

Informativa farmaco: Uplizna – NMOSD  
 Data di redazione: 20/04/2023

<b>Nome commerciale *</b>	<b>Uplizna</b>
<b>Principio attivo *</b>	<b>Inebilizumab</b>
<b>Indicazione oggetto di valutazione *</b>	<p><b>Indicazione EMA:</b>          Monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) sieropositivi per le immunoglobuline G anti-aquaporina-4 (IgG AQP4).</p> <p><b>Indicazione rimborsata AIFA</b>          Monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) sieropositivi per le immunoglobuline G anti-aquaporina-4 (IgG AQP4), in seconda linea rispetto a rituximab, limitatamente ai pazienti che abbiano riportato almeno un attacco acuto di NMOSD nell'anno precedente, che hanno richiesto una terapia di salvataggio (ad esempio steroidi, plasmaferesi, somministrazione endovenosa di immunoglobuline) e che presentino un punteggio alla scala EDSS* (Expanded Disability Severity Scale) <math>\leq</math> 8,0</p> <p>**Punteggio EDSS da 0 (assenza disabilità) a 10 (morte); 6,5: Paziente che ha bisogno di assistenza costante da entrambi i lati, per camminare per circa 20 metri senza pause; 7,0: Persona che non è capace di camminare per più di 5 metri circa, anche se viene aiutato. Ha bisogno di una sedia a rotelle, ma riesce a spostarsi dalla stessa in autonomia; 8,0: Paziente che è obbligato a letto non per tutta la giornata o sulla carrozzella. In genere, usa bene una o entrambe le braccia.</p>
<b>Classificazioni e (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)</b>	<b>Nuova indicazione terapeutica</b>
<b>Determina (n./data) e GU (n./data) *</b>	Determina n. 209/2023 GU Serie Generale n.71 del 24-03-2023
<b>Ditta produttrice</b>	Horizon Therapeutics Ireland DAC
<b>ATC e descrizione</b>	L04AA47 Agenti immunomodulanti e antineoplastici – immunosoppressori selettivi
<b>Formulazione</b>	Concentrato per soluzione per infusione ev
<b>Dosaggio</b>	100 mg



<b>Posologia</b>	<b>Carico</b>	300 mg ev, seguita 2 settimane dopo 300 mg, ev
	<b>Mantenimento</b>	300 mg ev q6m (ogni 24 sett)
<b>Meccanismo di azione</b>	<p><b>Inquadramento patologia</b>  Il disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) è una rara malattia autoimmune, caratterizzata da un'infiammazione multifocale del sistema nervoso centrale (SNC) che colpisce principalmente i nervi ottici e il midollo spinale e che provoca attacchi di perdita della vista e paralisi. La neuromielite ottica ha un decorso cronico recidivante.  In circa l'80% dei pazienti, sono rilevati nel siero autoanticorpi anti-AQP4. L'AQP4 è una proteina-canale dell'acqua espressa prevalentemente sulla membrana cellulare di molti tipi cellulari, comprese le cellule gastrointestinali, polmonari, retiniche, renali e muscolari. Nel SNC, AQP4 è espresso sulle terminazioni degli astrociti, parte integrante della barriera ematoencefalica.  Il legame selettivo AQP4-IgG comporta l'innesco del fenomeno infiammatorio, mediante l'attivazione del complemento che, insieme all'IL-6, aumenta la permeabilità della barriera ematoencefalica, stimolando chemiotassi e degranolazione di eosinofili e neutrofilii. La lesione degli astrociti è mediata dal complesso C5 del complemento. La demielinizzazione si verifica come conseguenza secondaria della mielinolisi e del danno agli oligodendrociti.  [N Engl J Med 2022;387:631-9]</p> <p>Anche le cellule B sono ritenute giocare un ruolo fondamentale nella patogenesi della NMOSD.  Inebilizumab è un anticorpo monoclonale che si lega specificamente al CD19, un antigene presente sulla superficie cellulare dei linfociti B maturi e delle cellule pre-B, inclusi i plasmablasti e alcune cellule plasmatiche.  Visto RCP.</p>	
<b>Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017) *</b>	No	
<b>Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017) *</b>	No	
<b>Farmaco orfano</b>	Sì	
<b>Classificazione ai fini della rimborsabilità *</b>	H	
<b>Classificazione ai fini della fornitura *</b>	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)	
<b>Nota AIFA *</b>	No	
<b>PT/PHT *</b>	No	
<b>Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)</b>	100 mg, 3 fl - € 4.600,00	
<b>Ulteriori condizioni negoziali</b>	Sconto SSN per Strutture pubbliche e private accreditate SSN.	
<b>Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità) *</b>	Sì	
	<p><b>Criteri eleggibilità:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- età: ≥18 anni;</li> <li>- presenza di almeno 1 de seguenti criteri diagnostici NMOSD: <ul style="list-style-type: none"> <li>• neurite ottica;</li> <li>• mielite acuta trasversa estesa longitudinalmente o LETM;</li> </ul> </li> </ul>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sindrome dell'area postrema</li> <li>• sindrome acuta del tronco encefalico;</li> <li>• sindrome diencefalica acuta o narcolessia sintomatica;</li> <li>• sindrome cerebrale sintomatica con lesioni cerebrali tipiche dei NMOSD;</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- positività al test immunologico per AQP4-Ab;</li> <li>- almeno una recidiva negli ultimi 12 mesi, che abbia una terapia di salvataggio (ad esempio steroidi, plasmateresi, somministrazione endovenosa di immunoglobuline);</li> <li>- punteggio EDSS ≤ 8 sulla scala di invalidità EDSS (<i>Expanded Disability Status Scale</i>: punteggio crescente da 0 a 9,5, punteggio maggiore corrisponde a maggior grado di invalidità);</li> <li>- rilevazione punteggio sulle ulteriori 2 scale di valutazione invalidità:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Modified Rankin Scale (mRS – punteggio variabile da 0 a 5);</li> <li>• Hauser Ambulation Index (HAI – punteggio variabile da 0 a 9)</li> </ul> </li> <li>- precedente trattamento con rituximab, salvo controindicazioni, reazioni avverse e/o intolleranza;</li> <li>- precedente rituximab deve essere stato sospeso da almeno 6 mesi, se così non fosse, dovrebbe essere accertato che la conta delle cellule B sia al di sopra del limite inferiore della norma;</li> <li>- inebilizumab deve essere somministrato in monoterapia;</li> <li>- devono essere eseguiti i seguenti test:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Test quantitativo delle immunoglobuline nel siero, conta delle cellule B ed emocromo completo (CBC), incluse conte differenziali;</li> <li>• screening per il virus dell'epatite B (HBV);</li> <li>• screening per il virus dell'epatite C (HCV);</li> <li>• test per la tubercolosi attiva e l'infezione latente.</li> </ul> </li> <li>- Contraccezione efficace per donne.</li> </ul> <p><b>Altro:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- durata richiesta farmaco (RF): RF1 = 26 sett: RF2+ = 24 sett;</li> <li>- rivalutazione (RIV): obbligatoria: RIV1 - prima di RF2 da RIV2 - prima di ogni RF.</li> </ul>
<p><b>Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)</b></p>	<p style="text-align: center;">No</p>
<p><b>Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati)</b>  <b>Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione *</b></p>	<p style="text-align: center;">Sì</p> <p style="text-align: center;">Eculizumab e Satralizumab</p> <p style="text-align: center;">Per entrambi sono stati autorizzati i centri Hub e Spoke PS della Rete Sclerosi Multipla</p>
<p><b>È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?</b></p>	<p>Data la natura della patologia, le competenze richieste per il trattamento sono le stesse richieste per la sclerosi multipla; pertanto, Centri devono essere individuati nell'ambito della Rete Centri per la Sclerosi multipla (Elenco Centri Allegato A al Decreto n. 92 del 06/07/2022).</p>
<p><b>Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?</b></p>	<p style="text-align: center;">No</p>
<p><b>Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?</b></p>	<p style="text-align: center;">No</p>
<p><b>Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?</b></p>	<p style="text-align: center;">No</p>
<p><b>Sintesi degli studi registrativi</b></p>	<p>Inebilizumab ha dimostrato superiorità vs placebo in termini di riduzione del rischio di recidive (endpoint primario), così come i suoi competitor (<b>Allegato 1</b>).</p>

Principali comparatori	Eculizumab e Satralizumab																				
<p><b>Place in therapy</b>  <b>Legenda:</b> considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</p>	<p>Inebilizumab è il terzo farmaco rimborsato per NMOSD negli adulti, dopo eculizumab (innovativo con accesso al Fondo) e satralizumab (quest'ultimo non innovativo e rimborsato anche per gli adolescenti).            Lo schema di trattamento della patologia è il seguente:            I linea: azatioprina (immunosoppressore),            II linea: ciclofosfamide (immunosoppressore) o rituximab (rimborsabilità L. 648 in adulti)            III linea: o satralizumab o eculizumab o inebilizumab.            Nella maggior parte dei casi, NMOSD risponde bene a rituximab, che si attende essere ancora la terapia di mantenimento prevalente. Solo una minoranza dei pazienti è attesa non rispondere adeguatamente e pertanto avrà necessità di shift ad uno dei due nuovi farmaci.</p> <p>Tutti e 3 i farmaci hanno dimostrato superiorità vs placebo in termini di riduzione del rischio di recidive</p> <p>Nella tabella sottostante si riporta una sintesi delle principali caratteristiche dei tre farmaci. Eculizumab e Sartralizumab sono indicati e rimborsati nei casi di NMOSD anti-APQ4+, con le seguenti differenze:</p> <table border="1" data-bbox="440 824 1436 1025"> <thead> <tr> <th></th> <th><b>Diagnosi</b></th> <th><b>Età</b></th> <th><b>EDSS**</b></th> <th><b>Fondo</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Inebilizumab</b></td> <td><b>NMOSD anti-AQP4</b> presenza recidive</td> <td>≥18 anni</td> <td>≤8</td> <td>No</td> </tr> <tr> <td><b>Eculizumab</b></td> <td>II linea dopo rituximab o in casi controindicati / intolleranti a rituximab</td> <td>≥18 anni</td> <td>≤7</td> <td>Sì</td> </tr> <tr> <td><b>Satralizumab</b></td> <td></td> <td>≥18 anni 12-17 anni</td> <td>≤6,5 ≤6,5</td> <td>no</td> </tr> </tbody> </table> <p>**Punteggio EDSS da 0 (assenza disabilità) a 10 (morte); 6,5: Paziente che ha bisogno di assistenza costante da entrambi i lati, per camminare per circa 20 metri senza pause; 7,0: Persona che non è capace di camminare per più di 5 metri circa, anche se viene aiutato. Ha bisogno di una sedia a rotelle, ma riesce a spostarsi dalla stessa in autonomia; 8,0: Paziente che è obbligato a letto non per tutta la giornata o sulla carrozzella. In genere, usa bene una o entrambe le braccia.</p> <p>I 3 principi attivi trovano sovrapposizione di indicazione negli adulti, categoria di pazienti in cui sono competitor l'uno dell'altro. Tali farmaci sono completamente diversi tra loro e nuovi in questa patologia, per cui è difficile fare previsioni sul loro futuro utilizzo da parte dei Neurologi.</p> <p>Il costo potrebbe fare la differenza nella scelta del farmaco da utilizzare.</p> <p><i>Sentito Clinico riferimento</i></p>		<b>Diagnosi</b>	<b>Età</b>	<b>EDSS**</b>	<b>Fondo</b>	<b>Inebilizumab</b>	<b>NMOSD anti-AQP4</b> presenza recidive	≥18 anni	≤8	No	<b>Eculizumab</b>	II linea dopo rituximab o in casi controindicati / intolleranti a rituximab	≥18 anni	≤7	Sì	<b>Satralizumab</b>		≥18 anni 12-17 anni	≤6,5 ≤6,5	no
	<b>Diagnosi</b>	<b>Età</b>	<b>EDSS**</b>	<b>Fondo</b>																	
<b>Inebilizumab</b>	<b>NMOSD anti-AQP4</b> presenza recidive	≥18 anni	≤8	No																	
<b>Eculizumab</b>	II linea dopo rituximab o in casi controindicati / intolleranti a rituximab	≥18 anni	≤7	Sì																	
<b>Satralizumab</b>		≥18 anni 12-17 anni	≤6,5 ≤6,5	no																	

La NMOSD rappresenta l'1-2% di tutti i casi di malattia demielinizzante infiammatoria del sistema nervoso centrale (SNC) negli Stati Uniti e in Europa.

- Incidenza stimata: da 0,037 a 0,73 casi per 100.000 persone-anno;

- Prevalenza stimata: da 0,7 a 10,0 casi per 100.000 persone-anno.

L'età mediana di insorgenza del disturbo è di 40 anni, ma il disturbo può colpire persone di qualsiasi età e fino al 20% dei casi si verifica nei bambini o negli adulti di età superiore ai 65 anni. La malattia sieropositiva ha una preponderanza femminile che si avvicina al 90%. Fino al 3% dei casi è familiare.

*N Engl J Med 2022;387:631-9*

Saranno candidati ai nuovi farmaci pazienti che non hanno perso del tutto la mobilità (valutazione EDSS) e che tuttavia non rispondono adeguatamente alla terapia di mantenimento in atto con rituximab.

In tali pazienti, la terapia con rituximab sarà sospesa e verrà avviata la terapia con uno dei due nuovi farmaci.

Analizzando i Flussi amministrativi regionali, al 31/12/2021 sono stati identificati **230 pazienti con diagnosi di NMOSD** (tracciata mediante relativo codice esenzione 041.341.0), di cui:

**Stima dei pazienti in Regione Veneto**

**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.

Categoria	Pazienti con NOMSD in Veneto al 31/12/2021 (con codice esenzione 041.341.0), n (%)	Note
<b>Pazienti Totali</b>	<b>230 (100%)</b>	
• età 12 - 17 anni	4 (2%)	
• età ≥18 anni	226 (98%)	
• pazienti che hanno ricevuto rituximab almeno una volta nella vita	49 (21%)	Erogazioni rituximab a partire dal 2015. Solo 1 paziente aveva iniziato terapia ad età <18 anni (15 anni)
• pazienti che hanno ricevuto rituximab nel 2021	25 (11%)	Tutti adulti (18+ anni)

*Estrazione DWH regionale del 5/10/2022*

Sulla base dei dati sopra indicati, si stima che circa **2 pazienti/anno** saranno trattati con i nuovi farmaci.

Da un controllo dei Registri AIFA, da settembre 2022 (inizio rimborsabilità di eculizumab e satralizumab) ad oggi, risultano avviati 2 pazienti, entrambi con Soliris.

Si conferma la stima di 1/2 pazienti anno

[sentito Clinico referente materia]

**Indicazioni della CTRF**

Non esistono evidenze di confronto tra i tre farmaci e ad oggi eculizumab è l'unico farmaco con il requisito di innovatività piena, pertanto, la sua spesa ricade nel Fondo (scadenza innovatività 8/9/2025).

Nella scelta del farmaco, a parità di indicazioni, dovrebbe essere considerato anche quale sia l'opzione economicamente più vantaggiosa.