

Informativa farmaco: Nucala (Mepolizumab) – EGPA
Data di redazione: 23.03.2023

Nome commerciale	Nucala
Principio attivo	Mepolizumab
Indicazione oggetto di valutazione	Terapia aggiuntiva per pazienti di età pari o superiore a 6 anni con granulomatosi eosinofilica con poliangite (EGPA) recidivante/remittente o refrattaria Unica confezione rimborsata per EGPA con A.I.C. n. 044648044/E (questa confezione non è rimborsata per altre indicazioni)
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova indicazione
Determina (n./data) e GU (n./data)	Determina n. 102/2023 GU Serie Generale n.51 del 01-03-2023
Ditta produttrice	GlaxoSmithKline Trading Services
ATC e descrizione	R03DX09 - Farmaci per le malattie respiratorie ostruttive - Altri farmaci per le malattie respiratorie ostruttive
Formulazione	Soluzione iniettabile sc, in penna pre-riempita
Dosaggio	100 mg
Posologia	<u>In adulti e adolescenti:</u> 300 mg (3 penne), sc, q4w <u>In pazienti tra i 6 e gli 11 anni:</u> La posologia di mepolizumab nei bambini e negli adolescenti dai 6 ai 17 anni con EGPA è stata supportata da modellizzazione e simulazione di dati: <ul style="list-style-type: none"> - peso ≥ 40 kg: 200 mg (2 penne), sc, q4w - peso < 40 kg: 100 mg (1 penna), sc q4w <i>Visti RCP e PT</i>
Meccanismo di azione	IL-5 è la citochina principalmente responsabile per la crescita e la differenziazione, il reclutamento, l'attivazione e la sopravvivenza degli eosinofili. Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato (IgG1, kappa), il cui target è l'interleuchina-5 (IL-5) umana per la quale ha elevata affinità e specificità. Mepolizumab inibisce l'interazione di IL-5 con le cellule degli eosinofili, inibendo di conseguenza il segnale dell'IL-5 e riducendo la produzione e la sopravvivenza degli stessi. <i>Visto RCP</i>
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017)	Innovatività condizionata
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)	No
Farmaco orfano	No
Classificazione ai fini della rimborsabilità	A
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - pneumologo, allergologo, immunologo, reumatologo e pediatra (RRL).
Nota AIFA	No
PT/PHT	PT (Allegato 1)/PHT



Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	Unica confezione rimborsata per EGPA con A.I.C. n. 044648044/E (questa confezione non è rimborsata per altre indicazioni): 100 mg, 3 penne preriempite - €3.610,26																																																						
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate.																																																						
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)	No																																																						
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)	<p>Si,</p> <p>Nell'Asma Allergico:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Principi attivi</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Mepolizumab, Omalizumab, Benralizumab, Dupilumab (Dupixent - Registered) nell'asma allergico</th> </tr> <tr> <th colspan="3">ETA' ADULTA</th> </tr> <tr> <th>AULSS/AO/IRCCS</th> <th>Struttura autorizzata</th> <th>Sede</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ULSS 1 Dolomiti</td> <td>UOC Pneumologia</td> <td>Belluno</td> </tr> <tr> <td>ULSS 2 Marca Trevigiana</td> <td>UOC Pneumologia</td> <td>Treviso</td> </tr> <tr> <td>ULSS 3 Serenissima</td> <td>UOC Pneumologia</td> <td>Mestre</td> </tr> <tr> <td>ULSS 5 Polesana</td> <td>UOC Pneumologia</td> <td>Rovigo</td> </tr> <tr> <td>ULSS 6 Euganea</td> <td>UOC Pneumologia</td> <td>Ospedale Cittadella</td> </tr> <tr> <td>ULSS 7 Pedemontana</td> <td>UOC Pneumologia</td> <td>Bassano del Grappa</td> </tr> <tr> <td>ULSS 8 Berica</td> <td>UOC Pneumologia</td> <td>Vicenza</td> </tr> <tr> <td>ULSS 9 Scaligera</td> <td>UOS Fisiopatologia Respiratoria</td> <td>Villafranca</td> </tr> <tr> <td>AOUP</td> <td>UOC Fisiopatologia Respiratoria</td> <td>Padova</td> </tr> <tr> <td>AOUIVR</td> <td>USD Allergologia</td> <td>Verona</td> </tr> <tr> <th colspan="3">ETA' PEDIATRICA</th> </tr> <tr> <th>AULSS/AO/IRCCS</th> <th>Struttura autorizzata</th> <th>Sede</th> </tr> <tr> <td>AOUP</td> <td>UOSD Pneumologia e Allergologia Pediatrica</td> <td>Padova</td> </tr> <tr> <td>AOUIVR</td> <td>UOC Pediatria -Ambulatorio Specialistico di Broncopneumologia e Allergologia Pediatrica</td> <td>Verona</td> </tr> </tbody> </table> <p>DGR n. 1451/2018 - successivi aggiornamenti disposti, ai sensi della DGR n. 641/2013, con i seguenti decreti: - decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 38 del 8.4.2019; - decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 115 del 19.10.2020; - decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 13 del 16.2.2021.</p> <p>Elenco Centri Prescrittori di farmaci con Nota AIFA e/o Piano Terapeutico - D.G.R. 1450 del 18.11.2022</p>	Principi attivi			Mepolizumab, Omalizumab, Benralizumab, Dupilumab (Dupixent - Registered) nell'asma allergico			ETA' ADULTA			AULSS/AO/IRCCS	Struttura autorizzata	Sede	ULSS 1 Dolomiti	UOC Pneumologia	Belluno	ULSS 2 Marca Trevigiana	UOC Pneumologia	Treviso	ULSS 3 Serenissima	UOC Pneumologia	Mestre	ULSS 5 Polesana	UOC Pneumologia	Rovigo	ULSS 6 Euganea	UOC Pneumologia	Ospedale Cittadella	ULSS 7 Pedemontana	UOC Pneumologia	Bassano del Grappa	ULSS 8 Berica	UOC Pneumologia	Vicenza	ULSS 9 Scaligera	UOS Fisiopatologia Respiratoria	Villafranca	AOUP	UOC Fisiopatologia Respiratoria	Padova	AOUIVR	USD Allergologia	Verona	ETA' PEDIATRICA			AULSS/AO/IRCCS	Struttura autorizzata	Sede	AOUP	UOSD Pneumologia e Allergologia Pediatrica	Padova	AOUIVR	UOC Pediatria -Ambulatorio Specialistico di Broncopneumologia e Allergologia Pediatrica	Verona
Principi attivi																																																							
Mepolizumab, Omalizumab, Benralizumab, Dupilumab (Dupixent - Registered) nell'asma allergico																																																							
ETA' ADULTA																																																							
AULSS/AO/IRCCS	Struttura autorizzata	Sede																																																					
ULSS 1 Dolomiti	UOC Pneumologia	Belluno																																																					
ULSS 2 Marca Trevigiana	UOC Pneumologia	Treviso																																																					
ULSS 3 Serenissima	UOC Pneumologia	Mestre																																																					
ULSS 5 Polesana	UOC Pneumologia	Rovigo																																																					
ULSS 6 Euganea	UOC Pneumologia	Ospedale Cittadella																																																					
ULSS 7 Pedemontana	UOC Pneumologia	Bassano del Grappa																																																					
ULSS 8 Berica	UOC Pneumologia	Vicenza																																																					
ULSS 9 Scaligera	UOS Fisiopatologia Respiratoria	Villafranca																																																					
AOUP	UOC Fisiopatologia Respiratoria	Padova																																																					
AOUIVR	USD Allergologia	Verona																																																					
ETA' PEDIATRICA																																																							
AULSS/AO/IRCCS	Struttura autorizzata	Sede																																																					
AOUP	UOSD Pneumologia e Allergologia Pediatrica	Padova																																																					
AOUIVR	UOC Pediatria -Ambulatorio Specialistico di Broncopneumologia e Allergologia Pediatrica	Verona																																																					
Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione	No																																																						
È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?	Si, Rete Centri Malattie Rare (DGR n. 1522 del 25.09.2017)																																																						
Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?	<p>Si,</p> <p>I Centri devono essere accreditati per Malattie Rare con codice RG0050 e prescrivere attraverso: - PT AIFA; - Piano Terapeutico Personalizzato su Registro Malattie Rare secondo normativa regionale</p> <p>I pazienti dovrebbero essere trattati nell'ambito di gruppi multidisciplinari. Gli ambiti interessati sono: Pneumologia (si tratta infatti di pazienti asmatici) Reumatologia (per i coinvolgimenti extrapolmonari)</p>																																																						
Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali o con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?	No																																																						
Sono previste altre modalità particolari di allestimento/	No																																																						



somministrazione/ conservazione?																																																																		
<p>Sintesi degli studi registrativi</p>	<p>L'efficacia di mepolizumab nei pazienti affetti da EGPA, è stata indagata in un RCT di fase 3 di superiorità vs placebo (NCT02020889), in doppio cieco, della durata di 52 settimane. Lo studio è stato condotto in pazienti adulti con storia di EGPA recidivante-refrattaria, in terapia stabile con corticosteroidi orali con/senza terapia concomitante a base di farmaci immunosoppressori (esclusa ciclofosfamide). Altre terapie di background erano consentite.</p> <p>Sono stati arruolati 136 pazienti (età media 48-49 anni).</p> <p>Endpoint co-primari erano, nell'ordine:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. settimane di remissione accumulate nell'arco di 52 settimane 2. percentuale di soggetti in remissione alle settimane 36 e 48 del periodo di trattamento dello studio. <p>Gli endpoint co-primari sono stati incontrati.</p> <table border="1" data-bbox="496 640 1401 1167"> <caption>Table 2. Efficacy End Points in the Intention-to-Treat Population.*</caption> <thead> <tr> <th>End Point</th> <th>Mepolizumab (N=68)</th> <th>Placebo (N=68)</th> <th>Odds Ratio or Hazard Ratio (95% CI)</th> <th>P Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;"><i>no. of participants (%)</i></td> </tr> <tr> <td colspan="5">Primary end points</td> </tr> <tr> <td>Accrued weeks of remission over 52-wk period</td> <td></td> <td></td> <td>5.91 (2.68–13.03)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>0 wk</td> <td>32 (47)</td> <td>55 (81)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>0 to <12 wk</td> <td>8 (12)</td> <td>8 (12)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>12 to <24 wk</td> <td>9 (13)</td> <td>3 (4)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>24 to <36 wk</td> <td>10 (15)</td> <td>0</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≥36 wk</td> <td>9 (13)</td> <td>2 (3)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Remission at wk 36 and wk 48</td> <td>22 (32)</td> <td>2 (3)</td> <td>16.74 (3.61–77.56)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Other end points</td> </tr> <tr> <td>Remission within the first 24 wk that was sustained until wk 52</td> <td>13 (19)</td> <td>1 (1)</td> <td>19.65 (2.30–167.93)</td> <td>0.007</td> </tr> <tr> <td>First EGPA relapse</td> <td>38 (56)</td> <td>56 (82)</td> <td>0.32 (0.21–0.50)</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Tratto da NEJM 2017;376:1921-32</i></p> <p>Al tempo della sottomissione dei risultati dello studio sugli adulti, non erano disponibili dati sui pazienti pediatrici.</p> <p>Nel complesso, considerando i dati disponibili e le limitazioni, il CHMP ha ritenuto che i dati fossero sufficienti per supportare un'approvazione nei bambini con EGPA a partire dai 6 anni di età, ma ha chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di eseguire uno studio post-approvazione per raccogliere dati sulla sicurezza e l'efficacia sull'uso nei bambini dai 6 a 17 anni nell'impostazione del timbro postale. I risultati finali saranno forniti entro il 1Q 2031.</p> <p>Sicurezza</p> <p>AE che hanno portato all'interruzione del trial (mepolizumab vs placebo) 3% vs 1%</p> <p>AE di ogni grado (mepolizumab vs placebo): 97% vs 94%, fra i più frequenti (mepolizumab vs placebo): cefalea (32% vs 18%), artralgia (22% vs 18%), sinusite (21% vs 16%) e infezione del tratto respiratorio superiore (21% vs 16%), rinofaringite (18% vs 24%).</p> <p>NEJM 2017;376:1921-32 EPAR Procedure No. EMEA/H/C/003860/II/0036/G</p>	End Point	Mepolizumab (N=68)	Placebo (N=68)	Odds Ratio or Hazard Ratio (95% CI)	P Value	<i>no. of participants (%)</i>					Primary end points					Accrued weeks of remission over 52-wk period			5.91 (2.68–13.03)	<0.001	0 wk	32 (47)	55 (81)			>0 to <12 wk	8 (12)	8 (12)			12 to <24 wk	9 (13)	3 (4)			24 to <36 wk	10 (15)	0			≥36 wk	9 (13)	2 (3)			Remission at wk 36 and wk 48	22 (32)	2 (3)	16.74 (3.61–77.56)	<0.001	Other end points					Remission within the first 24 wk that was sustained until wk 52	13 (19)	1 (1)	19.65 (2.30–167.93)	0.007	First EGPA relapse	38 (56)	56 (82)	0.32 (0.21–0.50)	<0.001
End Point	Mepolizumab (N=68)	Placebo (N=68)	Odds Ratio or Hazard Ratio (95% CI)	P Value																																																														
<i>no. of participants (%)</i>																																																																		
Primary end points																																																																		
Accrued weeks of remission over 52-wk period			5.91 (2.68–13.03)	<0.001																																																														
0 wk	32 (47)	55 (81)																																																																
>0 to <12 wk	8 (12)	8 (12)																																																																
12 to <24 wk	9 (13)	3 (4)																																																																
24 to <36 wk	10 (15)	0																																																																
≥36 wk	9 (13)	2 (3)																																																																
Remission at wk 36 and wk 48	22 (32)	2 (3)	16.74 (3.61–77.56)	<0.001																																																														
Other end points																																																																		
Remission within the first 24 wk that was sustained until wk 52	13 (19)	1 (1)	19.65 (2.30–167.93)	0.007																																																														
First EGPA relapse	38 (56)	56 (82)	0.32 (0.21–0.50)	<0.001																																																														
Principali comparatori	/																																																																	
<p>Place in therapy <i>considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</i></p>	<p>I trattamenti storicamente standard della patologia sono corticosteroidi orali, farmaci immunosoppressivi (quali azatioprina, ciclofosfamide, micofenolato) e rituximab.</p> <p>Rituximab ad oggi era l'unica terapia biologica, ma non può essere annoverato come terapia a lungo termine sia per l'importante effetto immunosoppressivo sia per la necessità della sola somministrazione ospedaliera.</p> <p>Ad oggi non c'era disponibilità pertanto di farmaci biologici target non immunosoppressivi diretti a bloccare gli eosinofili e con indicazione specifica sulla patologia.</p> <p>In alcuni centri è utilizzato off-label il farmaco benralizumab (anti IL-5).</p>																																																																	



	<p>Mepolizumab è il primo farmaco autorizzato e rimborsato specificatamente per EGPA, che agisce sugli eosinofili.</p> <p>Da segnalare che molti pazienti ricevono la diagnosi di EGPA nel mentre che sono già in trattamento con mepolizumab per l'indicazione nell'asma.</p> <p>Negli adulti, la posologia di mepolizumab per l'asma è di 100 mg/die, mentre la posologia per EGPA è 300 mg/die, pertanto l'avvio al nuovo trattamento dei pazienti potrebbe comportare un aumento dei consumi di mepolizumab, a fronte di un limitato aumento del numero totale di pazienti effettivamente in trattamento.</p> <p><i>Sentiti Clinico esperto di patologia.</i></p>
<p>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.</p>	<p>In base ai dati disponibili nel sistema informativo del Coordinamento Malattie Rare, il numero di pazienti affetti da EGPA viventi e residenti in Veneto è attualmente pari a 298 (tutti adulti); di questi, 37 hanno un piano terapeutico attivo nel sistema informativo con la prescrizione del farmaco Nucala (indipendentemente dalla specifica confezione prescritta).</p> <p>Per quanto riguarda la casistica di pazienti affetti provenienti da altre regioni seguiti presso i Centri di riferimento del Veneto, sono nel complesso 21 i pazienti diagnosticati e/o presi in carico nel tempo dai nostri Centri.</p> <p><i>Coordinamento Malattie Rare</i></p>
<p><i>Indicazioni della CTRF</i></p>	
<p>ND</p>	

**Prescrizione**

Prima prescrizione	Proseguimento terapia:	
	con modifiche	senza modifiche
Farmaco	Posologia	
Mepolizumab (Nucala) 3 penne preriempite SC 100 mg 1 ml AIC: 044648044	La dose raccomandata di mepolizumab in adulti e adolescenti è di 300 mg somministrata per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane. La posologia di mepolizumab nei bambini e negli adolescenti dai 6 ai 17 anni con EGPA è stata supportata da modellizzazione e simulazione di dati. <i>Bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni</i> <i>Bambini di peso ≥ 40 kg</i> La dose raccomandata di mepolizumab è 200 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane. <i>Bambini di peso < 40 kg</i> La dose raccomandata di mepolizumab è 100 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.	

Validità del Piano terapeutico: _____ mesi

È opportuna una valutazione periodica (almeno una volta l'anno), in accordo a RCP, e sulla base della gravità della malattia del paziente e del livello di controllo dei sintomi e deve essere considerata la sospensione del trattamento in caso di mancata risposta.

Nei pazienti che sviluppano manifestazioni dell'EGPA potenzialmente letali deve anche essere valutata la necessità di continuare la terapia, poiché Nucala non è stato studiato in questa popolazione.

La validità massima del Piano Terapeutico è di 12 mesi

Data _____

Data di scadenza piano _____

Timbro e firma del medico prescrittore
