

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI TOCILIZUMAB L04AC07
(ROACTEMRA®)**

Presentata da Prof A. Mathieu Direttore S.C. Reumatologia AOU Cagliari

In data Aprile 2010

Per le seguenti motivazioni:

in associazione con metotressato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva da moderata a grave in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano intolleranti a precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) o antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF). In questi pazienti RoActemra può essere dato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

L'artrite reumatoide (AR) è una patologia autoimmune, infiammatoria cronica, con manifestazioni sia articolari che sistemiche. A livello articolare si manifesta con dolore, tumefazione e progressiva distruzione delle articolazioni con conseguente perdita della funzionalità; a livello sistemico si ha affaticamento, perdita di peso, sindrome simil-influenzale. Il processo infiammatorio colpisce anche altri organi causando altre malattie come fibrosi polmonari, vasculiti e cardiopatie. Infine i pazienti affetti da AR presentano un rischio maggiore di morte per patologie urogenitali, gastrointestinali, respiratorie e cardiovascolari, infezioni e neoplasie rispetto alla popolazione generale.

La prevalenza è di circa lo 0.5-1% nella popolazione adulta, le donne affette dalla malattia sono circa il doppio rispetto agli uomini.

L'eziologia è sconosciuta, sembra vi sia una forte componente genetica; il fumo è l'unico fattore di rischio ambientale associato.

Molti effetti dell'AR sono mediati da citochine quali interleuchina-1 (IL-1), IL-6, IL-15, IL-18, fattore di necrosi tumorale (TNF); le cellule T attivate inoltre stimolano le cellule B a produrre immunoglobuline e promuovono l'espressione di enzimi che deteriorano la matrice extra-cellulare con distruzione delle strutture articolari.

Sono utilizzati vari metodi per misurare l'attività della malattia:

- **Criteri dell'American College of Rheumatology (ACR):** ACR20 indica un miglioramento del 20% in questi criteri. Una risposta ACR70 può essere usata per definire la remissione.
- **Disease activity score 28 (DAS28):** si calcola utilizzando vari parametri; il punteggio può variare da 0 a 10. DAS28>5,1 indica malattia grave; DAS28<2,6 utilizzato comunemente per definire la remissione della malattia.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

- **Criteri di risposta EULAR (European League Against Rheumatism):** combina la valutazione del DAS28 in un determinato momento e la sua variazione nell'arco di un periodo di tempo determinato. Viene utilizzata per definire la risposta a un trattamento (buona, moderata, assente)
- **Valutazione radiografica**

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Il trattamento farmacologico dell'AR ha come obiettivo principale la remissione della malattia, con il blocco del deterioramento articolare e il ripristino della funzionalità; un altro obiettivo è il controllo dei sintomi, del dolore principalmente.

E' importante trattare precocemente l'AR così da ridurre al minimo la disabilità migliorando la qualità della vita.

Gli analgesici e i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) vengono utilizzati per il controllo dei sintomi, principalmente per il controllo del dolore.

I glucocorticoidi hanno dimostrato di avere un effetto modificante la malattia ma a causa della loro tossicità, l'uso deve essere limitato al breve periodo.

I farmaci modificanti la malattia (DMARD) comprendono i farmaci che si sono dimostrati capaci di fermare il decorso della malattia e si possono dividere in due gruppi: i farmaci sintetici (MTX, sulfasalazina, idroclorochina, leflunomide) che hanno un effetto antinfiammatorio e antiproliferativo generico; i farmaci "biologici" costituiti da un anticorpo monoclonale o da un recettore solubile, che bloccano mediatori cellulari o cellule specifiche: anti-TNF (adalimumab, etanercept, infliximab), farmaci che bloccano le cellule B (rituximab), modulatori della stimolazione dei linfociti (abatacept), inibitori dell'IL-1 (anakinra).

Le linee guida EULAR consigliano il trattamento con un DMARD non appena viene effettuata la diagnosi di AR, per limitare il danno funzionale. Il MTX settimanale ad alte dosi (20-30 mg) è considerato il trattamento di scelta in prima linea in monoterapia o in associazione. In pazienti che non possono ricevere il MTX si consiglia l'uso di altri DMARD (leflunomide, sulfasalazina, sali d'oro).

La combinazione di diversi DMARD in assenza di glucocorticoidi si è dimostrata limitatamente efficace.

In caso di fallimento della terapia con un DMARD sintetico si consiglia il passaggio ad un altro; nei pazienti con fattori predittivi sfavorevoli si consiglia l'aggiunta di un biologico, preferibilmente un anti-TNF in combinazione con MTX. La terapia in prima linea con MTX e biologico è consigliata per i pazienti naive che hanno fattori di rischio molto sfavorevoli. In caso di fallimento con l'anti-TNF, si può passare ad un altro della stessa classe oppure ad abatacept, rituximab o tocilizumab. Non vi sono studi di confronto che permettono di suggerire l'uso di un farmaco biologico rispetto ad un altro; secondo la revisione della Cochrane sull'uso dei biologici (abatacept, adalimumab, anakinra, etanercept, infliximab, and rituximab) nel trattamento dell'AR, l'anakinra sembra essere il meno efficace mentre l'etanercept è quello che ha un minor numero di sospensioni del trattamento a causa degli eventi avversi.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

RoActemra in associazione con metotressato (MTX) è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a grave in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano intolleranti a precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) o antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF). In questi pazienti RoActemra può essere dato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.

Somministrazione Il trattamento deve essere iniziato da operatori sanitari esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'AR. Ai pazienti trattati con RoActemra deve essere consegnata la Scheda di Allerta per il Paziente.

Posologia

La posologia raccomandata è di 8 mg/kg di peso corporeo, ma non meno di 480 mg, una volta ogni quattro settimane

Il farmaco è sottoposto a monitoraggio intensivo e la prescrizione a carico del S.S.N. può essere effettuata dopo aver compilato la scheda informatizzata di arruolamento e la scheda di follow up sul sito dell'agenzia del farmaco.

La prescrizione è riservata a Centri ospedalieri o a specialisti (reumatologo, internista). Nella regione Sardegna i Centri prescrittori sono stati individuati con Determinazione del Direttore Generale n. 89 del 3 febbraio 2005.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Tocilizumab si lega in modo specifico ai recettori di IL-6 sia solubili che di membrana (sIL-6R e mIL-6R) e ha dimostrato di inibire i segnali mediati da sIL-6R e mIL-6R. IL-6 è una citochina proinfiammatoria pleiotropica prodotta da diverse tipologie cellulari, tra cui cellule T e B, monociti e fibroblasti. IL-6 è coinvolta in diversi processi fisiologici, quali l'attivazione delle cellule T, l'induzione della secrezione delle immunoglobuline, l'induzione della sintesi epatica delle proteine di fase acuta e la stimolazione dell'emopoiesi. IL-6 è coinvolta nella patogenesi di malattie, tra cui malattie infiammatorie, osteoporosi e neoplasie.

L'efficacia di tocilizumab nel ridurre segni e sintomi dell'AR è stata valutata in cinque studi multicentrici randomizzati e in doppio cieco. Gli studi I-V hanno arruolato pazienti di età ≥ 18 anni affetti da AR diagnosticata in base ai criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) e che presentavano almeno otto articolazioni dolenti e sei articolazioni tumefatte al basale.

Nello studio I, tocilizumab è stato somministrato per via endovenosa ogni quattro settimane in monoterapia. Negli studi II, III e V, tocilizumab è stato somministrato per via endovenosa ogni quattro settimane in associazione con MTX *versus* placebo e MTX. Nello studio IV, tocilizumab è stato somministrato per via endovenosa ogni 4 settimane in associazione con altri DMARD *versus* placebo e altri DMARD. L'endpoint primario di ciascuno dei cinque studi è stata la percentuale dei pazienti che hanno conseguito una risposta ACR 20 alla settimana 24.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Lo studio I ha valutato 673 pazienti non trattati con MTX nei sei mesi precedenti la randomizzazione e che avevano interrotto il precedente trattamento con MTX a causa di effetti tossici di rilievo clinico o assenza di risposta. La maggior parte dei pazienti (67%) era naïve al MTX. Dosi da 8 mg/kg di tocilizumab sono state somministrate ogni quattro settimane in monoterapia. Il gruppo di confronto è stato trattato a cadenza settimanale con MTX (con titolazione della dose da 7,5 mg fino a un massimo di 20 mg a settimana per un periodo di otto settimane).

Lo studio II, uno studio della durata di due anni, ha valutato 1196 pazienti con una risposta clinica a MTX inadeguata. Dosi da 4 o 8 mg/kg di tocilizumab o placebo sono state somministrate in cieco ogni quattro settimane per 52 settimane in associazione con una dose stabile di MTX (da 10 mg a 25 mg a settimana). L'endpoint primario alla settimana 24 è stata la percentuale dei pazienti che hanno conseguito una risposta ACR 20. Alla settimana 52 gli endpoint coprimari sono stati la prevenzione del danno articolare e il miglioramento della funzione fisica.

Lo studio III ha valutato 623 pazienti con una risposta clinica a MTX inadeguata. Dosi da 4 a 8 mg/kg di tocilizumab o placebo sono state somministrate ogni quattro settimane in associazione con una dose stabile di MTX (da 10 mg a 25 mg a settimana).

Lo studio IV ha valutato 1.220 pazienti con una risposta inadeguata alla terapia reumatologica in atto, inclusi uno o più DMARD. Dosi da 8 mg/kg di tocilizumab o placebo sono state somministrate ogni quattro settimane in associazione con una dose stabile di DMARD.

Lo studio V ha valutato 499 pazienti con risposta clinica inadeguata o intolleranza a una o più terapie con antagonisti del TNF. La terapia con antagonista del TNF è stata interrotta prima della randomizzazione. Dosi di 4 o 8 mg/kg di tocilizumab o placebo sono state somministrate ogni quattro settimane in associazione con una dose stabile di MTX (da 10 mg a 25 mg a settimana).

Risposta clinica

In tutti gli studi, i pazienti trattati con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg hanno manifestato tassi di risposta ACR 20, 50, 70 significativamente più elevati a 6 mesi rispetto al gruppo di controllo. Nello studio I è stata dimostrata la superiorità di tocilizumab alla dose di 8 mg/kg rispetto al prodotto attivo di confronto MTX.

L'effetto del trattamento sui pazienti è stato simile a prescindere da stato del fattore reumatoide, età, sesso, razza, numero di trattamenti precedenti o stato della malattia. L'insorgenza dell'effetto è stata rapida (già alla settimana 2) e l'entità della risposta ha continuato a migliorare con il proseguimento del trattamento. Risposte durevoli e continuative sono state osservate per più di 24 mesi negli studi di estensione in aperto I, III, IV e V in atto.

Nei pazienti trattati con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg sono stati notati miglioramenti significativi in tutte le singole componenti della risposta ACR, incluse le seguenti: conta delle articolazioni dolenti e tumefatte; valutazione globale di paziente e medico; punteggi dell'indice di invalidità; valutazione del dolore e PCR rispetto ai pazienti trattati con placebo più MTX o altri DMARD in tutti gli studi.

I pazienti degli studi da I a V avevano un Punteggio di Attività di Malattia (DAS28) al basale di 6,5-6,8. Riduzioni significative nel DAS28 dal basale (miglioramento medio) di 3,1-3,4 sono state osservate nei pazienti trattati con

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

tocilizumab rispetto ai pazienti di controllo (1,3-2,1). La percentuale dei pazienti che hanno raggiunto la remissione clinica secondo i criteri del DAS28 ($\text{DAS28} < 2,6$) era significativamente maggiore nei pazienti che avevano ricevuto tocilizumab (28-34%) rispetto all'1-12% dei pazienti di controllo alla settimana 24. Nello studio II, il 47% dei pazienti ha raggiunto un $\text{DAS28} < 2,6$ alla settimana 52 rispetto al 33% dei pazienti alla settimana 24.

In un'analisi di dati accorpati degli studi II, III e IV, la percentuale dei pazienti che hanno conseguito una risposta ACR 20, 50 e 70 è stata significativamente maggiore (rispettivamente 59% vs. 50%; 37% vs. 27%; 18% vs. 11%) nel gruppo trattato con tocilizumab 8 mg/kg più DMARD rispetto al gruppo trattato con tocilizumab 4 mg/kg più DMARD ($p < 0,03$). Analogamente, la percentuale dei pazienti che hanno conseguito una remissione in base al criterio DAS28 ($\text{DAS28} < 2,6$) è stata significativamente maggiore (rispettivamente 31% vs. 16%) nei pazienti trattati con tocilizumab 8 mg/kg più DMARD rispetto ai pazienti trattati con tocilizumab 4 mg/kg più DMARD ($p < 0,0001$).

Risposta radiografica

Nello studio II condotto su pazienti con risposta inadeguata a MTX, l'inibizione del danno articolare strutturale è stata valutata radiograficamente ed espressa come variazione del punteggio di Sharp modificato e delle sue componenti, del punteggio dell'erosione e del punteggio relativo al restringimento dello spazio articolare. Nei pazienti trattati con tocilizumab si è ottenuta l'inibizione del danno articolare strutturale dimostrata da una progressione radiografica significativamente inferiore rispetto ai pazienti del gruppo di controllo.

Esiti correlati alla salute e alla qualità di vita

I pazienti trattati con tocilizumab hanno riportato un miglioramento in tutti gli esiti riferiti dal paziente (questionari: Health Assessment Questionnaire Disability Index - HAQ-DI, Short Form-36 e Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). Miglioramenti statisticamente significativi nei punteggi dell'HAQ-DI sono stati osservati nei pazienti trattati con RoActemra rispetto ai pazienti trattati con DMARD.

E' stata pubblicata dalla Cochrane Library una revisione dei dati di tutti gli RCT pubblicati con il tocilizumab, comprendente 8 RCT con 3334 pazienti, di cui 2233 trattati con tocilizumab. Di questi 2233, 1561 sono stati trattati con tocilizumab 8 mg/kg/die che è la dose approvata per l'uso. Dall'analisi dei dati raccolti emerge che i pz trattati con TCZ+MTX rispetto ai pz con placebo+MTX, raggiungevano ACR50 in percentuale 4 volte maggiore (38,8% vs 9,6%), la remissione DAS nel 30,5% dei pazienti vs 2,7%, una riduzione clinicamente significativa nel punteggio dell'Health Assessment Questionnaire (HAQ/mHAQ) del 60,5% vs il 34%, e una maggior possibilità di avere reazioni avverse (74% vs 65%) e una minor incidenza di interruzioni di terapia per qualsiasi motivo (8,1% vs 14,9%). Gli autori concludono affermando che il tocilizumab è un farmaco efficace nel ridurre l'attività dell'AR e nel migliorare la funzionalità, ma che sono necessari ulteriori studi per approfondire gli aspetti relativi alla sicurezza.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Non sono disponibili studi di confronto diretto tra tocilizumab e gli altri farmaci biologici utilizzati nella terapia dell'AR; esiste uno studio di confronto solo con il MTX rispetto al quale si è mostrato maggiormente efficace.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Le Linee Guida EULAR non consigliano l'uso di un farmaco rispetto all'altro, anche se per il primo agente biologico da utilizzare precisano "preferibilmente un anti TNF".

Il NICE ha valutato costo-efficace il trattamento con Tocilizumab in associazione con MTX solo in pazienti che non hanno risposto a un precedente trattamento con uno o più anti-TNF e al rituximab, o in quelli in cui il rituximab è controindicato o è stato sospeso a causa di eventi avversi.

The Scottish Medicines Consortium (SMC) ha ammesso la rimborsabilità del tocilizumab in terapia di combinazione ma non in monoterapia, poiché non è stata proposta dal fabbricante nessuna valutazione economica relativa all'uso come singolo farmaco.

La Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) non ha ancora espresso un parere sul tocilizumab.

Il tocilizumab rappresenta un nuovo farmaco efficace nel trattamento dell'AR ma non essendoci studi di confronto diretto con gli altri farmaci biologici e mancando anche studi di sicurezza sul lungo periodo, non esistono dati che possano orientare la scelta di un farmaco rispetto all'altro.

I costi sono sovrapponibili a quelli dei farmaci attualmente in uso e con le stesse indicazioni; l'uso del tocilizumab non rappresenta un costo aggiuntivo.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

FARMACO	COSTO/MG	DOSE	COSTO/SOMMINISTRAZIONE (PAZ 70 KG)	N° SOMMINISTRATO ANNO	COSTO ANNUO
Tocilizumab	€ 1,70	8 mg/kg	€ 952,00	13	€ 12.376,00
Infliximab	€ 4,96	3 – 7,5mg/kg	€ 1.041,60 – 2.792,76	8	€ 8.332,80 – 22.342,05
Etanercept	€ 4,79	50 mg	€ 239,50	52	€ 12.454,00
Adalimumab	€ 11,65	40 mg	€ 466,00	26-52	€ 12.116,00 – 24.232
Abatacept	€ 1,35	750 mg	€ 1.012,50	13	€ 13.162,5
Rituximab	€ 2,64	1000 mg	€ 2.640,00	2-4	€ 5.280,00 - € 10.560

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
- ☐ proposta di inserimento **non accolta**
- ☒ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

Esclusivamente in seconda linea nell'artrite reumatoide attiva da moderata a grave in pazienti adulti che non abbiano risposto a precedente terapia con antagonisti del fattore di necrosi tumorale.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Rheumatoid arthritis: National clinical guideline for management and treatment in adults (NICE febbraio 2009);
2. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs - *Ann Rheum Dis Published Online First: 5 May 2010 doi:10.1136/ard.2009.126532*;
3. Jasvinder A Singh et al -Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews - The Cochrane Library 2009, Issue 4;
4. Roactemra® Riassunto delle caratteristiche del prodotto;
5. EMEA Assesment report for Tocilizumab;
6. Emery P et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improve treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1516-23;
7. Smolen JS et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371:987-97.
8. Maini RN et al. Double-blind randomised controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who ha an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2817-29;
9. Genovese MC et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2968-80;
10. Jones G et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:88-96;
11. Nishimoto N et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an X ray reader-blinded randomized controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1162-7;
12. NICE Appraisal for Tocilizumab Giugno 2010;
13. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA - Tocilizumab for rheumatoid arthritis (Review) - The Cochrane Library 2010, Issue 7;
14. Scottish Medicines Consortium (SMC) Tocilizumab, 20mg/ml concentrate for solution for injection(RoActemra) No. (593/09) Dicembre 2009;
15. A. Diamantopulos, N. Wintfeld, G. Giuliani – Cost-effectiveness of Tocilizumab compared with standard of care for the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis in Italy;
16. Utilizzo del Tocilizumab per il trattamento dell'artrite reumatoide in Italia: risultati di un progetto di Health Technology assessment – Italian Journal of Public Health Year 8, Volume 7, Number 2, Summer 2010, Suppl 2.