

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

Nome commerciale *	Uplizna
Principio attivo *	Inebilizumab
Indicazione oggetto di valutazione *	<p>Indicazione EMA: 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>Indicazione rimborsata AIFA 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) \leq 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>
Classificazioni e (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova indicazione terapeutica
Determina (n./data) e GU (n./data) *	Determina n. 209/2023 GU Serie Generale n.71 del 24-03-2023
Ditta produttrice	Horizon Therapeutics Ireland DAC
ATC e descrizione	L04AA47 Agenti immunomodulanti e antineoplastici – immunosoppressori selettivi
Formulazione	Concentrato per soluzione per infusione ev
Dosaggio	100 mg



Posologia	Carico	300 mg ev, seguita 2 settimane dopo 300 mg, ev
	Mantenimento	300 mg ev q6m (ogni 24 sett)
Meccanismo di azione	<p>Inquadramento patologia 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'innescò 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>	
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017) *	No	
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017) *	No	
Farmaco orfano	Sì	
Classificazione ai fini della rimborsabilità *	H	
Classificazione ai fini della fornitura *	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)	
Nota AIFA *	No	
PT/PHT *	No	
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	100 mg, 3 fl - € 4.600,00	
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN per Strutture pubbliche e private accreditate SSN.	
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità) *	Sì Criteri eleggibilità: – età: ≥18 anni; – presenza di almeno 1 de seguenti criteri diagnostici NMOSD: <ul style="list-style-type: none"> • neurite ottica; • mielite acuta trasversa estesa longitudinalmente o LETM; 	



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

Principali comparatori	Eculizumab e Satralizumab																				
<p>Place in therapy Legenda: 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>Diagnosi</th> <th>Età</th> <th>EDSS**</th> <th>Fondo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Inebilizumab</td> <td>NMOSD anti-AQP4 presenza recidive</td> <td>≥18 anni</td> <td>≤8</td> <td>No</td> </tr> <tr> <td>Eculizumab</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>Satralizumab</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>		Diagnosi	Età	EDSS**	Fondo	Inebilizumab	NMOSD anti-AQP4 presenza recidive	≥18 anni	≤8	No	Eculizumab	II linea dopo rituximab o in casi controindicati / intolleranti a rituximab	≥18 anni	≤7	Sì	Satralizumab		≥18 anni 12-17 anni	≤6,5 ≤6,5	no
	Diagnosi	Età	EDSS**	Fondo																	
Inebilizumab	NMOSD anti-AQP4 presenza recidive	≥18 anni	≤8	No																	
Eculizumab	II linea dopo rituximab o in casi controindicati / intolleranti a rituximab	≥18 anni	≤7	Sì																	
Satralizumab		≥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
Pazienti Totali	230 (100%)	
• 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.