

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TOCILIZUMABUM

INDICAȚIE:

- ❖ indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 2 ani și peste, cu artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs) activă, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentele anterioare cu AINS și corticosteroizi sistemici. RoActemra poate fi administrat ca monoterapie (în cazul intoleranței la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată) sau în asociere cu MTX
- ❖ administrat în asociere cu metotrexat (MTX) este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 2 ani și peste, cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp; cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și oligoartriculară extinsă), care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX. RoActemra poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranței la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

Data depunerii dosarului

29.05.2020

Numărul dosarului

8759

Recomandare: Includerea unei noi forme farmaceutice



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Tocilizumabum

1.2. DC RoActemra 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

1.3. Cod ATC: L04AC07

1.4. Data eliberării APP: 25 septembrie 2013

1.5. Deținătorul de APP: Roche Registration GMBH reprezentat prin Roche Romania SRL

1.6. Tip DCI: cunoscută

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

Forma farmaceutică	injectabilă în seringă preumplută
Concentrația	162 mg
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu 4 seringi preumplute sistem de protecție pentru ac a câte 0.9 ml sol.

1.8. Preț conform O.M.S nr. 1165 din 1 iulie 2020:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută	4.294,62 Lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută	1.073,65 Lei

1.9. Indicații terapeutice și dozele de administrare conform RCP RoActemra:

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
RoActemra administrat în asociere cu metotrexat (MTX) este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 2 ani și peste, cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp; cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și oligoartriculară extinsă), care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX. RoActemra poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranței la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată. RoActemra este indicat pentru tratamentul	La pacienții cu vârsta peste 2 ani, doza recomandată este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni la pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg sau de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 3 săptămâni la pacienții cu greutate corporală mai mică de 30 kg. La pacienții cu vârsta peste 1 an, doza	Nu este specificată durata de tratament.

pacienților cu vârsta de 2 ani și peste, cu artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs) activă, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentele anterioare cu AINS și corticosteroizi sistemici. RoActemra poate fi administrat ca monoterapie (în cazul intoleranței la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată) sau în asociere cu MTX.	recomandată este de 162 mg, administrată subcutanat o dată pe săptămână la pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg sau de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni la pacienții cu greutate corporală mai mică de 30 kg. Pacienții trebuie să aibă o greutate corporală de cel puțin 10 kg când li se administrează subcutanat RoActemra.
--	---

1.10. Compensare actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 *pentru aprobarea Listei 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*, republicată în Monitorul Oficial Nr. 479 din 5 iunie 2020 medicamentul cu DCI Tocilizumabum este menționat în SUBLISTA C *aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la Secțiunea C1 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, în G31b Poliartrita reumatoidă, poziția 5 și în G31e Artrita juvenilă poziția 4.*

Condițiile de rambursare a medicamentului Tocilizumabum ca terapie pentru indicațiile menționate la pct. 9, sunt prevăzute în Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 *pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute 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*, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare (Ordin care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. nr. 866/649/2020 publicat în M.Of. nr. 446 bis/27.05.2020).

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 actualizat cu nr. 1353/2020, **adăugarea** este definită ca *includerea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale[...]* Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.

2.1. *Creare adresabilitate pacienți:* Artrita juvenilă este una din cele mai comune forme de boală cronică ale copilăriei și o importantă cauză de dizabilitate pe termen scurt și lung. Prevalența estimată este de 1/1.000 de copii. Termenul de artrită idiopatică juvenilă (AIJ) definește un grup eterogen de artrite inflamatorii de etiologie necunoscută, cu debut înainte de vârsta de 16 ani și cu o durată minimă de manifestare a bolii de 6 săptămâni. Alte cauze declanșatoare de sinovită trebuie eliminate în prealabil pentru a se stabili diagnosticul cert de artrită juvenilă idiopatică.

Cauzele și patogenia AIJ nu sunt pe deplin înțelese, dar par să includă atât factori genetici, cât și factori de mediu. Mai mult, gradul de heterogenitate al bolii conduce la ipoteza că mai mulți factori sunt implicați în patogenia bolii. Clasificarea actuală a Ligii Internaționale a Asociațiilor de Reumatologie (ILAR) cuprinde 7 categorii de artrită idiopatică juvenilă (AIJ) definite prin numărul de articulații afectate, prezența sau absența manifestărilor extraarticulare și prezența sau absența markerilor adiționali incluyând factorul reumatoid (RF) și antigen uman leucocitar B27 (HLA-B27).

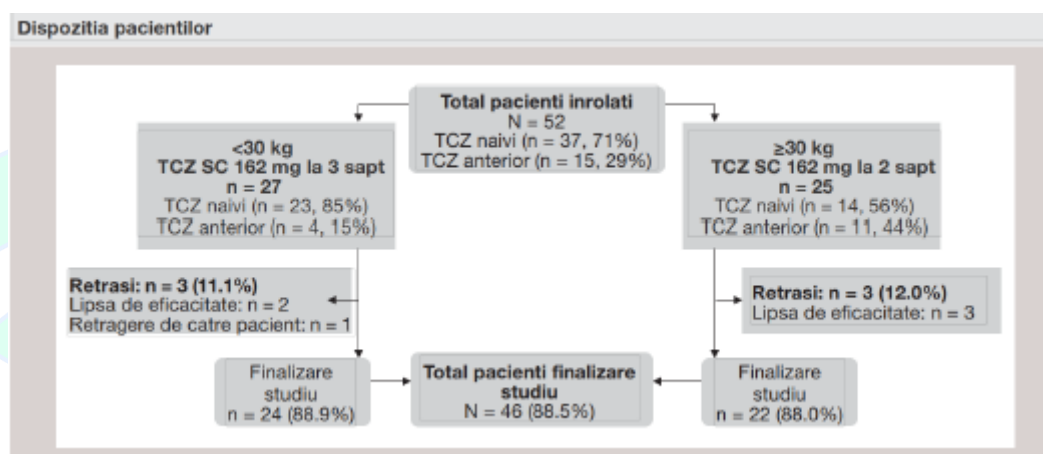
Toate formele de AIJ sunt asociate cu scăderea calității vieții și cu riscul de distrucție articulară permanentă. Boala poate persista și ulterior în viața de adult, provocând morbiditate semnificativă și o calitate a vieții diminuate. Inițierea promptă a terapiei este de o importanță majoră în prevenirea distrucției articulare permanente și în ameliorarea evoluției vieții.

Rezultatele clinice privind tocilizumab care vin să certifice beneficiul terapeutic cu forma de prezentare subcutanată:

JIGSAW117 (WA28117) (2012-003486-18) studiu privind identificarea dozelor optime de tocilizumab cu administrare subcutanată la copiii cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară - a fost un studiu cu o durată de 52 de

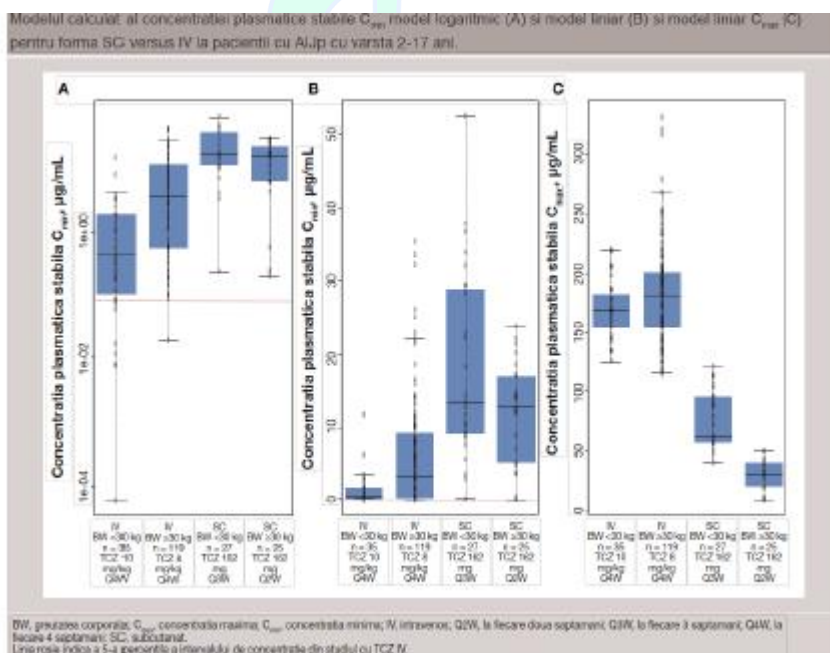
săptămâni, în regim deschis, multicentric, de fază 1b privind profilul farmacocinetic al tocilizumab (TCZ) în vederea determinării regimului de dozare al TCZ cu administrare subcutanată (TCZ SC) pe intervale de masă corporală la copiii cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp).

Obiectivul primar a fost să se evalueze farmacocinetica, farmacodinamica și siguranța TCZ SC la copiii cu AIJp. Evaluarea eficacității TCZ SC la copiii cu AIJp a fost un obiectiv explorator.



Pacienții înrolați au fost copii cu vârsta cuprinsă între 1-17 ani (n=52), cu diagnostic de AIJp care au avut un răspuns inadecvat la MTX sau care nu au tolerat MTX; la înrolare pacienții au fost fie naivi la TCZ, fie eu fost schimbați de pe forma de administrare intravenoasă de TCZ (TCZ IV) pe forma de administrare subcutanată în cadrul studiului.

- Toți pacienții cu AIJp tratați în cadrul studiului cu TCZ SC au avut o concentrație plasmatică stabilă minimă peste percentila 5 obținută cu TCZ IV pe întregul interval de valori ale masei corporale;





- Cu toate că nu s-a efectuat nici o comparație statistică, valorile biomarkerului pentru analiza farmacodinamică au fost marginal mai bune pentru grupul de subiecți cu masa corporală < 30 kg decât pentru cei cu masa corporală ≥30 kg. În total, răspunsurile obținute în acest studiu cu TCZ SC au fost comparabile cu cele obținute în studiul cu TCZ IV.

- Per ansamblu, profilul de siguranță al TCZ SC a fost similar cu cel observat în studiul în care s-a folosit TCZ IV, cu excepția reacțiilor de la locul de injectare. Rata reacțiilor la locul de injectare a fost mai mare decât în studiile clinice de fază 3 cu TCZ IV administrat la adulți;

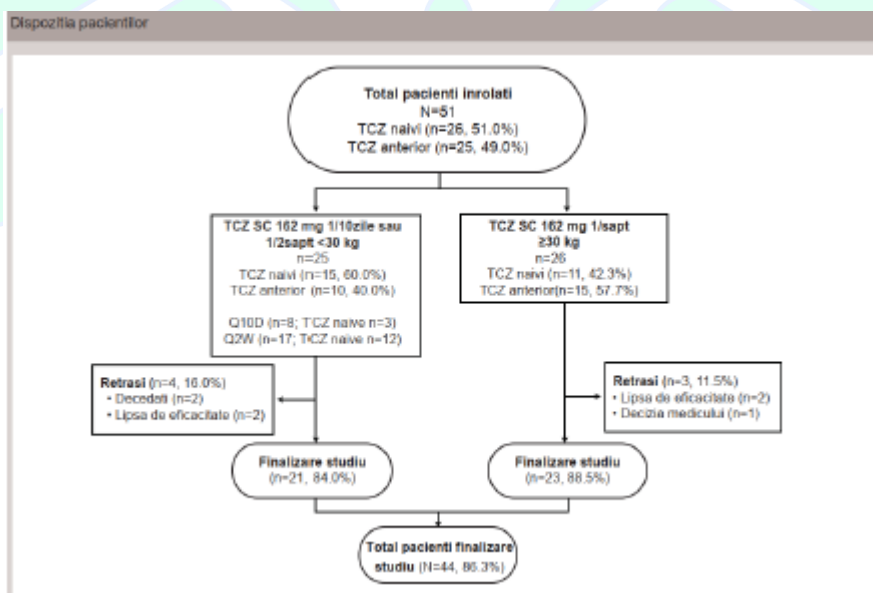
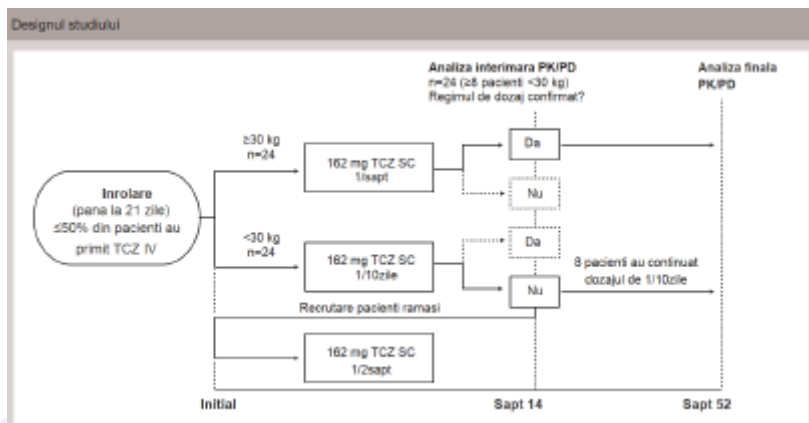
- Profilul de eficacitate explorat pentru TCZ SC (JADAS-71, CHAQ-DI, boala inactivă, remisie clinică) a fost comparabil cu cel din studiul cu TCZ IV;

- În general, raportul risc/beneficiu obținut pentru tocilizumab SC la pacienții cu AIJp (2-17 ani) a fost comparabil cu cel obținut pentru tocilizumab IV.

JIGSAW118(WA28118) (2012-003490-26) studiu privind identificarea dozelor optime de tocilizumab cu administrare subcutanată la copiii cu artrită idiopatică juvenilă sistemică – a fost un studiu cu o durată de 52 de săptămâni, în regim deschis, multicentric, de fază 1b privind profilul farmacocinetic și farmacodinamic al tocilizumab (TCZ) în vederea determinării regimului de dozare al TCZ cu administrare subcutanată (TCZ SC) la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs) conexând datele obținute din studiul TENDER (pacienți tratați cu TCZ IV).

Obiectivul primar a fost să se evalueze farmacocinetica, farmacodinamica și siguranța TCS SC la copiii cu AIJs. Evaluarea eficacității TCZ SC la copiii cu AIJs a fost un obiectiv explorator.

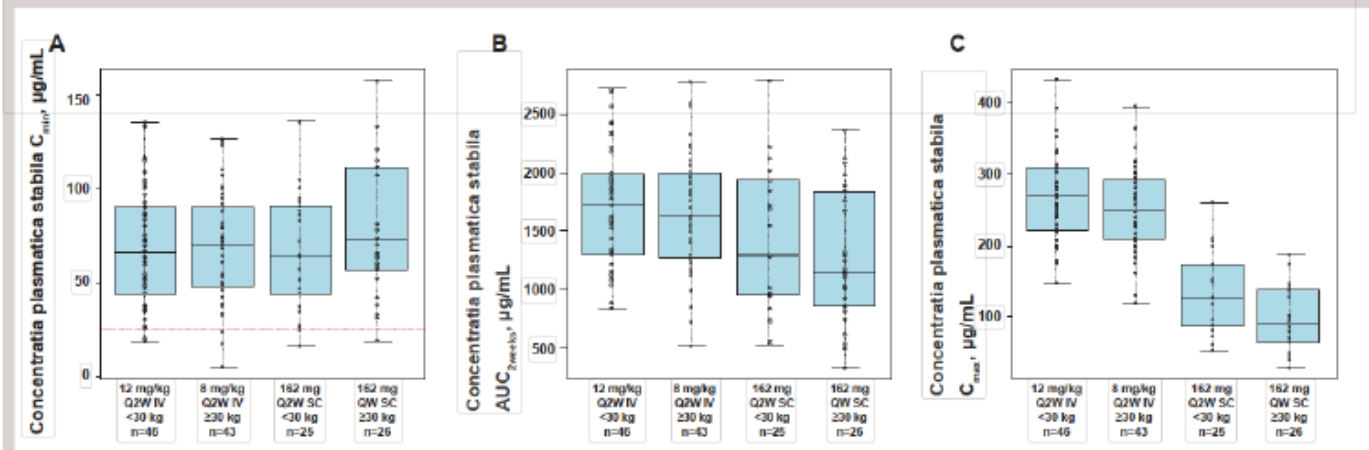
Pacienții înrolați au fost copii cu vârsta cuprinsă între 1-17 ani (12-17 ani în Rusia) (n=51), cu diagnostic de AIJp și care au avut un răspuns inadecvat la antiinflamatoare nesteroidiene și glucocorticoizi; pacienții au primit TCZ SC în funcție de masa corporală. Atât pacienții naivi la TCZ, cât și pacienții cu boală stabilă care au fost tratați anterior cu TCZ IV au fost eligibili la înrolare. Pacienții tratați anterior cu TCZ IV au constituit ≤50% din totalul populației de studiu.



O analiză intermediară PK/PD la săptămâna 14 a susținut continuarea dozei cu administrare la o săptămână în grupul cu masă corporală ≥ 30 kg și a susținut schimbarea dozei de la o administrare la 10 zile la o administrare la 2 săptămâni pentru grupul < 30 kg.

- Mai mult de 95% dintre pacienți (49/51) care au fost tratați cu TCZ SC au avut o concentrație plasmatică stabilă minimă la cei peste percentila 5 obținută cu TCZ IV pe întregul interval de valori ale masei corporale și intervale de concentrație plasmatică stabilă ale ariei de sub curbă la 2 săptămâni s-au suprapus într-o proporție mare pentru administrarea SC și IV.

Concentratia plasmatică stabilă din intervalul intercvartila C_{min} (A), aria de sub curba la 2 săptămâni (B), și C_{max} (C) din comparația dozajului TCZ SC versusu IV la pacienții cu AIJs cu vârsta între 2-17 ani



AUC, aria de sub curba concentrație în funcție de timp; C_{max} , concentrația maximă; C_{min} , concentrația minimă; IQR, intervalul intercvartila; IV, intravenos; QW, la fiecare săptămână; Q2W, la fiecare 2 săptămâni; SC, subcutanat; Linia roșie indică a 5-a percentilă a intervalului de concentrație din studiul cu TCZ IV.

- Acest studiu de farmacocinetică a identificat dozele potrivite de administrare SC a TCZ pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă sistemică; dozajul SC a fost stabilit ca fiind o administrare de 162 mg la fiecare 2 săptămâni pentru pacienții <30kg și o administrare de 162 mg la fiecare săptămână pentru pacienții ≥30 kg, oferind astfel o expunere adecvată la TCZ în parametri de eficacitate comparabili cu cei oferți de regimurile aprobate pentru administrarea IV.

- În linii mari, cu excepția reacțiilor legate de injectare, profilul de siguranță la TCS SC a fost comparabil cu ce s-a observat în studiile cu TCZ IV.

- În general, raportul risc/beneficiu obținut pentru tocilizumab SC la pacienții cu AIJs (1-17 ani) a fost comparabil cu cel obținut pentru tocilizumab IV.

Luând în considerare toate cele menționate anterior, putem concluziona că, tocilizumab sub formă subcutanată:

- Va ameliora experiența legată de administrarea tratamentului la copiii cu AIJ prin eliminarea manevrelor invazive ale administrării în PEV;
- Va aduce o economie de resurse și timp prin eliminarea deplasării la unitatea spitalicească a copiilor împreună cu aparținătorii acestora pentru administrarea perfuziei. Conveniența administrării subcutanate se va traduce într-o complianță crescută și ulterior o aderență marită și susținută în timp a copiilor la tratament;
- Va produce în cadrul unității spitalicești o scădere a consumului de timp și resurse necesar administrării PEV



Nivel de compensare similar: În prezent, medicamentul cu DCI Tocilizumabum este compensat în regim 100%. Adaugarea noii forme farmaceutice cu noua concentrație este rezultatul solicitării Direcției Evaluare Tehnologii Medicale de către compania Roche, de actualizare a protocolului terapeutic aferent DCI Tocilizumabum prin includerea acestuia și mărirea complianței la tratament.

2.2. Compensarea în statele membre ale Uniunii Europene: Medicamentul cu DCI Tocilizumabum este rambursat în **23** de state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, conform informațiilor furnizate de către aplicant. Aceste state sunt reprezentate de: Austria, Belgia, Bulgaria, Cehia, Croatia, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Olanda, Polonia, Spania, Slovenia, Suedia, Ungaria și Portugalia.

2.3. Analiza de impact financiar:

Costurile terapiei anuale cu Tocilizumab forma perfuzabilă - RoActemra 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Conform RCP,

Pacienții cu AIJp

La pacienții cu vârsta peste 2 ani, doza recomandată este de 8 mg/kg, administrată o dată la interval de 4 săptămâni la pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg, sau de 10 mg/kg, administrată o dată la interval de 4 săptămâni la pacienții cu greutate mai mică de 30 kg. Doza trebuie calculată la fiecare administrare, pe baza greutății corporale a pacientului.

Pentru pacienții cu greutate corporală de 45 kg (mai mare sau egală cu 30 kg) costul terapiei anuale este de: **36.249,59 Lei** (2788,43 x13 administrări).

Pentru pacienții cu greutate corporală de 25 kg (mai mică de 30 kg) costul terapiei anuale este de: **26.571,09 Lei** [(614,30+1429,63)x 13administrări].

Pacienții cu AIJs

La pacienții cu vârsta peste 2 ani, doza recomandată este de 8 mg/kg, administrată o dată la interval de 2 săptămâni la pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg sau de 12 mg/kg, administrată o dată la interval de 2 săptămâni la pacienții cu greutate mai mică de 30 kg.

Pentru pacienții cu greutate corporală de 45 kg (mai mare sau egală cu 30 kg) costul terapiei anuale este de: **72.499,18 Lei** (2788,43 x 26 administrări).

Pentru pacienții cu greutate corporală de 25 kg (mai mică de 30 kg) costul terapiei anuale este de: **72.499,18 Lei** (2788,43 x 26 administrări).

Costurile terapiei anuale cu Tocilizumab forma subcutanată - RoActemra 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Conform RCP,

Pacienți cu **AIJp**: La pacienții cu vârsta peste 2 ani, doza recomandată este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni la pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg sau de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 3 săptămâni la pacienții cu greutate corporală mai mică de 30 kg.

Pentru pacienții cu greutate corporală mai mare sau egală cu 30 kg costul terapiei anuale este de **27.914,90 Lei**.

Pentru pacienții cu greutate corporală mai mică de 30 kg costul terapiei anuale este de **18.252,05 Lei**.

		AIJp				S.C.
		I.V.				
	Greutate (kg)	Doza (mg)	Flacoane	Cost/luna (Lei)	Cost/an (Lei)	
10mg/kg	10	100	XX	1228,76	15973,88	18252,05
	12	120	XX	1228,76	15973,88	
	14	140	XX	1228,76	15973,88	
	16	160	XX	1228,76	15973,88	
	18	180	X	1429,63	18585,19	
	20	200	X	1429,63	18585,19	
	22	220	XX	2044,01	26572,13	
	24	240	XXX	1843,14	23960,82	
	26	260	XX	2044,01	26572,13	
	28	280	XXXX	2457,52	31947,76	
8 mg/kg	30	240	XXX	1843,14	23960,82	27914,90 Lei
	32	256	XX	2044,01	26572,13	
	34	272	XX	2044,01	26572,13	
	36	288	XXXX	2457,52	31947,76	
	38	304	XXXX	2457,52	31947,76	
	40	320	XXXX	2457,52	31947,76	
	42	336	XXX	2658,39	34559,07	
	44	352	XXX	2658,39	34559,07	
	46	368	X	2788,43	36249,59	
	48	384	X	2788,43	36249,59	
	50	400	X	2788,43	36249,59	
	52	416	XXXX	3272,77	42546,01	
	54	432	XXXX	3272,77	42546,01	
	56	448	XX	3402,81	44236,53	
	58	464	XX	3402,81	44236,53	
	60	480	XX	3402,81	44236,53	



X	80 mg (1fl x 4ml)
X	200 mg (1flx10 ml)
X	400 mg(1flx20ml)

Pacienți cu **AIJs**: La pacienții cu vârsta peste 1 an, doza recomandată este de 162 mg, administrată subcutanat o dată pe săptămână la pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg sau de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni la pacienții cu greutate corporală mai mică de 30 kg.

Pentru pacienții cu greutate corporală mai mare sau egală cu 30 kg costul terapiei anuale este de **55.829,80 Lei**.

Pentru pacienții cu greutate corporală mai mică de 30 kg costul terapiei anuale este de **27.914,90 Lei**.

3. CONCLUZIE

Terapia cu medicamentul cu DCI Tocilizumab forma subcutanată, indicat în: „*tratamentul pacienților cu vârsta de 2 ani și peste, cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp; cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și oligoartriculară extinsă), care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX*” și „*tratamentul pacienților cu vârsta de 2 ani și peste, cu artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs) activă, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentele anterioare cu AINS și corticosteroizi sistemici. RoActemra poate fi administrat ca monoterapie (în cazul intoleranței la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată) sau în asociere cu MTX*” aduce o economie bugetară reflectată atât de diferențele de preț luate pe fiecare indicație în parte cât și de eliminarea costurilor în unitatea spitalicească comparativ cu forma perfuzabilă.

4. RECOMANDARI

Actualizarea protocolului terapeutic pentru DCI Tocilizumab prin includerea noii forme farmaceutice.

Raport finalizat la data de: 07.08.2020

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu