

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TOCILIZUMABUM

INDICAȚIE: *tratamentul SEC indus de terapia pe bază de limfocite T cu receptor chimeric pentru antigen (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T), sever sau care pune viața în pericol, la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani sau peste*

Data depunerii dosarului

29.04.2025

Numărul dosarului

28928

PUNCTAJ: 95

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: TOCILIZUMABUM

1.2. DC: RoActemra 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L04AC07

1.4 Data eliberării primei APP: 16 Ianuarie 2009

1.5. Deținătorul de APP: Roche Registration GmbH, Germania

1.6. Tip DCI: DCI cunoscută

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

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	20 mg/ml
Calea de administrare	perfuzie intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie x 1 flac x 4 ml conc. pt. sol. perf. (80 mg/4 ml) cutie x 1 flac x 10 ml conc. pt. sol. perf. (200 mg/10 ml) cutie x 1 flac x 20 ml conc. pt. sol. perf. (400 mg/20 ml)

1.8. Preț conform O.M.S nr. 5994/2024 actualizat, Publicat în M.Of. Nr. 602/27.06.2025:

Medicament	RoActemra 20 mg/ml x 4 ml conc. (80 mg)	RoActemra 20 mg/ml x 10 ml conc. (200 mg)	RoActemra 20 mg/ml x 20ml. Conc. (400 mg)
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	562,69 lei	1300,46 lei	2545,57 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	562,69 lei	1300,46 lei	2545,57 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP:

Sindromul de eliberare de citokine (SEC)

RoActemra este indicat pentru tratamentul SEC indus de terapia pe bază de limfocite T cu receptor chimeric pentru antigen (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T), sever sau care pune viața în pericol, la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani sau peste.

Doze

Doza recomandată pentru tratamentul SEC, administrat sub formă de perfuzie intravenoasă pe parcursul a 60 de minute, este de 8 mg/kg la pacienții cu greutate corporală mai mare de sau egală cu 30 kg sau de 12 mg/kg la

pacienții cu greutate corporală mai mică de 30 kg. Tocilizumab poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu corticosteroizi.

Dacă nu se observă nicio îmbunătățire clinică a semnelor și simptomelor SEC după prima doză, pot fi administrate până la maximum 3 doze suplimentare de tocilizumab. Intervalul de timp dintre dozele consecutive trebuie să fie de cel puțin 8 ore. Nu se recomandă administrarea de doze care depășesc 800 mg de perfuzie la pacienții cu SEC. Pacienții cu SEC sever sau care pune în pericol viața prezintă frecvent citopenii sau valori ALT sau AST crescute pe fondul malignității asociate, anterior chimioterapiei de limfodepleție sau apariției SEC.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții vârstnici > 65 de ani.

Insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tocilizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă. Funcția renală trebuie atent monitorizată la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Tocilizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. De aceea, nu se pot face recomandări referitoare la doză.

Copii și adolescenți

În SEC, tocilizumab poate fi utilizat la pacienții copii și adolescenți (vârsta de 2 ani și peste) în aceeași doză ca la adulți.

Mod de administrare

După diluare, acest medicament trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 1 oră. Dacă apar semne și simptome ale unei reacții legate de perfuzie, viteza de perfuzare trebuie redusă sau perfuzia oprită și trebuie administrate imediat medicamente adecvate/tratament de susținere.

PRECIZĂRI SETS

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania Roche România SRL, a solicitat evaluarea documentației depuse pentru medicamentul cu DCI Tocilizumabum și DC RoActemra 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația *“RoActemra este indicat pentru tratamentul SEC indus de terapia pe bază de limfocite T cu receptor chimeric pentru antigen (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T), sever sau care pune viața în pericol, la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani sau peste”*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 7: „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare

sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă” din OMS nr. 861/2014 actualizat.

În ceea ce privește terapiile cu celule CAR-T, la data prezentei evaluări, în România este disponibilă în regim rambursat necondiționat terapia cu DCI TISAGENLECLEUCEL (DC Kymriah dispersie perfuzabilă cu $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ celule) pentru următoarele indicații terapeutice:

Kymriah este indicat pentru tratamentul:

- Pacienților copii și adolescenți și pacienților adulți tineri, cu vârsta cuprinsă până la 25 ani inclusiv, cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractar, în recădere post-transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare.

- Pacienților adulți cu limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL), după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

Conform Protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 192 cod (L01XX71): DCI TISAGENLECLEUCEL din OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat și conform RCP Kymriah: *Kymriah trebuie administrat într-un centru tratament calificat. Terapia trebuie inițiată sub îndrumarea și supervizarea unui cadru medical cu experiență în tratamentul pentru neoplazii hematologice și instruit pentru administrarea și abordarea terapeutică a pacienților cărora li se administrează medicamentul. În cazul sindromului de eliberare a citokinelor (SEC), cel puțin o doză de tocilizumab per pacient și echipament de urgență trebuie să fie disponibile înaintea administrării perfuziei. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în decurs de 8 ore. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea SEC în loc de tocilizumab.*

Menționăm că medicamentul cu DCI TISAGENLECLEUCEL și DC KYMRIAH dispersie perfuzabilă cu $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ celule a fost evaluat de ANMDMR și pentru indicația „Kymriah este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular (LF), recidivant sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică”. Pentru această indicație a fost emisă Decizia Președintelui ANMDMR nr. 218/27.02.2023 de includere condiționată în Listă. La data prezentei evaluări, medicamentul Kymriah nu este rambursat în România pentru această indicație.

Compania Roche România SRL precizează că, pe lângă terapia cu celule CAR-T, există și alte opțiuni terapeutice, precum anticorpii bispecfici utilizați în tratamentul malignităților hemato-oncologice, pentru care este recomandată utilizarea tocilizumabului în managementul sindromului de eliberare de citokine. Conform RCP-urilor acestor medicamente este obligatoriu ca tocilizumab să fie disponibil în unitățile spitalicești înainte de inițierea tratamentului cu acești anticorpi bispecfici. Această recomandare este aplicabilă pentru următoarele medicamente: DCI Mosunetuzumabum inclus în Listă în Sublista C, secțiunea C2, P3: Programul național de oncologie, DCI Epcoritamabum și DCI Glofitamabum incluse în proiectul privind modificarea și completarea anexei la Hotărârea

Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei elaborat de către ANMDMR și transmis către MS, postat în secțiunea Transparență decizională pe site-ul MS la data de 30 septembrie 2024 și DCI Teclistamabum care are decizie de includere în Listă. Astfel, asigurarea disponibilității tocilizumabului este o condiție esențială pentru siguranța pacienților tratați cu aceste terapii.

Compania Roche România SRL a inclus în documentația depusă ghidul *NHS Treatment Guideline: Management of Cytokine Release Syndrome* care vizează managementul SEC post administrare de anticorpi bispecfici. Conform acestui ghid, tocilizumab este utilizat în managementul SEC de grad ≥ 2 apărut în urma administrării de glofitamab sau epcoritamab pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celule B mari recidivat sau refractar, elranatamab sau teclistamab pentru tratamentul mielomului multiplu recidivat. Ghidul subliniază că în cazul administrării blinatumomab pentru tratamentul adulților cu leucemie limfoblastică acută cu precursor de celulă B, recidivată sau cu boală minimă reziduală pozitivă, utilizarea tocilizumabului pentru gestionarea SEC nu este menționată în RCP-ul acestui medicament și în această situație, tocilizumab nu poate fi rambursat prin fondul pentru medicamente cu costuri ridicate.

Având în vedere faptul că RCP RoActemra nu include în indicațiile terapeutice tratamentul sindromului de eliberare de citokine apărut în urma administrării anticorpilor bispecfici menționați anterior, aceste situații nu vor fi luate în considerare în procesul de evaluare, în conformitate cu prevederile articolului 243^{1*}) din Legea nr. 95/2006, republicată, privind reforma în domeniul sănătății, care stipulează că ***evaluarea în vederea includerii în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate poate fi inițiată numai pentru indicațiile care au fost aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului sau Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România și care se regăsesc în rezumatul caracteristicilor produsului.***

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS - Haute Autorité de Santé

Comisia de Transparență, prin avizul adoptat la data de 24 Martie 2021, emis în urma reevaluării medicamentului RoActemra, a acordat acestuia un **beneficiu terapeutic important** pentru *tratamentul SEC indus de terapia pe bază de limfocite T cu receptor chimeric pentru antigen (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T), sever sau care pune viața în pericol, la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani sau peste.*

Locul în strategia terapeutică: RoActemra (tocilizumab) este indicat ca tratament de primă linie în managementul SEC sever sau care pune în pericol viața, indus de terapiile CAR-T, la adulți și la copii cu vârsta de 2 ani și peste.

Conform datelor provenite din registrul francez DESCAR-T, a fost observată o utilizare semnificativă a tocilizumabului în cazuri de SEC de grad scăzut sau în scop profilactic. Comisia atrage atenția că aceste utilizări nu sunt acoperite de indicațiile aprobate în RCP-ul medicamentului RoActemra.

Conform RCP-urilor medicamentelor CAR-T aprobate - YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) și KYMRIAH (tisagenlecleucel) - se impune asigurarea disponibilității tocilizumabului (minimum patru doze) înainte de administrarea perfuziei cu aceste terapii celulare, ca parte a strategiei obligatorii de siguranță.

Este important de menționat că indicația terapeutică pentru ROACTEMRA (tocilizumab) este aprobată doar pentru pacienți cu vârsta de minimum 2 ani, în timp ce KYMRIAH (tisagenlecleucel) poate fi administrat fără limită de vârstă, conform indicației aprobate din RCP.

Având în vedere următoarele aspecte:

- utilizarea consacrată a tocilizumabului pentru această indicație, precum și obligația asigurării disponibilității sale în centrele autorizate pentru administrarea terapiei CAR-T, așa cum este prevăzut în autorizațiile de punere pe piață ale medicamentelor CAR-T comercializate;
- absența studiilor clinice prospective și limitările studiului observațional francez DESCAR-T, care a colectat date din practica medicală din 13 centre, fără o monitorizare riguroasă a datelor, ceea ce limitează evaluarea obiectivă a beneficiului terapeutic al medicamentului;
- persistența incertitudinilor privind schema terapeutică optimă, în special în contextul utilizării frecvente a tocilizumabului în afara indicațiilor aprobate (de exemplu, în tratamentul formelor ușoare de SEC sau în scop profilactic),

Comisia consideră că medicamentul RoActemra (tocilizumab) nu oferă o îmbunătățire a beneficiului real (ASMR V) în gestionarea sindromului de eliberare de citokine sever sau cu risc vital, indus de terapiile CAR-T, la adulți și la copii cu vârsta de 2 ani și peste.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Pe site-ul Nice nu este publicat un raport de evaluare pentru tocilizumab pentru indicația de la punctul 1.9.

SMC - Scottish Medical Consortium

Pe site-ul SMC nu este publicat un raport de evaluare pentru tocilizumab pentru indicația de la punctul 1.9.

Compania Roche România SRL a depus în cadrul documentației declarația pe proprie răspundere conform căreia medicamentul RoActemra 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația *RoActemra este indicat pentru tratamentul SEC indus de terapia pe bază de limfocite T cu receptor chimeric pentru antigen (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T), sever sau care pune viața în pericol, la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu vârsta*

de 2 ani sau peste, beneficiază de compensare în 9 state membre ale Unii Europene, precum și în Marea Britanie, fără restricții comparativ cu RCP.

Compania Roche România SRL menționează că Tocilizumab este rambursat în Marea Britanie și pentru tratamentul SEC indus de terapia cu anticorpi bispecfici, fiind inclus în Lista medicamentelor cu costuri ridicate aprobate pentru a fi rambursate în cadrul NHS England - High Cost Drugs Commissioning List, pentru indicația extinsă „Sindromul de eliberare de citokine în urma tratamentului cu celule CAR-T sau cu anticorpi bispecfici”, conform actualizării publicate în luna aprilie 2025.

VERSION 20.0 - FINAL APR 2025		NHS ENGLAND - HIGH COST DRUGS COMMISSIONING LIST							
Key		[MEDICINES NOT REIMBURSED THROUGH NATIONAL PRICES AND COMMISSIONED BY NHS ENGLAND/CDF/IMF]							
Change to existing entry or new entry since last published version		FOR DELEGATED AND RETAINED PRESCRIBED SPECIALISED SERVICES							
DRUG NAME	INDICATION	COMMISSIONER	CATEGORY	NICE TA/POLICY	STARTING/ STOPPING CRITERIA	MONITORING/AUDIT REQUIREMENTS	REIMBURSEMENT C+V OR BLOCK [N/A - not commissioned]	PRIOR APPROVAL PROFORMA REQUIRED	SPECIALIST CENTRE ONLY (including outreach when delivered as part of a provider network) (refer to notes 10, 11)
TOCILIZUMAB	CYTOKINE RELEASE SYNDROME FOLLOWING CAR-T OR BISPECIFIC ANTIBODY TREATMENT	NHS ENGLAND	CYTOKINE MODULATORS	AS PER BLUETEQ FORM	AS PER BLUETEQ FORM	BLUETEQ AUDIT	C+V	Blueteq	

Compania a inclus în documentația depusă ghidul NHS CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T-CELL (CAR-T) THERAPY DLBCL/ FL - TISACEL - BENDAMUSTINE care prevede recomandări specifice privind utilizarea tocilizumabului în managementul sindromului de eliberare de citokine asociat terapiei CAR-T. Conform ghidului, în cazul pacienților adulți tratați cu tisagenlecleucel pentru:

- limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL), după două sau mai multe linii de terapie sistemică sau
 - limfom folicular (LF), recidivant sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică,
- se recomandă administrarea a maximum 4 doze de tocilizumab 8 mg/kg (până la 800 mg/doză) intravenos la fiecare 8 ore, în cazul apariției sindromului de eliberare de citokine.

Ghidul NHS CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T- CELL (CAR-T) THERAPY ALL - TISACEL - CYCLOPHOSPHAMIDE (500) - FLUDARABINE (30) prevede de asemenea administrarea a maximum 4 doze de tocilizumab 8 mg/kg (până la 800 mg/doză) intravenos la fiecare 8 ore, în cazul sindromului de eliberare de citokine indus de terapia cu Tisagenlecleucel pentru tratamentul pacienților copii, adolescenți și adulți tineri, cu vârsta cuprinsă până la 25 ani inclusiv, cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractar, în recădere post-transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare.

Ghidul NHS CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T-CELL (CAR-T) THERAPY AXICEL - CYCLOPHOSPHAMIDE (500) - FLUDARABINE (30) prevede administrarea a maximum 4 doze de tocilizumab 8 mg/kg (până la 800 mg/doză) intravenos la fiecare 8 ore, în cazul sindromului de eliberare de citokine indus de terapia cu axicabtagene ciloleucel pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celule B mari (DLBCL) recidivat sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică, limfom mediastinal primar cu celule B mari (PMBCL), după două sau mai multe

linii de terapie sistemică, limfom folicular (FL) recidivat sau refractar după trei sau mai multe linii de terapie sistemică.

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss/IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Conform legislației în vigoare în Germania, evaluarea beneficiilor medicamentelor în conformitate cu Codul Social German, cartea (SGB V), secțiunea 35a se aplică exclusiv medicamentelor cu substanțe active noi care au primit autorizația de punere pe piață începând cu data de 1 Ianuarie 2011. De asemenea, G-BA evaluează noile indicații ale medicamentelor pentru care autorizația de punere pe piață a fost acordată la data de 1 Ianuarie 2011 sau ulterior. Pentru medicamentul RoActemra (tocilizumab), data primei autorizații de punere pe piață este 6 Ianuarie 2009, ceea ce înseamnă că, potrivit reglementărilor aplicabile, nu este necesară evaluarea acestuia de către autoritățile competente din Germania pentru nicio indicație terapeutică inclusă în RCP-ul aprobat.

Compania Roche România SRL a inclus în cadrul documentației ghidul Societății Germane de Hematologie și Oncologie Medicală cu privire la managementul reacțiilor adverse induse de terapia cu celule CAR-T. Versiunea actualizată în luna mai 2025 a ghidului *CAR-T cells: management of side effects - Onkopedia*, prezintă algoritmul de tratament al sindromului de eliberare de citokine indus de terapia CAR-T, în funcție de gradul de severitate al acestuia. Conform datelor din studiile relevante, SEC a fost identificat în cazul terapiei cu molecule precum:

- Tisagenlecleucel, utilizat pentru tratamentul pacienților cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, al pacienților cu limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL), al pacienților adulți cu limfom folicular (LF);

- Axicabtagene ciloleucel, utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celule B mari (DLBCL)/limfom mediastinal primar cu celule B mari (PMBCL) și pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular (FL).

- Lisocabtagene maraleucel pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL)/limfom folicular grad 3B (FL3B);

- Brexucabtagene autoleucel pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta (LCM)/leucemie limfoblastică acută cu precursori de celule B;

- Idecabtagene vicleucel pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu;

- Ciltacabtagene Autoleucel pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu.

Ghidul menționează că utilizarea profilactică a tocilizumabului nu este recomandată în mod obișnuit, întrucât există dovezi care sugerează o posibilă asociere cu o incidență crescută a sindromului de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune.

În ceea ce privește utilizarea terapeutică, ghidul recomandă administrarea a maximum 4 doze de tocilizumab 8 mg/kg (până la 800 mg/doză) intravenos la fiecare 8 ore în cazul SEC gradele 2-4 (conform sistemului de clasificare al

Asociației Americane de Transplant și Terapii Celulare (ASTCT)). Administrarea tocilizumabului poate fi avută în vedere și în cazurile de SEC grad 1 cu debut rapid, febră mare, comorbidități relevante sau dacă simptomele persistă mai mult de 24 de ore.

Ghidul Societății de Oncologie și Hematologie Pediatrică (GPOH) din Germania precizează că terapia cu celule CAR-T la copii și adolescenți este rezervată pacienților cu leucemie limfoblastică acută (LLA) cu recidive multiple sau cu LLA care nu răspunde la tratamentul standard (LLA refractară). În cadrul acestei terapii, poate surveni sindromul de eliberare de citokine caracterizat printr-o eliberare masivă de citokine declanșată de activarea globulelor albe. Simptomele sindromului de eliberare de citokine sunt gestionate simptomatic prin măsuri de susținere specifice, precum administrarea de antipiretice pentru reducerea febrei, antiemetice pentru controlul grețurilor, oxigenoterapie în caz de hipoxie și medicație pentru stabilizarea funcției circulatorii. Pe lângă tratamentul suportiv, ghidul menționează disponibilitatea unei opțiuni farmacologice extrem de eficiente: tocilizumab, un anticorp monoclonal utilizat în tratamentul formelor moderate până la severe de SEC. Tocilizumab acționează prin blocarea receptorului IL-6, prevenind astfel inițierea și amplificarea cascadei inflamatorii sistemice mediată de această citokină. Prin acest mecanism, tocilizumab determină o ameliorare semnificativă, iar în multe cazuri remiterea completă a simptomelor asociate cu SEC.

3. STATUTUL COMPENSĂRII ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul RoActemra 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în **10 state** membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Belgia, Danemarca, Franța, Germania, Italia, Olanda, Slovacia, Slovenia, Spania și Marea Britanie.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Sindromul de eliberare de citokine este determinat de eliberarea excesivă de citokine de către celulele efectoare sau celulele țintă ale sistemului imunitar, în contextul unui răspuns imun exagerat. SEC poate fi declanșat atât de infecții, cât și de intervenții terapeutice ce activează răspunsul imun, severitatea sindromului fiind corelată cu intensitatea și durata activării imunitare.

În contextul terapii cu celule CAR-T, incidența raportată a SEC variază între 50% și 100% (pentru orice grad CTCAE), iar între 10% până la 65% dintre pacienți pot dezvolta forme severe sau amenințătoare de viață. De asemenea, sindromul de eliberare de citokine a fost asociat cu terapia cu anticorpul bispecific CD19/CD3

blinatumomab (Blinicyto), precum și cu agoniști nespecfici ai celulelor T, precum TGN1412 (Theralizumab care țintește CD28) și OKT3 (Muromonab care țintește CD3). SEC indus de imunoterapia oncologică poate rezulta și din liza celulară tumorală (fenomen raportat de exemplu în contextul tratamentului cu rituximab sau obinituzumab). În plus, terapiile care blochează semnalele inhibitorii ale celulelor T (de exemplu inhibitori ai punctelor de control imun) ar putea, teoretic, induce SEC sau ar putea exacerba sindromul când sunt asociate cu alte imunoterapii oncologice.

Semnele și simptomele clinice ale SEC după imunoterapia oncologică pot varia de la un pacient la altul, însă sunt similare indiferent de agentul declanșator. Majoritatea pacienților prezintă simptome ușoare sau moderate asemănătoare gripei, precum febră, greață, cefalee, frisoane și mialgii, simptome ce pot fi gestionate eficient. Totuși, unii pacienți pot dezvolta manifestări severe și amenințătoare de viață, precum hipotensiune, tahicardie, dispnee, complicații vasculare, edem pulmonar și coagulopatie intravasculară diseminată, ca urmare a eliberării masive de citokine. Aceste manifestări severe se caracterizează prin debut rapid și necesită tratament de urgență pentru prevenirea complicațiilor potențial fatale, precum disfuncția cardiacă, sindromul de detresă respiratorie acută și insuficiența multiplă de organ.

Prin urmare, recunoașterea precoce a simptomelor severe și inițierea promptă a tratamentului de urgență, care poate include administrarea de tocilizumab și, la nevoie, corticosteroizi, sunt esențiale pentru prevenirea evoluției către forme critice.

Severitatea sindromului de eliberare de citokine a fost definită prin sistemul de gradare CTCAE (criteriile terminologice comune privind evenimentele adverse) al Institutului Național pentru Cancer (NCI) și se aplică tuturor evenimentelor SEC, indiferent de agentul declanșator, deși inițial a fost conceput pentru evaluarea toxicității acute asociată perfuziilor cu anticorpi monoclonali și nu este neapărat adecvat pentru episoadele de SEC apărute în contextul imunoterapiei oncologice. Au fost propuse sisteme revizuite de gradare pentru SEC apărut în cadrul imunoterapiei pentru cancer. În cazul terapiilor cu celule CAR-T, sistemul CTCAE nu reușește să documenteze adecvat momentul apariției, spectrul clinic și severitatea manifestărilor SEC. De exemplu, gradarea CTCAE presupune că simptomele SEC apar imediat după inițierea perfuziei medicamentului, în decurs de minute până la câteva ore. Această abordare este mai adecvată pentru furtuna de citokine acută observată în cazul unor terapii cu anticorpi care activează celulele T, dar nu reflectă posibila instalare întârziată a SEC după administrarea terapiilor CAR-T. În plus, sistemul CTCAE presupune că sindromul SEC poate fi ameliorat prin oprirea perfuziei în curs, însă acest concept nu este aplicabil terapiilor celulare, deoarece celulele CAR-T sunt de obicei administrate sub formă de perfuzie unică. Prin urmare, determinarea gradului de SEC în funcție de răspunsul la întreruperea perfuziei nu este relevantă în contextul descrierii și tratării SEC asociat terapiei cu celule CAR-T.

Conform scalei CTCAE, severitatea sindromului de eliberare de citokine se clasifică în:

- gradul 1: reacție ușoară; întreruperea perfuziei nu este indicată; intervenția nu este indicată;

- gradul 2: este indicată terapia sau întreruperea perfuziei, însă pacientul răspunde prompt la tratamentul simptomatic (de exemplu antihistaminice, AINS, opioide, perfuzii intravenoase); medicația profilactică este recomandată pentru o durată de până la 24 de ore.

- gradul 3: reacție prelungită (de exemplu, cazul celor care nu răspunde rapid la medicația simptomatică și/sau necesită întreruperea temporară a perfuziei); poate surveni reapariția simptomelor după o ameliorare inițială; este indicată spitalizarea pentru sechele clinice (de exemplu afectare renală, infiltrații pulmonare).

- gradul 4: apar simptome amenințătoare de viață, cu necesitatea suportului ventilator sau a medicației vasopresoare.

- gradul 5: deces.

O nouă scală de clasificare a severității SEC, cunoscută sub numele de scala Penn, a fost dezvoltată pe baza experienței clinice și a datelor provenite de la primii 125 de pacienți tratați cu tisagenlecleucel, pentru a identifica mai precis severitatea SEC asociat terapiei cu tisagenlecleucel și pentru a ghida corespunzător managementul SEC în diverse indicații terapeutice.

Scala de gradare Penn în ceea ce privește severitatea SEC:

- gradul 1: reacție ușoară care se gestionează prin tratament suportiv, cum ar fi: antipiretice și antiemetice.

- gradul 2: reacție moderată; apar unele semne de disfuncție organică (de exemplu, creatinină de gradul 2 sau testele funcției hepatice (LFT) de grad 3) legate de SEC și care nu pot fi atribuite niciunei alte afecțiuni; presupune spitalizare pentru gestionarea simptomelor legate de SEC, inclusiv febră cu neutropenie asociată, necesitatea terapiei intravenoase (fără a include resuscitarea cu fluide pentru hipotensiune arterială).

- gradul 3: reacție severă; spitalizare este necesară pentru gestionarea simptomelor legate de disfuncția organelor (precum creatinină de gradul 3 sau testele funcției hepatice (LFT) de grad 4) legate de SEC și care nu pot fi atribuite niciunei alte afecțiuni; acesta exclude gestionarea febrei sau mialgiilor, include hipotensiunea arterială tratată cu fluide intravenoase administrate în bolus sau cu vasopresoare în doze mici, coagulopatia care necesită administrare de plasmă proaspătă congelată, crioprecipitat sau concentrat de fibrinogen și hipoxia care necesită oxigen suplimentar (prin canulă nazală, oxigen cu debit mare, CPAP (furnizează o presiune pozitivă continuă în căile respiratorii) sau BiPAP (furnizează două niveluri de presiune pozitivă în căile respiratorii: una mai mare în timpul inspirației și una mai mică în timpul expirației)). Pacienții internați pentru gestionarea suspiciunii de infecție din cauza febrei și/sau neutropeniei pot avea SEC de gradul 2.

- gradul 4: complicații care pun viața în pericol, cum ar fi hipotensiunea arterială care necesită doze mari de vasopresoare, hipoxia care necesită ventilație mecanică.

Pentru a defini mai precis evenimentele ușoare, moderate, severe și care pun viața în pericol, pentru a ține cont de simptomele suprapuse și pentru a ghida recomandările de tratament, în anul 2014 a fost creat un sistem

revizuit de clasificare a severității SEC, scala Lee, utilizată în studiile cu axicabtagene ciloleucel. Conform acestei scale, SEC se clasifică în:

- gradul 1: simptomele nu pun viața în pericol și necesită doar tratament simptomatic, de exemplu pentru febră, greață, oboseală, cefalee, mialgii, stare generală de rău.
- gradul 2: simptomele necesită și răspund la intervenții moderate; este caracterizat de necesar de oxigen <40%, hipotensiune arterială care răspunde la administrarea de fluide intravenoase sau doze reduse de vasopresoare, toxicitate de grad 2 a organelor.
- gradul 3: simptomele necesită și răspund la o intervenție agresivă. Este caracterizat de necesar de oxigen ≥ 40%, hipotensiune arterială care necesită doze mari de vasopresoare sau presori multipli, toxicitate de organ de grad 3 sau transaminită de gradul 4.
- gradul 4: simptomele pun viața în pericol: necesită suport ventilator sau este prezentă toxicitatea de organ de grad 4 (excluzând transaminita).

Managementul SEC

Se recomandă profilaxia pentru reducerea incidenței și severității sindromului de eliberare de citokine înaintea administrării unor medicamente, inclusiv blinatumomab, muromonab-CD3 și rituximab. Premedicația cu corticosteroizi, antihistaminice și paracetamol, împreună cu alte măsuri precum încetinirea ritmului de perfuzie și administrarea fracționată a dozei, poate contribui la gestionarea reacțiilor adverse. Totuși, formele severe și amenințătoare de viață ale SEC pot apărea chiar și după aplicarea acestor măsuri preventive. În plus, în anumite situații, premedicația crește preocupările legate de reducerea eficacității medicamentului principal (de exemplu administrarea corticosteroizilor poate avea efecte nefavorabile asupra funcției celulelor imune).

Tratamentul sindromului de eliberare de citokine se concentrează în principal pe reducerea rapidă a răspunsului inflamator excesiv prin utilizarea corticosteroizilor intravenoși și a antihistaminicelor, precum și pe tratarea semnelor și simptomelor individuale ale SEC. De exemplu, se administrează analgezice pentru cefalee, vasopresoare și fluide intravenoase pentru hipotensiune, administrare de oxigen și în cazuri de insuficiență respiratorie severă, intubare și ventilație mecanică pentru sindromul de detresă respiratorie.

Formele severe sau amenințătoare de viață ale SEC reprezintă o urgență medicală și dacă nu sunt gestionate cu succes, pot conduce la morbiditate și mortalitate semnificative. Totuși, tratamentul acestor evenimente este dificil, deoarece pacienții nu răspund întotdeauna la terapia convențională, în special în cazul intervențiilor tardive.

Având în vedere că SEC este asociat cu niveluri excesive de citokine circulante, terapia anti-citokinică a fost investigată ca potențială opțiune terapeutică. Interleukina-6 (IL-6) reprezintă mediatorul central al toxicității în sindromul de eliberare de citokine, iar blocarea receptorului IL-6 prin utilizarea tocilizumabului s-a dovedit a fi foarte eficientă în tratamentul pacienților cu forme severe sau amenințătoare de viață ale SEC, în special în cazul pacienților tratați cu imunoterapii anti-cancer și cu terapii cu celule CAR-T.

Terapia pe bază de limfocite T cu receptor chimeric pentru antigen reprezintă un progres major în tratamentul cancerelor hematologice precum limfomul recidivant/refractor, mielomul multiplu, leucemia acută limfoblastică, fiind totodată și obiectul unor cercetări extinse în diverse tipuri de tumori solide. Eficacitatea acestor terapii derivă din răspunsul imun direcționat împotriva antigenelor tumorale al celulelor imune modificate genetic, însă acestea sunt însoțite de o toxicitate semnificativă și de evenimente adverse, în special sindromul de eliberare de citokine și sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune (ICANS). Răspunsul inflamator sistemic este determinat de activarea unui număr mare de celule CAR-T, ceea ce duce la o furtună de citokine, mediată în principal de interferon gamma (IFN γ), factorul de necroză tumorală alfa (TNF α), interleukina-2 (IL-2) și interleukina-6 (IL-6). SEC apare de la câteva ore sau chiar la câteva zile după administrarea terapiei cu celule CAR-T. Ulterior, celulele imune adiacente amplifică această cascadă proinflamatorie și contribuie la activarea și lezarea celulelor endoteliale, cu dezechilibru al coagulării și extravazare capilară.

Astfel, există o nevoie medicală importantă pentru un tratament mai eficient, în special pentru formele severe de SEC.

Prin Decizia de punere în aplicare a Comisiei nr. C(2018)5687 (final)/23.08.2018 de modificare a autorizației de comercializare a medicamentului „RoActemra - tocilizumab”, acordată prin Decizia C(2009)232, acesta a fost autorizat *pentru tratamentul sindromului de eliberare de citokine (SEC) indus de terapia pe bază de limfocite T cu receptor chimeric pentru antigen (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T), sever sau care pune viața în pericol, la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani sau peste*. Tocilizumab se leagă specific atât de receptorii solubili, cât și de receptorii membranari ai IL-6 (sIL-6R și mIL-6R). S-a demonstrat că tocilizumab inhibă semnalizarea mediată pe calea receptorilor sIL-6R și mIL-6R. IL-6 este o citokină proinflamatorie pleiotropă, produsă de o varietate de tipuri de celule, incluzând celulele T și B, monocite și fibroblaști. IL-6 este implicată în diverse procese fiziologice, cum ar fi activarea celulelor T, inducția secreției de imunoglobulină, inducerea sintezei proteinelor hepatice de fază acută și stimularea hematopoiezei. IL-6 a fost implicată în patogeneza bolilor, inclusiv a bolilor inflamatorii, osteoporoză și neoplazii.

Eficacitatea tocilizumab în tratamentul SEC a fost evaluată în cadrul unei analize retrospective a datelor provenite din studiile clinice privind terapiile cu CAR-T (tisagenlecleucel și axicabtagen ciloleucel) pentru malignități hematologice. Pacienții evaluabili au fost tratați cu tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg în cazul pacienților cu greutate corporală <30 kg) în asocieră cu sau fără corticosteroizi în doze mari pentru SEC sever sau care pune în pericol viața; în analiză a fost inclus numai primul episod de SEC. Populația pentru analiza eficacității din cohorta tratată cu tisagenlecleucel a inclus 28 de pacienți de sex masculin și 23 de pacienți de sex feminin (în total, 51 de pacienți) cu vârsta mediană de 17 ani (interval, 3-68 ani). Intervalul median de timp dintre apariția SEC și administrarea primei doze de tocilizumab a fost de 3 zile (interval, 0-18 zile). Rezoluția SEC a fost definită prin absența febrei și neutilizarea de vasoconstrictoare timp de minimum 24 de ore. Pacienții au fost considerați cu răspuns la tratament dacă SEC s-a

remis în decurs de 14 zile de la prima doză de tocilizumab, în condițiile în care nu a fost necesară administrarea a mai mult de 2 doze și nu au fost utilizate alte medicamente în afară de tocilizumab și corticosteroizi pentru tratament. Treizeci și nouă de pacienți (76,5%; ÎI 95%: 62,5%–87,2%) au obținut răspuns la tratament. În cadrul unei cohorte independente de 15 pacienți (interval de vârstă: 9-75 ani) cu SEC indus de axicabtagen ciloleucel, o proporție de 53% a prezentat răspuns la tratament.

Agentia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu tocilizumab la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul sindromului de eliberare de citokine (SEC) asociat cu terapia pe bază de limfocite T cu receptor chimeric pentru antigen (CAR).

Sumarul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost infecții ale tractului respirator superior, rinofaringită, cefalee, hipertensiune arterială și valori crescute ale ALT.

Cele mai grave reacții adverse sunt infecțiile grave, complicații a diverticulitei și reacțiile de hipersensibilitate.

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Sindromul de eliberare de citokine (SEC) sever, care poate include evenimente letale sau cu potențial letal, apărut în urma terapiei cu celule CAR-T, este considerat o urgență medicală majoră și reprezintă o cauză semnificativă a mortalității post-terapie cu celule CAR-T. În timp ce formele ușoare de SEC sunt frecvente și pot fi gestionate prin îngrijire de susținere, formele severe pot determina complicații critice, amenințătoare de viață, precum disfuncția de organ și șocul. Recunoașterea precoce și inițierea rapidă a tratamentului sunt esențiale pentru prevenirea mortalității.

Managementul SEC sever post-terapie cu celule CAR-T presupune administrarea de terapii anti-interleukină-6, precum tocilizumab, cu sau fără corticosteroizi. Intervalul median de timp dintre apariția SEC și administrarea primei doze de tocilizumab a fost de 3 zile (interval, 0-18 zile), conform datelor prezentate în RCP RoActemra.

Astfel, tratamentul cu tocilizumab pentru managementul SEC sever sau care pune viața în pericol indus de terapia cu celule CAR-T se adresează pacienților cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni.

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

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

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

Având în vedere că sindromul de eliberare de citokine sever sau care pune viața în pericol reprezintă o urgență medicală care poate duce la deces, este esențială remiterea cât mai rapidă a simptomatologiei acestuia.

Conform RCP RoActemra, rezoluția SEC a fost definită prin absența febrei și neutilizarea de vasoconstrictoare timp de minimum 24 de ore. Pacienții au fost considerați cu răspuns la tratament dacă SEC s-a remis în decurs de 14 zile de la prima doză de tocilizumab, în condițiile în care nu a fost necesară administrarea a mai mult de 2 doze și nu au fost utilizate alte medicamente în afară de tocilizumab și corticosteroizi pentru tratament. Treizeci și nouă de pacienți (76,5%; ÎI 95%: 62,5%–87,2%) au obținut răspuns la tratament. În cadrul unei cohorte independente de 15 pacienți (interval de vârstă: 9-75 ani) cu SEC indus de axicabtagen ciloleucel, o proporție de 53% a prezentat răspuns la tratament.

Astfel, se poate concluziona că este îndeplinit criteriul menționat la punctul 4.2 a), întrucât terapia cu tocilizumab pentru tratamentul SEC sever sau care pune viața în pericol, indus de terapia cu celule CAR-T, determină o creștere a supraviețuirii medii cu peste 3 luni.

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

Eficacitatea tocilizumab în tratamentul SEC a fost evaluată în cadrul unei analize retrospective a datelor provenite din studiile clinice privind terapiile cu CAR-T (tisagenlecleucel și axicabtagen ciloleucel) pentru malignități hematologice. Medicamentele corespunzătoare celor două DCI, Kymriah dispersie perfuzabilă cu $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ celule, respectiv Yescarta $0,4 - 2 \times 10^8$ celule dispersie perfuzabilă, beneficiază de statutul de medicamente orfane.

Medicamentele orfane sunt aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului pentru tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului.

Incidența apariției SEC după terapia cu celule CAR-T variază între 50% și 100% pentru toate gradele, dintre care între 10% și 65% dintre pacienți dezvoltă forme severe sau amenințătoare de viață ale sindromului. Prin urmare, tocilizumab destinat tratamentului sindromului de eliberare de citokine sever sau care pune viața în pericol, apărut după terapia cu celule CAR-T îndeplinește criteriul de la punctul 4.3.

Calculul costului terapiei – prezentat în scop informativ

Conform RCP RoActemra:

Doza recomandată pentru tratamentul SEC, administrat sub formă de perfuzie intravenoasă pe parcursul a 60 de minute, este de 8 mg/kg la pacienții cu greutate corporală mai mare de sau egală cu 30 kg sau de 12 mg/kg la pacienții cu greutate corporală mai mică de 30 kg. Tocilizumab poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu corticosteroizi. Dacă nu se observă nicio îmbunătățire clinică a semnelor și simptomelor SEC după prima doză, pot fi administrate până la maximum 3 doze suplimentare de tocilizumab. Intervalul de timp dintre dozele consecutive

trebuie să fie de cel puțin 8 ore. Nu se recomandă administrarea de doze care depășesc 800 mg de perfuzie la pacienții cu SEC.

Pentru un pacient cu greutatea corporală de 70 kg, doza necesară de tocilizumab/administrare este: 8 mg/kg x 70 kg = 560 mg (2 flac x 4 ml conc. pt. sol. perf. (80 mg/4 ml) și 1 flac x 20 ml conc. pt. sol. perf. (400 mg/20 ml)).

Costul terapiei cu RoActemra 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru o singură administrare/an, pentru un pacient cu greutatea corporală de 70 kg este: 2 x 562,69 lei + 2545,57 lei = 3.670,95 lei.

Costul terapiei cu RoActemra 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru doza maximă de 4 administrări/an, pentru un pacient cu greutatea corporală de 70 kg este: 4 x 3.670,95 lei = 14.683,8 lei.

Pentru un pacient cu greutatea corporală de 15 kg, doza necesară de tocilizumab/administrare este: 12 mg/kg x 15 kg = 180 mg (1 flac x 10 ml conc. pt. sol. perf. (200 mg/10 ml)).

Costul terapiei cu RoActemra 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru o singură administrare/an, pentru un pacient cu greutatea corporală de 15 kg este de 1300.46 lei.

Costul terapiei cu RoActemra 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru doza maximă de 4 administrări/an, pentru un pacient cu greutatea corporală de 15 kg este: 4 x 1300.46 lei = 5.201,84 lei.

5. PUNCTAJ

Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au permis clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15

2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWIG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	10
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției 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 indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
Total	95

6. CONCLUZIE

Conform OMS nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI TOCILIZUMABUM** și **DC RoActemra 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă**, pentru indicația „RoActemra este indicat pentru tratamentul SEC indus de terapia pe bază de limfocite T cu receptor chimeric pentru antigen (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T), sever sau care pune viața în pericol, la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani sau peste”, întrunește punctajul de includere necondiționată în *Lista* care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, sublista cu nivel de compensare 100%.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI TOCILIZUMABUM** și **DC RoActemra 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă**, pentru indicația „RoActemra este indicat pentru tratamentul SEC indus de terapia pe bază de limfocite T cu receptor chimeric pentru antigen (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T), sever sau care pune viața în pericol, la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani sau peste”

Referințe bibliografice:

1. RCP RoActemra, INN-tocilizumab
2. ghid Cytokine Release Syndrome Guideline eWNGGQP.pdf
3. HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19149_ROACTEMRA_PIC_REEV_AvisDef_CT19149.pdf
4. <https://www.england.nhs.uk/publication/nhs-england-drugs-list/>
5. ghid Tisacel-Bendamustine(90)
6. ghid Tisacel - Cyclophosphamide (500) - Fludarabine (30)
7. ghid Axicel-Cyclophosphamide(500)-Fludarabine(30)
8. AM-NutzenV - Ordinance on the Benefit Assessment of Medicinal Products pursuant to § 35a (1) SGB V for Reimbursement Agreements pursuant to § 130b SGB V
9. ghid CAR-T cells: management of side effects — Onkopedia
10. ghid Side effects: What side effects of CAR-T cell therapy can occur and how are they treated?
11. . Epar RoActemra, INN-tocilizumab
12. decizia dec 141964 ro.pdf
13. Tocilizumab administration in cytokine release syndrome is associated with hypofibrinogenemia after chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematologic malignancies - ScienceDirect
14. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel - PMC

Raport finalizat în data de: 14.07.2025

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS

Dr. Mihaela Lavinia Popescu



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

