

**Ocrelizumab (Ocrevus)**

Ditta	Roche SpA
Forma farmaceutica	Concentrato per soluzione per infusione
Composizione qualitativa e quantitativa	<p>Un flaconcino di Ocrevus contiene 300 mg di ocrelizumab in 10 ml a una concentrazione di 30 mg/ml.</p> <p>Ocrelizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato anti-CD20 prodotto da cellule di ovaio di hamster cinese mediante la tecnologia del DNA ricombinante.</p>
Indicazioni terapeutiche come da scheda tecnica	<p>Ocrevus è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR) con malattia attiva definita in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche.</p> <p>Ocrevus è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla primariamente progressiva (SMPP) in fase precoce in termini di durata della malattia e livello di disabilità, e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria.</p>
Posologia	<p><u>Dose iniziale</u></p> <p>La dose iniziale di 600 mg è somministrata mediante due diverse infusioni endovenose: una prima infusione da 300 mg, seguita da una seconda infusione da 300 mg 2 settimane più tardi.</p> <p><u>Dosi successive</u></p> <p>Le dosi successive di Ocrevus vengono somministrate mediante singola infusione endovenosa da 600 mg ogni 6 mesi. La prima dose successiva da 600 mg deve essere somministrata sei mesi dopo la prima infusione della dose iniziale. Si deve mantenere un intervallo minimo di 5 mesi tra le dosi di Ocrevus.</p>
Prezzo al pubblico (IVA inclusa)	<p>€10.315,00</p> <p>Fonte: GU n.204 del 03/09/2018.</p>
Prezzo ex-factory (IVA esclusa)	<p>€6.250,00 o €5.640,63 (se includiamo lo sconto -5%; -5%). €4.230,47 (prezzo netto in fattura)^</p> <p>La negoziazione del farmaco con AIFA prevede uno sconto obbligatorio sul prezzo ex-factory da praticarsi alle strutture pubbliche del Servizio Sanitario Nazionale.</p> <p>Fonte dati: GU n.204 del 03/09/2018. ^Fonte: Roche Dossier Regionale.</p>



ATC	L04AA36
Regime di rimborsabilità	<p>H con scheda cartacea per la prescrizione.</p> <p>Per quanto riguarda l'indicazione per la SMR, la rimborsabilità è limitata al:</p> <ul style="list-style-type: none">- trattamento dei pazienti adulti di età ≥ 18 anni con SMR con elevata attività di malattia nonostante il trattamento con almeno una terapia disease modifying. Questi pazienti possono essere definiti come coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo e adeguato (normalmente almeno un anno di trattamento) con almeno una terapia disease modifying. I pazienti devono aver avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno 1 lesione captante gadolinio o una lesione T2 nuova e/o aumentata di volume rispetto ad altro recente esame RM. Un paziente non responder può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi; <p>oppure</p> <ul style="list-style-type: none">- trattamento dei pazienti adulti di età ≥ 18 anni con SMR grave ad evoluzione rapida, definita da 2 o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale recentemente effettuata. <p>Per quanto riguarda l'indicazione per la SMPP, la rimborsabilità è per l'indicazione terapeutica autorizzata:</p> <ul style="list-style-type: none">- trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla primariamente progressiva in fase precoce in termini di durata della malattia e livello di disabilità (in base ai principali criteri di inclusione dello studio registrativo ORATORIO, ossia età compresa tra 18 e 55 anni, punteggio EDSS allo screening compreso tra 3,0 e 6,5, durata della malattia dall'insorgenza dei sintomi di SM inferiore a 10 anni nei pazienti con punteggio EDSS allo screening $\leq 5,0$ o inferiore a 15 anni nei pazienti con punteggio EDSS allo screening $> 5,0$ e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria (ossia lesioni in T1 captanti Gd e/o lesioni in T2 attive). Le evidenze dalla RM devono essere usate per confermare l'attività infiammatoria in tutti i pazienti. <p>Fonte: GU n.204 del 3/9/2018.</p> <p>A fronte della richiesta di Roche ad AIFA per il riconoscimento del requisito dell'innovatività per l'indicazione SMPP, AIFA non ha riconosciuto ocrelizumab innovativo esprimendo il seguente giudizio complessivo: "In considerazione di un bisogno terapeutico massimo, di un valore terapeutico aggiunto scarso, qualità delle prove moderata, e in accordo a quanto stabilito nella Determina AIFA sull'innovatività, non può essere riconosciuto a ocrelizumab il requisito di innovatività per l'indicazione SMPP." Vedi report di valutazione dell'innovatività all'indirizzo: http://www.aifa.gov.it/content/elenco-aggiornato-farmaci-innovativi-0.</p>



Spesa per paziente trattato	Utilizzando il prezzo ex-factory al netto dello sconto -5% e -5%, la spesa annua per paziente trattato è di €22.562,50. Tale valore è uguale sia per la SMR che per la SMPP visto che la posologia è la stessa nelle due indicazioni.
Comparator	Per l'indicazione SMR i comparator sono: interferone beta-1a, natalizumab, fingolimod, alemtuzumab e rituximab (impiego off-label). Per l'indicazione SMPP i comparator sono: terapia di supporto e rituximab (impiego off-label).
Dati di efficacia clinica	<p>Il rapporto EPAR-EMA presenta i risultati dei due studi registrativi, condotti con identico disegno, nell'indicazione SMR (trial OPERA I e OPERA II, di fase 3 con controllo attivo [Hauser et al. 2017]) e dello studio registrativo nell'indicazione SMPP (trial ORATORIO, di fase 3 verso placebo [Montalban et al. 2017]). I trial OPERA I e OPERA II sono stati condotti sulla base di due studi che avevano valutato in precedenza ocrelizumab (Kappos et al. 2011) e rituximab (Hauser et al. 2008).</p> <p>La Tabella 1 riporta i risultati principali degli studi in merito all'efficacia clinica, mentre i dati sulla sicurezza sono descritti nel paragrafo "Sintesi dei dati di sicurezza".</p> <p>Per la SMR, a parte i due trial registrativi che hanno confrontato ocrelizumab verso interferone beta-1a, non sono disponibili altri studi di confronto diretto tra ocrelizumab e le altre terapie modificanti la malattia. Tuttavia, anche per le altre terapie modificanti la malattia gli studi di confronto randomizzati testa a testa sono carenti. Da ciò ne consegue che il "place in therapy" dei vari farmaci non è stato ancora ben definito ed è quindi difficile raccomandare l'impiego di un farmaco piuttosto che di un altro (Gerardi et al. 2018, Xu et al. 2018).</p> <p>Xu et al. 2018 ha recentemente condotto una metanalisi a rete per confrontare il profilo clinico delle terapie con anticorpi monoclonali e con interferone beta 1a nel trattamento della SMR utilizzando come end-point primario di efficacia la percentuale di ricaduta annualizzata e come end-point primario di sicurezza l'incidenza di reazioni avverse gravi. Nella metanalisi sono stati inclusi 14 studi controllati randomizzati per un totale di 9.412 pazienti. L'interferone beta-1a è stato il trattamento di riferimento più comunemente utilizzato e ha mostrato una percentuale di ricaduta annualizzata del 45,3%. Tutti i regimi con anticorpi monoclonali (natalizumab, natalizumab+interferone beta-1a, alemtuzumab, daclizumab e ocrelizumab) sono stati associati ad una significativa riduzione del tasso annualizzato di ricadute e ad un simile rischio di eventi avversi gravi. Natalizumab+interferone beta-1a e alemtuzumab sono risultati i più efficaci e i più sicuri, mentre natalizumab e daclizumab sono caratterizzati da un alto rischio di eventi avversi gravi. Ocrelizumab, invece, ha mostrato un buon profilo di sicurezza, ma una scarsa efficacia.</p> <p>Un altro farmaco utilizzato da molto tempo per il trattamento di pazienti con sclerosi multipla è il rituximab (un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato anti-CD20 come l'ocrezolizumab) sebbene non sia approvato per questa indicazione. L'utilizzo del rituximab è stato comunque valutato in vari studi clinici; due sono studi controllati randomizzati (Hauser et al. 2008 e Hawker et al. 2009) e numerosi sono invece i trial osservazionali che riportano i risultati derivanti dall'utilizzo di questo farmaco in vari paesi quali ad esempio la Svezia dove il rituximab viene usato nel 53% dei pazienti (Berntsson SG et al. 2018, Eriksson et al. 2018, Granqvist et al. 2018, Spelman et al. 2018, Salzer et al. 2016, de Flon et al.</p>



	<p>2016. de Flon et al. 2017), la Svizzera (Scotti et al. 2018, Dunn et al. 2018), la Francia (Durozard et al.2018), la Spagna (Alcalá et al. 2018) e gli Stati Uniti (Alldredge et al. 2018, Memon et al. 2018, Barra et al. 2016).</p> <p>Lo studio randomizzato di Hauser et al. 2008, di fase 2 in doppio cieco con follow-up a 12 mesi, ha incluso 104 pazienti con SMR precedentemente trattati con interferone o glatiramer acetato; di questi pazienti 69 sono stati assegnati al gruppo del rituximab (1.000 mg al giorno 1 e 15) e 35 al gruppo del placebo. L'end-point primario è stato il numero di lesioni captanti gadolinio rilevate alla risonanza magnetica alla settimana 12, 16, 20 e 24. Altri end-point sono stati: la percentuale di pazienti ricaduti, il tasso annualizzato di ricadute e la sicurezza. Rispetto al placebo i pazienti che hanno ricevuto rituximab hanno mostrato una riduzione del numero totale di lesioni alla 12, 16, 20 e 24 settimana ($p < 0,001$) che si è mantenuta fino alla settimana 48. Anche la percentuale di pazienti ricaduti è risultata più bassa nel gruppo del rituximab rispetto al gruppo del placebo sia alla settimana 24 (14,5% verso 34,3%, $p = 0,02$) che alla settimana 48 (20,3% verso 40,0%, $p = 0,04$), mentre il tasso annualizzato di ricadute non è risultato significativamente diverso nei due gruppi di pazienti. La percentuale di eventi avversi che si sono manifestati nelle prime 24 ore dopo la prima infusione è stata più alta nei pazienti trattati con rituximab anche se questi eventi avversi erano di entità lieve-moderata. I dati di questo studio forniscono una evidenza importante sul coinvolgimento delle cellule B nella fisiopatologia della SMR.</p> <p>Lo studio di Hawker et al. 2009 ha invece valutato 439 pazienti con SMPP i quali erano stati randomizzati (nel rapporto 2:1) a ricevere 1.000 mg di rituximab o di placebo ogni 24 settimane per un periodo di 96 settimane. L'end-point primario è stato la progressione della disabilità confermata a 12 settimane. Tra gli end-point secondari sono stati invece valutati il cambiamento, dal baseline a 96 settimane, del volume delle lesioni e del volume totale del cervello con immagini alla risonanza magnetica. Riguardo alla progressione della disabilità confermata a 12 settimane, la differenza tra rituximab e placebo non è risultata statisticamente significativa (38,5% con placebo e 30,2% con rituximab; $p = 0,14$) come pure non è risultato diverso il volume totale del cervello. Nei pazienti del gruppo rituximab c'era stato invece un minor aumento del volume delle lesioni.</p>
Sintesi dei dati di sicurezza	<p><u>SMR</u></p> <p>Nei trial OPERA I e OPERA II la percentuale totale degli eventi avversi è stata dell'83,4% sia nel gruppo ocrelizumab che nel gruppo interferone beta-1a. Considerando i risultati pooled dei due studi randomizzati, l'evento avverso più comune è rappresentato dalle reazioni correlate all'infusione che si sono verificate nel 34,3% dei pazienti trattati con ocrelizumab rispetto al 9,9% del braccio con interferone beta-1a. Le infezioni nel gruppo ocrelizumab e interferone b-1a, sono state rispettivamente le seguenti: nasofaringiti 14,9 vs 10,2%; infezioni del tratto respiratorio superiore 15,2 vs 10,7% e infezioni del tratto urinario 11,6 vs 12,1%. Le infezioni gravi, invece, si sono verificate nel 1,3% dei pazienti trattati con ocrelizumab e nel 2,9% di quelli trattati con interferone beta-1a. Infine, si sono verificate neoplasie nello 0,5% dei pazienti trattati con ocrelizumab e nello 0,2% di quelli trattati con interferone beta-1a. Durante il successivo periodo di estensione dello studio in aperto durato circa un anno dopo la fine dello studio di 96 settimane, sono stati rilevati 5 nuovi casi di tumore.</p> <p><u>SMPP</u></p> <p>Le reazioni avverse gravi sono state riportate nel 20,4% e nel 22,2% del gruppo ocrelizumab e placebo, rispettivamente. Le reazioni correlate all'infusione sono</p>



	<p>state le più frequenti e si sono manifestate nel 39,9% dei pazienti del gruppo rituximab rispetto al 25,5% del gruppo placebo. La maggior parte di queste reazioni sono state osservate successivamente alla prima infusione, mentre sono diminuite con le dosi successive.</p>
Sperimentazioni in corso	<p>Su ClinicalTrials sono registrati 37 studi che valutano ocrezolizumab; di questi, 31 stanno sperimentando ocrezolizumab in pazienti con sclerosi multipla, mentre 8 riguardano indicazioni diverse dalla sclerosi multipla quali l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso e il linfoma non Hodgkin. Limitandoci alla sclerosi multipla, la maggior parte dei trial ha un disegno osservazionale; fra questi si segnala il trial in corso presso l'università della California che è finalizzato a valutare, in circa 200 pazienti, la tollerabilità e la sicurezza dello switching da rituximab ad ocrelizumab in pazienti con SMR (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02980042). Di due studi controllati randomizzati sono disponibili i risultati; uno studio è controllato verso placebo in pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01194570), mentre l'altro è controllato verso interferone beta-1a in pazienti affetti da SMR (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01412333). Quest'ultimo studio, che ha arruolato 835 pazienti, riporta una riduzione statisticamente significativa della percentuale di ricadute annualizzata a 96 settimane con ocrelizumab rispetto all'interferone (0,55, 95%CI: 0,21 to 0,198 verso 0,290, 95%CI: 0,234 to 0,361, rispettivamente).</p> <p>Ricerca su ClinicalTrials.gov condotta il 31 Ottobre 2018 con la parola chiave "ocrelizumab".</p>

**TABELLA 1. CARATTERISTICHE DEGLI STUDI CLINICI CHE HANNO VALUTATO OCRELIZUMAB NEL TRATTAMENTO DELLA RMS E DELLA PPMS.**

INDICAZIONE (POPOLAZIONE TARGET)	SCHEMA DI TRATTAMENTO		END-POINT	OUTCOME	AUTORE (ANNO)
Sclerosi multipla recidivante (Pazienti con EDSS allo screening da 0-5,5 con almeno 2 ricadute in 2 anni o una ricaduta nell'anno prima dello screening. Il 70% dei pazienti non aveva ricevuto una precedente terapia con un farmaco modificante la malattia)	OCR 300 mg EV al giorno 1 e 15 e 600 mg ogni 24 settimane per 96 settimane N = 827	IFN beta-1a 44µg SC 3 volte alla settimana per 96 settimane N = 829	ARR a 96 settimane	OCR*§ 0,15% (95% IC: 0,13–0,18)	Hauser (2017) Trial OPERA I e II pooled
				IFN beta-1a *§ 0,29% (95% IC: 0,25–0,33)	
			CDP a 12 settimane	OCR*§§ 9,1%	
				IFN beta-1a * 13,6%	
Sclerosi multipla primariamente progressiva (Pazienti con EDSS allo screening da 3,0 a 6,5)	OCR 300 mg EV al giorno 1 e 15 e 600 mg ogni 24 settimane per 96 settimane N = 488	PLACEBO N = 244	CDP a 12 settimane	OCR# 160/487 (32,9%)	Montalban (2017) Trial ORATORIO
				PLACEBO 96/244 (39,3%)	
			CDP a 24 settimane	OCR## 144/487 (29,6%)	
				PLACEBO 87/244 (35,7%)	

Abbreviazioni: ARR = tasso di ricaduta annualizzato; CDP=disability progression confirmed; EDSS = Expanded Disability Status Scale; OCR= ocrelizumab; IFN= interferone; SC= sottocute; EV= endovena; HR= hazard ratio;

*i risultati sono riferiti all'aggregazione dei risultati dei 2 studi, OPERA I e OPERA II.

§La differenza tra i due gruppi è statisticamente significativa con una riduzione delle ricadute vs IFN beta-1a del 47% (p<0.001).

§§La differenza tra i due gruppi è statisticamente significativa (HR vs IFN beta-1a = 0,60; 95%CI: 0,45–0,81) con una riduzione delle ricadute vs IFN beta-1a del 40% (p<0.001).

#HR vs placebo = 0,76 (95%CI: 0,59-0,98); p=0,03.

HR vs placebo = 0,75 (95%CI: 0,58-0,98); p=0,04.

**CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (se applicabile)**

NOME PRODOTTO (ditta)	PRINCIPIO ATTIVO	PEZZI PER CONFEZIONE	PREZZO EX-FACTORY PER CONFEZIONE (€) (IVA esclusa)	COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (€/anno)#
OCREVUS® 300 mg/10ml, 1 flacone. (Roche S.p.A.)	Ocrelizumab	1	5.640,63* 4.230,47**	22.562,50 16.921,88

#calcolato considerando la somministrazione di due dosi da 300 mg al giorno 1 e 15 seguite da una dose da 600 mg ogni 6 mesi.

*prezzo ex-factory con l'aggiunta dello sconto -5% e -5%.

**prezzo netto in fattura.

PRODOTTI ANALOGHI GIA' DISPONIBILI NELLE AZIENDE DELLA REGIONE TOSCANA, SPESA ANNUA E COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (se applicabile)

NOME PRODOTTO (ditta)	PRINCIPIO ATTIVO	PEZZI PER CONFEZIONE	PREZZO ESTAR PER CONFEZIONE (€) (IVA esclusa)	COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (€/anno)
TRUXIMA 500 mg/50ml, 1 flacone (Mundipharma Pharma)	Rituximab	1	831,6	circa 3.300*
AVONEX 30 mcg/0,5 ml, 4 siringhe (Biogen)	Interferone beta-1	4	689,81	circa 8.300**
TYSABRI 300 mg/15 ml, 1 fiala (Biogen)	Natalizumab	1	1.551,4	circa 18.600***
GILENYA 28 cps da 0,5 mg (Novartis)	Fingolimod	28	1.397,07	circa 16.800\$
LEMTRADA 12mg/1,2ml, 1 flacone (Genzyme Therapeutics)	Alemtuzumab	1	5.169,63	circa €20.700\$\$

*calcolato considerando una dose di 1000 mg per 2 somministrazioni/anno corrispondente a 4 flaconcini (Hauser et al. 2008).

**calcolato considerando una dose di 30 microgrammi per 48 somministrazioni/anno corrispondente a 48 flaconcini.

***calcolato considerando una dose di 300 mg per 12 somministrazioni/anno corrispondente a 12 flaconcini.

\$calcolato considerando 0,5 mg/die per 365 somministrazioni/anno corrispondente a 365 cps.



Regione Toscana

Commissione Terapeutica Regionale

§§prezzo medio tra I e II ciclo calcolato considerando una dose di 12mg per una media di 4 somministrazioni/anno corrispondente a 4 flaconcini.

NB: nel calcolo del costo terapia per paziente è stato preso in considerazione solo il costo del farmaco quindi è escluso il costo della somministrazione e del monitoraggio del paziente che varia a seconda della terapia farmacologica impiegata



Uso nelle strutture della Regione Toscana	<p>La sclerosi multipla colpisce 2,3 milioni di persone in tutto il mondo con una prevalenza mediana e un'incidenza di 35 e 4 casi per 100.000 abitanti, rispettivamente (Atlas of MS 2013). In Toscana Bezzini et al. 2018 ha stimato, utilizzando i dati contenuti nei database amministrativi, un totale di 1.147 nuovi casi nel periodo compreso tra il 2011 e il 2015 con una media di 6,09 casi per l'intero periodo. Ne consegue che in Toscana si calcolano circa 230 nuovi casi di pazienti con sclerosi multipla all'anno. Delle varie forme di sclerosi multipla, la SMR è quella più frequente rappresentando, insieme alla forma secondariamente progressiva, l'85% circa dei casi (Ribbons et al. 2015).</p> <p>I pazienti con SMR potenzialmente candidati al trattamento con ocrelizumab sono, come da indicazioni rimborsate da AIFA, quelli che non hanno risposto ad un precedente trattamento con una terapia modificante la malattia. Tra le varie terapie è necessario considerare anche il rituximab il cui impiego è largamente diffuso nonostante che non sia registrato per l'uso nella sclerosi multipla. Per la SMPP, ocrelizumab è invece il primo farmaco approvato per questa indicazione pertanto ne sarà considerato l'impiego in questa popolazione di pazienti.</p>
Rapporto costo-efficacia	<p>La ricerca PubMed condotta il 9 Ottobre 2018 con le parole "ocrelizumab AND economic" ha selezionato sette analisi delle quali tre sono risultate pertinenti alla valutazione del profilo di costo-efficacia di ocrelizumab (Zimmerman et al. 2018, Frasco et al. 2017, Yang et al. 2017). Tutte e tre le analisi sono state condotte secondo la prospettiva del servizio sanitario americano e si sono basate sui risultati dei trial regolatori OPERA I, OPERA II e ORATORIO.</p> <p>L'analisi di costo-utilità pubblicata da Zimmermann et al. 2018 ha dimostrato che ocrelizumab nel trattamento di prima linea della SMR è più efficace e meno costoso delle altre terapie modificanti la malattia (dimetilfumarato, glatiramer acetato, interferone beta-1a, interferone beta-1b, peginterferone beta-1a, teriflunomide, natalizumab, fingolimod), mentre non è costo-efficace né nella seconda linea della SMR, dove risulta dominato da alemtuzumab, né nella SMPP dove, nel confronto con le terapie di supporto, determina un costo per QALY guadagnato di circa \$650.000.</p> <p>Yang et al. 2017 ha sviluppato un modello di Markov con un orizzonte temporale di 20 anni per confrontare ocrelizumab vs interferone beta-1a. Dallo studio risulta che ocrelizumab è cost-saving rispetto al comparator. Ocrelizumab infatti determina un risparmio di \$63.822 (derivante dalla differenza tra \$678.341 e \$614.519 che rappresentano il costo terapia per paziente con interferone beta-1a e con ocrelizumab, rispettivamente) e un aumento della sopravvivenza (beneficio incrementale di 0,046 anni) e dei QALYs (beneficio incrementale di 0,556 QALYs).</p> <p>L'analisi di Frasco et al. 2018, basata su un modello di simulazione con un orizzonte temporale di 30 anni, ha confrontato la progressione della disabilità tra i due farmaci utilizzando la scala EDSS (Expanded Disability Status Scale) e le ricadute. Ocrelizumab ha determinato un guadagno di 0,84 QALYs e un risparmio di \$287.713 per un NMB (Net Monetary Benefit) incrementale di \$413.611 per paziente. Tale valore è aumentato di \$151.763 per i pazienti che hanno iniziato ocrelizumab con un punteggio</p>



