MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TOCILIZUMAB

INDICAȚIE: *pentru tratamentul arteritei cu celule gigante (ACG) la pacienţii adulţi*

Data depunerii dosarului	**07.12.2020**
Numărul dosarului	**19539**

PUNCTAJ: 77

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Tocilizumab

1.2. DC: RoActemra 162 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

1.3. Cod ATC: L04AC07

1.4. Data primei autorizări (pentru indicația terapeutică evaluată): iulie 2009

1.5. Deținătorul de APP: Roche Registration GmbH, Deutschland

1.6. Tip DCI: cunoscută

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	soluţie injectabilă în seringă pre-umplută
Concentraţie	162 mg în 0,9ml
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu 4 seringi preumplute sistemde protecţie pentru acacâte 0.9 ml soluţie

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/24 iunie 2020, actualizat

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	4.294,62 lei
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	1.073,65 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP RoActemra 162 mg

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
RoActemra este indicat pentru tratamentul arteritei cu celule gigante (ACG) la pacienţii adulţi	Doza recomandată este de 162 mg administrată subcutanat o dată pe săptămână în asociere cu glucocorticoizi în doze scăzute treptat. RoActemra poate fi utilizat în monoterapie după întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi.	Pe baza naturii cronice a ACG, tratamentul după 52 de săptămâni trebuie să fie ghidat de activitatea bolii, discreţia medicului şi alegerea pacientului.

2. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)

Medicamentul cu DCI Tocilizumab și DC RoActemra 162 mg soluție injectabilă în seringă pre-umplută a fost evaluat de către Comisia pentru Tranparență pentru indicația: ,, *RoActemra este indicat pentru tratamentul arteritei cu celule gigante (ACG) la pacienţii adulţi,,*. Raportul tehnic a fost publicat pe site-ul autorității franceze de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale și cuprinde avizul favorabil rambursării medicamentului tocilizumab acordat în data de 19 septembrie 2018. **Beneficiul terapeutic** aferent tratamentului cu tocilizumab rezultat în urma evaluării a fost considerat a fi **important.**

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - NICE

Pe site-ul instituției din Regatul Unit care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Anglia, Irlanda de Nord şi Ţara Galilor, respectiv *National Institute for Health and Care Excellence* a fost publicat la data de 18 aprilie 2018 raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Tocilizumab, cu nr. TA 518.

Comitetului NICE a evaluat Tocilizumab, iar recomandările emise au restricţii faţă de indicaţia din RCP, după cum urmează:

- au boală recidivantă sau refractară
- nu au avut tratament cu tocilizumab
- tocilizumab este oprit după cel mult 1 an de tratament neîntrerupt și
- compania îi oferă discountul convenit în schema de acces a pacientului.

2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWIG/G-BA

Medicamentul RoActemra a fost aprobat în Germania în anul 2009 pentru indicaţia *poliartrită reumatoidă*. RoActemra 162 mg a fost aprobat de către EMA în indicaţia „*arterita cu celule gigante (ACG) la pacienţii adulţi*” la data de 22 septembrie 2017.

Conform declaraţiei pe proprie răspundere a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă, RoActemra este compensat în Germania pentru indicaţia menţionată la pct. 1.9.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației solicitantului, medicamentul cu DCI Tocilizumab *pentru tratamentul arteritei cu celule gigante (ACG) la pacienţii adulţi* este compensat în **12** state din cele 26 de state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Bulgaria, Danemarca, Italia, Slovenia, **Germania**, Finlanda, Estonia, Ungaria, Irlanda, Spania,Lituania și Franța.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 de luni/pacienţii pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 şi 12 luni

Conform OMS 564/499/2021 apreciem că DCI Tocilizumab reprezintă singura alternativă terapeutică pentru pacienţii cu arterita cu celule gigante.

Conform articolului ”*Arterita cu celule gigante și mortalitatea*” publicat în The Journals of Gerontology, autor R.Wade Crow și colaboratorii, speranța medie de supraviețuire la pacientii cu arterita cu celule gigante este de 1357 zile (3,71 ani), neindeplinind astfel pct. 4.1.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

În studiul clinic GiACTA de faza III, randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat placebo s-a evaluat eficacitatea şi siguranța Tocilizumab la pacienţii cu ACG.

