dell'indicazione autorizzata, derivano da 5 studi clinici randomizzati, in doppio cieco, multicentrici, controllati, di fase 3, condotti in pazienti adulti (≥18 anni) con AR in fase attiva e con malattia da moderata a severa, che nel loro insieme hanno fornito una solida base per una valutazione approfondita del rapporto beneficio/rischio di upadacitinib, in monoterapia o in associazione a MTX, in diverse popolazioni target di pazienti con AR attiva moderata-grave (MTX-naive, MTX-IR, csDMARD-IR, e Bio-IR). <u>Giova inoltre sottolineare</u> che lo studio M13-545 (SELECT-EARLY, 1^a linea di trattamento in monoterapia), nonostante venga annoverato tra gli studi pivotal, di fatto può essere piuttosto considerato di supporto per l'indicazione proposta ed autorizzata (2 e 3 linea di trattamento per AR attiva moderata-grave). Nel complesso, upadacitinib è risultato efficace in add-on al MTX o altri csDMARDs rispetto al placebo nella popolazione con risposta inadeguata (IR) alla terapia convenzionale con DMARDs sintetici e rispetto alla terapia biologica standard con adalimumab nella popolazione MTX-IR (studio di non inferiorità), nei confronti del quale si è dimostrato non inferiore in termini di LDA e superiore in termini di ACR 50, ma dati sovrapponibili erano stati osservati anche nello studio di confronto con baricitinib. La monoterapia con Rinvoq[®] ha dimostrato di essere efficace ed anche superiore alla monoterapia con MTX, ma solo in pazienti naive (per cui al momento il farmaco non ha ancora indicazione) e in pazienti MTX-experienced con risposta inadeguata al trattamento (MTX-IR). Il profilo di sicurezza è comparabile agli altri farmaci della stessa classe. Le infezioni risultano essere la reazione avversa più comune, il rischio neoplastico e cardiovascolare restano da valutare a lungo termine. Pertanto, non emergendo al momento chiare evidenze di un effettivo vantaggio e di un profilo rischio/beneficio più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili, il valore terapeutico aggiunto è considerato assente.</p>		
<p>QUALITA' DELLE PROVE (Vedi tabella allegata GRADE pro: https://gradepro.org/)</p>		
ALTA		x
MODERATA		O
BASSA		O
MOLTO BASSA		O
<p>Commento: La valutazione della qualità delle prove si basa sui risultati degli studi registrativi multicentrici di fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati. Pertanto la qualità delle prove risulta alta.</p>		
<p>GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'</p>		
<p>Riconoscimento dell'innovatività: In considerazione del: 1) bisogno terapeutico moderato 2) valore terapeutico aggiunto assente 3) qualità delle prove alta, non può essere riconosciuto a Rinvoq[®] il requisito di innovatività.</p>		

Data: CTS maggio 2020

Autore/i: AIFA

Domanda: Upadacitinib 15 mg/die rispetto a controllo in pazienti adulti con AR attiva moderata-grave

Setting: risposta inadeguata o intolleranza a DMARDs (2 e 3 linea)

Bibliografia: Smollen JS et al., "Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study". Lancet 2019; 393(10188):2303-2311. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30419-2. Epub 2019 May 23 [M15-555]

Fleischmann R. et al., "Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial". Arthritis Rheumatol 2019 Nov;71(11):1788-1800. doi: 10.1002/art.41032. Epub 2019 Aug 28. [M14-465]

Genovese MC et al., "Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial". Lancet 2018;391(10139):2513-2524. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31116-4. Epub 2018 Jun 18 [M13-542]

EPAR RINVOQ®: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rinvoq-epar-public-assessment-report_en.pdf

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	upadacitinib 15 mg/die	controllo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
SELECT-MONOTHERAPY (2 linea di trattamento in monoterapia, MTX-IR): LDA DAS28 PCR ≤ 3.2_UPA 15 mg vs MTX (follow up: 14 settimane)												
1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	97/217 (44.7%)	42/216 (19.4%)	non stimabile	Differenza I/C: 25.3 (16.8, 33.7), p < 0.001	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
SELECT-COMPARE (≥2 linea di trattamento, MTX-IR population): CR DAS28 PCR < 2.6_UPA 15 mg QD vs ADA 40 mg EOW in add-on a MTX (follow up: 12 settimane)												

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	upadacitinib 15 mg/die	controllo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ^b	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	189/651 (29.0%)	59/327 (18.0%)	non stimabile	Differenza I/C: 10.7 (5.3, 16.1), p < 0.001	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
SELECT-BEYOND (3 linea di trattamento, bDMARD-IR population): LDA DAS28 PCR ≤ 3.2_UPA 15 mg QD vs PBO in add-on a csDMARDs (follow up: 12 settimane)												
1 ^c	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	71/164 (43.3%)	24/169 (14.2%)	non stimabile	Differenza I/C: 29.1 (19.9, 38.3), p < 0.001	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO

CI: Confidence interval

Explanations:

- a. M15-555
- b. M14-465.
- c. M13-542