di EDSS uguale a 1 rispetto ai pazienti che hanno iniziato la terapia con un punteggio di EDSS uguale a 4. Dal risultato dell'analisi emerge quindi che tanto più basso è il valore della scala EDSS tanto migliore è il profilo di costo-efficacia di ocrelizumab.

Il NICE ha condotto due valutazioni su ocrelizumab, una per l'uso in pazienti affetti da SMR (NICE TA533) e l'altra per i pazienti affetti da SMPP (NICE ID938).

Nella SMR, il NICE ha raccomandato l'impiego di ocrelizumab solo se: a) alentuzumab è controindicato; b) la ditta concede uno sconto per l'acquisto da parte del NHS (NICE TA533). Da un confronto indiretto tra ocrelizumab (i cui dati sono stati tratti dal trial OPERA I e OPERA II) e le altre terapie modificanti la malattia emerge che ocrelizumab è equi-efficace, in termini di riduzione delle ricadute, ad alentuzumab e natalizumab, mentre è più efficace e costo-efficace delle altre terapie dal momento che l'ICER ha un valore inferiore a £30.000 per QALY guadagnato. Invece, se consideriamo il confronto con alentuzumab emerge che il costo terapia per paziente con quest'ultimo farmaco è inferiore a quello determinato da ocrelizumab; per questo motivo ocrelizumab è stato raccomandato dal NICE solo se l'impiego di alentuzumab è controindicato.

Per quanto riguarda invece la SMPP, il NICE, nonostante il fatto che non siano ad oggi disponibili terapie modificanti la malattia per questa forma di sclerosi multipla, non ha raccomandato l'impiego di ocrelizumab. La decisione del NICE si basa sul fatto che: a) da un punto di vista clinico l'entità e durata dell'effetto sono ancora da definire; b) il profilo di costo-efficacia di ocrelizumab, nel confronto con la terapia di supporto, è sfavorevole dal momento che l'ICER (circa £60.000) supera la soglia di accettabilità riconosciuta dall'agenzia inglese (£20.000 – £30.000 per QALY guadagnato).



Commenti dell'estensore della scheda	<p>Ocrelizumab è un anticorpo monoclonale anti-CD20 approvato per il trattamento della sclerosi multipla recidivante e della sclerosi multipla primariamente progressiva sulla base di tre studi controllati randomizzati, ossia lo studio OPERA I e OPERA II (Hauser et al. 2017) per la SMR e lo studio ORATORIO per la SMPP (Montalban et al. 2017).</p> <p>A prescindere dalle indicazioni da scheda tecnica, per la SMR AIFA ha limitato la rimborsabilità ai pazienti che non hanno risposto a precedenti terapie modificanti la malattia nonostante il fatto che il 70% circa dei pazienti arruolati nei trial OPERA I e OPERA II non aveva ricevuto in precedenza alcun trattamento.</p> <p>Non sono disponibili studi di confronto testa a testa tra ocrelizumab e le altre terapie con l'eccezione dell'interferone beta-1a che ha rappresentato il braccio di controllo nei due studi registrativi per la SMR. Pertanto, rimane da definire se questo nuovo farmaco apporta un beneficio incrementale rispetto all'esistente.</p> <p>Secondo quanto riportato nelle analisi di costo-efficacia pubblicate nella letteratura scientifica internazionale, il profilo di costo-efficacia di ocrelizumab è favorevole se confrontato con le varie terapie modificanti la malattia con l'eccezione di alentuzumab che, sulla base di confronti indiretti, risulta avere una efficacia sovrapponibile a quella di ocrelizumab, ma un costo della terapia per paziente più basso (NICE TA533 e Zimmermann et al. 2018).</p> <p>Se consideriamo il contesto della regione Toscana, con un prezzo di ocrelizumab di circa €4.200 a fiala per un totale di circa €17.000 per paziente, ocrelizumab ha un costo confrontabile a quello del fingolimod, ma inferiore a quello di natalizumab e alentuzumab.</p> <p>Per quanto riguarda la SMPP, ocrelizumab rappresenta l'unico farmaco approvato per questa indicazione. Tuttavia, i dati sull'efficacia clinica di ocrelizumab, derivanti dal trial ORATORIO, non sono sufficienti per chiarire il profilo clinico di questo farmaco. Sia l'analisi di Zimmermann et al. 2018 che quella del NICE (ID938) evidenziano che ocrelizumab ha un profilo di costo-efficacia estremamente sfavorevole dal momento che il suo beneficio clinico aggiuntivo è scarso, mentre il costo terapia per paziente è elevato. Sulla base di queste considerazioni, AIFA, pur ammettendo ocrelizumab alla rimborsabilità, non ne ha riconosciuta l'innovatività. Il NICE invece non ne ha raccomandato l'impiego all'interno del servizio sanitario inglese.</p>
Data di redazione della scheda	5 Novembre 2018

BIBLIOGRAFIA

- Alcalá C, Gascón F, Pérez-Miralles F, Gil-Perotín S, et al. Efficacy and safety of rituximab in relapsing and progressive multiple sclerosis: a hospital-based study. J Neurol. 2018 Jul;265(7):1690-1697. doi: 10.1007/s00415-018-8899-3.
- Alldredge B, Jordan A, Imitola J, Racke MK. Safety and Efficacy of Rituximab: Experience of a Single Multiple Sclerosis Center. Clin Neuropharmacol. 2018 Mar/Apr;41(2):56-59.



- Atlas of MS 2013: mapping multiple sclerosis around the world. London: Multiple Sclerosis International Federation; 2013. http://www.msif.org/includes/documents/cm_docs/2013/m/msif-atlas-ofms-2013-report.pdf?f=1. 2013, Accessed 20 March 2017.
- Barra ME, Soni D, Vo KH, Chitnis T, et al. Experience with long-term rituximab use in a multiple sclerosis clinic. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2016 Oct 9;2:2055217316672100. doi: 10.1177/2055217316672100.
- Berntsson SG, Kristoffersson A, Boström I, Feresiadou A, et al. Rapidly increasing off-label use of rituximab in multiple sclerosis in Sweden - Outlier or predecessor? *Acta Neurol Scand*. 2018 Oct;138(4):327-331. doi: 10.1111/ane.12963.
- Bezzini D, Policardo L, Profili F et al. Multiple sclerosis incidence in Tuscany from administrative data. *Neurol Sci*. 2018 Aug 8. doi: 10.1007/s10072-018-3513-0.
- Bruce AC. Rituximab is an acceptable alternative to ocrelizumab for treating multiple sclerosis – Commentary. *Mult Scler*. 2018 Aug;24(9):1161-1162. doi: 10.1177/1352458518760717.
- EPAR EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Ocrevus (International non-proprietary name: ocrelizumab), Procedure No. EMEA/H/C/004043/0000, 9 November 2017, url https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ocrevus-epar-public-assessment-report_en.pdf. Ultimo accesso: 27 Settembre 2018.
- Cree BAC. Rituximab is an acceptable alternative to ocrelizumab for treating multiple sclerosis – Commentary. *Multiple Sclerosis Journal* 1–2 <https://doi.org/10.1177/1352458518760717>.
- de Flon P, Gunnarsson M, Laurell K, Söderström L, et al. Reduced inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis after therapy switch to rituximab. *Neurology*. 2016 Jul 12;87(2):141-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000002832.
- de Flon P, Laurell K, Söderström L, Gunnarsson M et al. Improved treatment satisfaction after switching therapy to rituximab in relapsing-remitting MS. *Mult Scler*. 2017 Aug;23(9):1249-1257. doi: 10.1177/1352458516676643.
- Dunn N, Juto A, Ryner M, Manouchehrinia A, et al. Rituximab in multiple sclerosis: Frequency and clinical relevance of anti-drug antibodies. *Mult Scler*. 2018 Aug;24(9):1224-1233. doi: 10.1177/1352458517720044.
- Durozard P, Maarouf A, Boutiere C, Ruet A, et al. Efficacy of rituximab in refractory RRMS. *Mult Scler*. 2018 May 1:1352458518772748. doi: 10.1177/1352458518772748.
- Eriksson I, Komen J, Piehl F, Malmström RE, et al. The changing multiple sclerosis treatment landscape: impact of new drugs and treatment recommendations. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 May;74(5):663-670. doi: 10.1007/s00228-018-2429-1.
- Frasco MA, Shih T, Incerti D et al. Incremental net monetary benefit of ocrelizumab relative to subcutaneous interferon β -1a. *J Med Econ*. 2017 Oct;20(10):1074-1082. doi: 10.1080/13696998.2017.1357564.
- Granqvist M, Boremalm M, Poorghobad A et al. Comparative Effectiveness of Rituximab and Other Initial Treatment Choices for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2018 Mar 1;75(3):320-327. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4011.
- Gerardi C, Bertele V, Rossi S, Garattini S, Banzi R. Preapproval and postapproval evidence on drugs for multiple sclerosis. *Neurology*. 2018 May 22;90(21):964-973. doi: 10.1212/WNL.0000000000005561.
- Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;358:676–688.
- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):221-234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
- Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009;66:460–471.
- Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011;378:1779-1787.
- Memon AB, Javed A, Caon C, Srivastawa S, et al. Long-term safety of rituximab induced peripheral B-cell depletion in autoimmune neurological diseases. *PLoS One*. 2018 Jan 8;13(1):e0190425. doi: 10.1371/journal.pone.0190425.
- Montalban X, Hauser L, Kappos L et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209-220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468.
- NICE TA533. Ocrelizumab for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance Published: 25 July 2018. Indirizzo web: nice.org.uk/guidance/ta533. Ultimo accesso: 29 Ottobre 2018.
- NICE ID938. Ocrelizumab for treating primary progressive multiple sclerosis. ID938. Expected publication date: 31 october 2018. Indirizzo web: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10153/documents/final-appraisal-determination-document>. Ultimo accesso: 29 Ottobre 2018.
- Piehl F, Hillert J. Rituximab is an acceptable alternative to ocrelizumab for treating multiple sclerosis - Yes. *Mult Scler*. 2018 Aug;24(9):1157-1159. doi: 10.1177/1352458518757930.



- Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Apr 24;90(17):777-788. doi: 10.1212/WNL.0000000000005347.
- Ribbons K, McElduff P, Cavit Boz et al. Male Sex Is Independently Associated with Faster Disability Accumulation in Relapse-Onset MS but Not in Primary Progressive MS. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0122686. Published online 2015 Jun 5. doi: 10.1371/journal.pone.0122686.
- Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology*. 2016 Nov 15;87(20):2074-2081.
- Scotti B, Disanto G, Sacco R, Guigli M, et al. Effectiveness and safety of Rituximab in multiple sclerosis: an observational study from Southern Switzerland. *PLoS One*. 2018 May 14;13(5):e0197415. doi: 10.1371/journal.pone.0197415.
- Spelman T, Frisell T, Piehl F et al. Comparative effectiveness of rituximab relative to IFN- β or glatiramer acetate in relapsing-remitting MS from the Swedish MS registry. *Mult Scler*. 2018 Jul;24(8):1087-1095. doi: 10.1177/1352458517713668.
- Wallin MT. Rituximab is an acceptable alternative to ocrelizumab for treating multiple sclerosis – No. *Multiple Sclerosis Journal*, 2018: 24(9), 1159–1161. doi:10.1177/1352458518757931.
- Xu X, Chi S, Wang Q et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Aug 29;25:322-328. doi:10.1016/j.msard.2018.08.026.
- Yang H, Duchesneau E, Foster R. Cost-effectiveness analysis of ocrelizumab versus subcutaneous interferon beta-1a for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *J Med Econ*. 2017 Oct;20(10):1056-1065. doi: 10.1080/13696998.2017.1355310.
- Zimmermann M, Brouwer E, Tice JA et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Cost-Utility Analysis. *CNS Drugs*. 2018 Aug 23. doi: 10.1007/s40263-018-0566-9.