Au fost înrolaţi două sute cincizeci şi unu (251) de pacienţi cu ACG nou apărută sau recurentă au fost înrolaţi şi repartizaţi în unul dintre cele patru braţe de tratament. Studiul a constat dintr-o perioadă dublu-orb cu durata de 52 de săptămâni (Partea 1), urmată de o perioadă de extensie deschisă cu durata de 104 săptămâni (Partea a 2-a). Scopul Părţii a 2-a a fost să evalueze siguranţa pe termen lung şi menţinerea eficacităţii după 52 de săptămâni de tratament cu RoActemra, rata de recurenţă şi nevoia de tratament cu RoActemra după 52 de săptămâni şi să obţină o perspectivă asupra potenţialului RoActemra de a reduce utilizarea de corticosteroizi pe termen lung.

Au fost comparate două grupuri de subiecţi tratate cu RoActemra administrat subcutan (162 mg în fiecare săptămână şi 162 mg la interval de două săptămâni) cu două grupuri diferite de control cu administrare de placebo, randomizate în raport de 2:1:1:1.

Tuturor subiecţilor li s-a administrat tratament de fond cu glucocorticoizi (prednison). Fiecare dintre grupurile tratate cu RoActemra şi unul dintre grupurile la care s-a administrat placebo au urmat o schemă pre-specificată de tratament cu prednison administrat în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni, în timp ce al doilea grup la care s-a administrat placebo a urmat o schemă de tratament pre-specificată, mai apropiată de practica standard, cu prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 de săptămâni.

Durata terapiei cu glucocorticoizi pe durata screening-ului şi înainte de iniţierea tratamentului cu RoActemra (sau placebo), a fost similar în toate cele 4 grupuri de tratament.

Criteriul principal de eficacitate, evaluat prin proporţia pacienţilor care au obţinut remisiune durabilă fără utilizare de corticosteroizi după 52 de săptămâni de tratament cu RoActemra plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni, a fost îndeplinit.

Criteriul secundar de eficacitate bazat, de asemenea, pe proporţia pacienţilor care au obţinut o remisiune durabilă la săptămâna 52, comparând tocilizumab plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni cu placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni a fost, de asemenea, îndeplinit.

A fost observat un efect superior, semnificativ statistic, al tratamentului cu RoActemra, faţă de placebo, în obţinerea unei remisiuni durabile fără utilizare de corticosteroizi la săptămâna 52 de tratament cu RoActemra plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni şi cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni.

Proporţia pacienţilor care au obţinut remisiune durabilă la săptămâna 52 este prezentat în Tabelul 1.

Criterii secundare

Evaluarea intervalului de timp până la primul episod de acutizare a ACG a evidenţiat un risc de acutizare semnificativ mai scăzut pentru grupul cu RoActemra administrat subcutanat în fiecare săptămână, comparativ cu grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni şi administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni şi pentru grupul cu RoActemra administrat subcutanat la interval de 2 săptămâni, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni (dacă se compară la un nivel de semnificaţie de 0,01). Doza de RoActemra administrată subcutanat în fiecare săptămână a fost asociată, de asemenea, cu o scădere semnificativă clinic a riscului de acutizare, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni la pacienţii care, la intrarea în studiu, prezentau ACG recurentă, precum şi la cei cu boală nou apărută (Tabelul 1)

Tabelul 1

	Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni N=50	Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni N=51	RoActemra 162 mg subcutanat săptămânal + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni N=100	RoActemra 162 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni N=49
Criteriul principal de evaluare final				
****Remisiune durabilă (grupurile cu tocilizumab vs placebo+26)				
Respondenţi la Săptămâna 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Diferenţa neajustată între proporţii (IÎ 99,5%)	N/A	N/A	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
Criteriu-cheie secundar de evaluare final				
Remisiune durabilă (grupurile cu tocilizumab vs placebo+52)				
Respondenţi la Săptămâna 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Diferenţa neajustată între proporţii (IÎ 99,5%)	N/A	N/A	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41; 60,41)

	Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni N=50	Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni N=51	RoActemra 162 mg subcutanat săptămânal + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni N=100	RoActemra 162 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni N=49
Alte criterii secundare finale de evaluare				
Timpul până la prima acutizare a ACG[1] (grupurile cu tocilizumab vs placebo+26)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
RR (IÎ 99%)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Timpul până la prima acutizare a ACG[1] (grupurile cu tocilizumab vs placebo+52)				
RR (IÎ 99%)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Timpul până la prima acutizare a ACG[1] (pacienţi cu recurenţă; grupurile cu tocilizumab vs placebo +26) RR (IÎ 99%)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Timpul până la prima acutizare a ACG[1] (pacienţi cu recurenţă; grupurile cu tocilizumab vs placebo + 52) RR (IÎ 99%)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70) 0,44	0,20*** (0,05; 0,76) 0,35

Timpul până la prima acutizare a ACG [1] (pacienţi noi; grupurile cu tocilizumab vs placebo +26) RR (IÎ 99%)	N/A	N/A	(0,14; 1,32)	(0,09; 1,42)
Timpul până la prima acutizare a ACG [1] (pacienţi noi; grupurile cu tocilizumab vs placebo + 52) RR (IÎ 99%)				
Doza cumulativă de glucocorticoizi (mg)				
mediană la Săptămâna 52 (grupurile cu tocilizumab vs placebo+26[2])	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
mediană la Săptămâna 52 (grupurile cu tocilizumab vs placebo +52[2])	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
Obiective exploratorii				
Rata anualizată de recurenţă, Săptămâna 52[§]				
Medie (DS)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p< 0,0001
** p< 0,005 (pragul de semnificaţie pentru testarea primară şi secundară principală a superiorităţii)
***Valoarea p descriptiv< 0,005
****Acutizare: recurenţa semnelor sau simptomelor ACG şi/sau VSH ≥30 mm/h – Este necesară creşterea dozei de prednison
Remisiune: absenţa acutizării şi normalizarea valorilor PCR
Remisiune durabilă: remisiune de la săptămâna 12 la săptămâna 52 – Pacienţii trebuie să adere la protocolul definit de prednison în doze scăzute treptat
[1] analiza timpului (în zile) între remisiunea clinică şi apariţia primului episod de acutizare a bolii
2 valorile p sunt determinate utilizând o analiză Van Elteren pentru date neparametrice
§ nu a fost efectuată analiza statistică
N/A= Nu se aplică
RR = Rata de risc
IÎ = Interval de încredere

Tocilizumab + prednison cu reducerea treptată a dozei pe durata a 26 de săptamâni a fost superior faţă de placebo + prednison cu reducerea treptată a dozei pe durata a 26 de săptămâni şi 52 de săptămâni în atingerea remisiei susţinute la 52 de săptămâni. Având în vedere rezultatele studiului GiACTA prezentat și detaliat mai sus, considerăm că este îndeplinit criteriul de menţinere a remisiunii la 6 luni şi 12 luni cu semnificaţie statistică pentru pacienţii trataţi anterior cu metotrexat sau alte tratamente.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului, conform informaţiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din ţările europene/statistici locale

Conform publicației de pe site-ul Orphanet intitulată ,,*List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order 2020*,, arterita cu celule gigante *reprezintă una dintre afecțiunile* încadrate ca boală rară, având atribuit codul **ORPHA: 397.**

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

5. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 HAS – Beneficiu terapeutic important	**15**
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE - avizul pozitiv, cu restricţii comparativ cu RCP RoActemra	**7**
2.2. G-BA - raport publicat cu aviz pozitiv, fără restricţii comparativ cu RCP RoActemra	**15**
3. Statutul de compensare în statele membre ale UE pentru DCI Tocilizumab : 12 state membre ale UE rambursează acest medicament	**20**
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 de luni/pacienţii pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 şi 12 luni	**0**
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: **a) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni; sau** **b) determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni**	**10**
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului, conform informaţiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din ţările europene/statistici locale	**10**
TOTAL	**77**

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Tocilizumab întrunește punctajul de **includere condiţionată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Tocilizumab cu indicația: *,,tratamentul arteritei cu celule gigante (ACG) la pacienţii adulţi,,.*

Raport finalizat la data de :30.08.2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU