

## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: TOCILIZUMAB**

**INDICAȚIE:** *pentru tratamentul arteritei cu celule gigante (ACG) la pacienții adulți*

Data depunerii dosarului

11.01.2022

Numărul dosarului

371

**PUNCTAJ: 82**

## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Tocilizumab
- 1.2. DC: RoActemra 162 mg soluție 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	soluție injectabilă în seringă pre-umplută
Concentrație	162 mg în 0,9ml
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu 4 seringi preumplute sistemde protecție pentru acacâte 0.9 ml soluție

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

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	4.294,62 lei
Prețul 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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
RoActemra este indicat pentru tratamentul arteritei cu celule gigante (ACG) la pacienții adulți	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, discreția medicului și alegerea pacientului.

### Grupe speciale de 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. RoActemra nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă. Funcția renală trebuie atent monitorizată la acești pacienți.

#### Insuficiență hepatică

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



Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014, pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din 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, precum și a căilor de atac, în Metodologia de evaluare a tehnologiilor medicale privind includerea 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 a medicamentelor corespunzătoare DCI-urilor noi, precum și privind extinderea indicațiilor medicamentelor corespunzătoare DCI-urilor compensate, la punctul 18 se menționează: « Cererile și documentațiile extinse primite sunt analizate în ordinea priorității, pe baza următoarelor criterii de prioritizare: 1. medicamente care au trecut printr-un proces de evaluare anterior, încheiat cu o decizie de neincludere, ca urmare a neîndeplinirii a maximum două criterii, decizia fiind necontestată sau nu a fost modificată ca urmare a soluționării contestației, pentru care DAPP prezintă elemente care intrunesc un punctaj mai favorabil conform prezentei anexe ».

## 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 pacienții adulți..” 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 și Țara 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 restricții față de indicația din RCP, după cum urmează:

- au boală recidivantă sau refractoră
- 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 indicația *poliartrită reumatoidă*. RoActemra 162 mg a fost aprobat de către EMA în indicația „*arterita cu celule gigante (ACG) la pacienții adulți*” la data de 22 septembrie 2017.

Conform declarației pe proprie răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață, RoActemra este compensat în Germania pentru indicația menționată 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 pacienții adulți* este compensat în **14** 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, Franța, Marea Britanie și Belgia.

#### 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 vârstă cuprinsă între 0 și 12 luni

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

Conform articolelor „*Arterita cu celule gigante și mortalitatea*” publicat în The Journals of Gerontology, autor R.Wade Crow și colaboratorii, speranța medie de supraviețuire la pacienții 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 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**

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

Au fost înrolați două sute cincizeci și unu (251) de pacienți cu ACG nou apărută sau recurentă au fost înrolați și repartizați în unul dintre cele patru brațe 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 Părții a 2-a a fost să evaluateze siguranța pe termen lung și menținerea eficacității după 52 de săptămâni de tratament cu RoActemra, rata de recurență și nevoia de tratament cu RoActemra după 52 de săptămâni și să obțină o perspectivă asupra potențialului RoActemra de a reduce utilizarea de corticosteroizi pe termen lung.

Au fost comparate două grupuri de subiecți tratați cu RoActemra administrat subcutan (162 mg în fiecare săptămână și 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 subiecților li s-a administrat tratament de fond cu glucocorticoizi (prednison). Fiecare dintre grupurile tratate cu RoActemra și 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 și înainte de inițierea tratamentului cu RoActemra (sau placebo), a fost similar în toate cele 4 grupuri de tratament.

Criteriul principal de eficacitate, evaluat prin proporția pacienților care au obținut 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 proporția pacienților care au obținut 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, față de placebo, în obținerea 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 și cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni.

Proportia pacienților care au obținut remisiune durabilă la săptămâna 52 este prezentată în Tabelul 1.

#### Criterii secundare

Evaluarea intervalului de timp până la primul episod de acutizare a ACG a evidențiat 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 și administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni și 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 semnificație de 0,01). Doza de RoActemra administrată subcutanat în fiecare săptămână a fost asociată, de asemenea, cu o scădere semnificativă clinică a riscului de acutizare, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni la pacienții care, la intrarea în studiu, prezintau ACG recurrentă, precum și 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
<b>Criteriul principal de evaluare final</b>			
****Remisiune durabilă (grupurile cu tocilizumab vs placebo+26)			
Respondenți la Săptămâna 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)
Diferența neajustată între proporții (IÎ 99,5%)	N/A	N/A	42%* (18,00; 66,00) 39,06%*
<b>Criteriu-cheie secundar de evaluare final</b>			
Remisiune durabilă (grupurile cu tocilizumab vs placebo+52)			
Respondenți la Săptămâna 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)
Diferența neajustată între proporții (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
<b>Alte criterii secundare finale de evaluare</b>			
Timpul până la prima acutizare a ACG <sup>1</sup> (grupurile cu tocilizumab vs placebo+26) RR (I <sup>2</sup> 99%)	N/A	N/A 0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Timpul până la prima acutizare a ACG <sup>1</sup> (grupurile cu tocilizumab vs placebo+52) RR (I <sup>2</sup> 99%)	N/A	N/A 0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Timpul până la prima acutizare a ACG <sup>1</sup> (pacienți cu recurență; grupurile cu tocilizumab vs placebo +26) RR (I <sup>2</sup> 99%)	N/A	N/A 0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Timpul până la prima acutizare a ACG <sup>1</sup> (pacienți cu recurență; grupurile cu tocilizumab vs placebo + 52) RR (I <sup>2</sup> 99%)	N/A	N/A 0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Timpul până la prima acutizare a ACG <sup>1</sup> (pacienți noi; grupurile cu tocilizumab vs placebo +26) RR (I <sup>2</sup> 99%)	N/A	N/A 0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
		N/A 0,44	0,35
Timpul până la prima acutizare a ACG <sup>1</sup> (pacienți noi; grupurile cu tocilizumab vs placebo + 52) RR (I <sup>2</sup> 99%)	N/A	N/A (0,14; 1,32)	(0,09; 1,42)
Doza cumulativă de glucocorticoizi (mg)			
mediană la Săptămâna 52 (grupurile cu tocilizumab vs placebo+26 <sup>2</sup> )	3296,00	N/A 1862,00*	1862,00*
mediană la Săptămâna 52 (grupurile cu tocilizumab vs placebo +52 <sup>2</sup> )	N/A 3817,50	1862,00*	1862,00*
<b>Obiective exploratorii</b>			
Rata anualizată de recurență, Săptămâna 52 <sup>3</sup>	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)
Medie (DS)			0,67 (1,10)

\* p<0,0001

\*\* p< 0,005 (pragul de semnificație pentru testarea primară și secundară principală a superiorității)

\*\*\*Valoarea p descriptiv< 0,005

\*\*\*\*Acutizare: recurența semnelor sau simptomelor ACG și/sau VSH ≥30 mm/h – Este necesară creșterea dozei de prednison

Remisiune: absența acutizării și normalizarea valorilor PCR

**Remisiune durabilă: remisiune de la săptămâna 12 la săptămâna 52 – Pacienții trebuie să adere la protocolul definit de prednison în doze scăzute treptat**

<sup>1</sup> analiza timpului (în zile) între remisiunea clinică și apariția primului episod de acutizare a bolii

<sup>2</sup> valorile p sunt determinate utilizând o analiză Van Elteren pentru date neparametrice

<sup>3</sup> nu a fost efectuată analiza statistică

N/A= Nu se aplică

RR = Rata de risc

Îl = Interval de încredere

Tocilizumab + prednison cu reducerea treptată a dozei pe durata a 26 de săptămâni a fost superior față de placebo + prednison cu reducerea treptată a dozei pe durata a 26 de săptămâni și 52 de săptămâni în atingerea remisiei susținute la 52 de săptămâni. Având în vedere rezultatele studiului GiACTA prezentat și detaliat mai sus, considerăm că este îndeplinit criteriul de menținere a remisiunii la 6 luni și 12 luni cu semnificație statistică pentru pacienții tratați anterior cu metotrexat sau alte tratamente.

**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**

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.

## 5. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
1.1 HAS – Beneficiu terapeutic important	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE - avizul pozitiv, cu restricții comparativ cu RCP RoActemra	7
2.2. G-BA - raport publicat cu aviz pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP RoActemra	15
3. Statutul de compensare în statele membre ale UE pentru DCI Tocilizumab : 14 state membre ale UE rambursează acest medicament	25
<b>4. Stadiul evolutiv al patologiei</b>	
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 vîrstă cuprinsă între 0 și 12 luni	0
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:	10

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	
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
<b>TOTAL</b>	<b>82</b>

## 6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Tocilizumab intrunește 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.*

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Tocilizumab cu indicația: „tratamentul arteritei cu celule gigante (ACG) la pacienții adulți,,.

*Raport finalizat la data de : 20.06.2022*

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