

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

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

**In data** Luglio 2013

**Per le seguenti motivazioni (sintesi):**

*Per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva da moderata a grave in associazione con metotrexato (MTX) 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.*

*Poactemra ha dimostrato di ridurre la progressione del danno articolare e di migliorare le funzioni fisiche se somministrato in associazione a MTX*

*Per il trattamento di artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs) attiva in pz da 2 anni*

- che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con FANS e corticosteroidi sistemici sia in monoterapia che in associazione a MTX*
- che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con MTX anche in monoterapia in presenza di intolleranza o inappropriata continuità di 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.

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

- **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.
- **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 quello che ha un minor numero di sospensioni del trattamento a causa degli eventi avversi.

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

### 3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

#### Indicazioni

a) Per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva da moderata a grave in associazione con metotrexato (MTX) 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.

Poactemra ha dimostrato di ridurre la progressione del danno articolare e di migliorare le funzioni fisiche se somministrato in associazione a MTX

b) Per il trattamento di artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs) attiva in pz da 2 anni

- che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con FANS e corticosteroidi sistemici sia in monoterapia che in associazione a MTX
- che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con MTX anche in monoterapia in presenza di intolleranza o inappropriatezza di continuità di 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).

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA (aggiornata a dicembre 2013)

La valutazione dell'efficacia clinica si è ottenuta dai dati di 5 RCT: OPTION, TOWARD, LITHE, RADIATE, AMBITION. In questi studi è stata valutata la performance di Tocilizumab in associazione alla terapia con altri farmaci modificatori di malattia (DMARD) ad eccezione dello studio AMBITION in cui la monoterapia con tocilizumab è stata confrontata alla monoterapia con metotressato. I pazienti non responder a anti-TNF sono stati esclusi da quasi tutti gli studi, eccetto nel RADIATE.

Negli studi sono stati valutati questi endpoint:

Endpoint primario	proporzione di pazienti che raggiungevano un miglioramento del 20% della patologia secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR-20) alla
-------------------	--

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

	settimana 24
Endpoint secondario	percentuale di pazienti con un miglioramento del 50% e del 70% della patologia (ACR-50 e ACR-70)
	punteggio della scala DAS-28 (indice della severità della patologia acuta)
	valutazione di parametri quali: dolore, fatica disabilità e salute globale fisica e psicologica

Gli RCT OPTION e LITHE hanno arruolato pazienti non responder a metotrexato (MTX) che sono stati randomizzati a ricevere placebo o tocilizumab 4mg/kg o 8mg/kg ogni 4 settimane in associazione a MTX orale 10-25 mg a settimana. Nessun altro DMARD era permesso. La percentuale di pazienti che, dopo 24 settimane, aveva raggiunto l'ACR-20 è risultata maggiore in maniera significativa per entrambi i bracci tocilizumab rispetto al braccio placebo in tutti e due gli studi.

Nello studio LITHE si è valutata l'inibizione della progressione del danno strutturale dopo 52 settimane di trattamento tramite il punteggio Scharp-Genant Score. L'aumento di tale punteggio era inteso come incremento del tasso di progressione del danno strutturale. Nei pazienti trattati con tocilizumab + MTX rispetto ai pazienti trattati con placebo + MTX tale incremento è risultato significativamente inferiore.

I risultati a lungo termine dello studio LITHE, hanno fornito dati di efficacia e sicurezza del farmaco. Dopo 2 anni di trattamento si è dimostrato che tocilizumab, in associazione a metotrexato, riduce il tasso di progressione del danno articolare rispetto al solo metotrexato. Una percentuale maggiore di pazienti trattati con tocilizumab 8mg/kg + MTX infatti ha riportato una progressione inferiore (misurata mediante raggi X) rispetto al gruppo placebo + MTX. I risultati relativi agli endpoint che valutavano il miglioramento delle funzioni fisiche alle settimane 52 e 104 hanno fatto rilevare una migliore performance del tocilizumab 8 mg/kg rispetto al placebo. Questi risultati si sono mantenuti anche durante il terzo anno di trattamento. A seguito di questi nuovi dati l'EMA ha modificato il riassunto delle caratteristiche del prodotto del farmaco e nella sezione relativa alle indicazioni terapeutiche è stato aggiunto: RoActemra ha dimostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare, come valutato mediante raggi X, e di migliorare le funzioni fisiche quando somministrato in associazione con metotrexato.

Lo studio TOWARD ha arruolato pazienti con risposta inadeguata ad altri DMARDs. I pazienti, che potevano seguire trattamenti concomitanti con DMARDs (metotressato, clorochina, idrossiclorochina, sali d'oro, sulfasalazina, azatioprina e leflunomide utilizzati da soli o in associazione), sono stati randomizzati a ricevere tocilizumab 8mg/kg o placebo. Dopo 24 settimane il braccio dei trattati con tocilizumab ha raggiunto l'end-point primario (ACR-20).

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

Nello studio RADIATE i pazienti intolleranti o non-responder a terapia con antagonisti del TNF-alfa (etanercept, infliximab, adalimumab o lenflunomide) sono stati randomizzati a ricevere tocilizumab (alla dose di 4 o 8 mg/kg) in associazione a metotrexato, o placebo più metotrexato. Per essere inclusi nello studio i pazienti dovevano aver interrotto il trattamento con gli anti-TNF. Dopo 24 settimane la percentuale di pazienti che ha raggiunto l'ACR-20 è stata significativamente maggiore nei due bracci trattati con tocilizumab. Anche gli endpoint secondari ACR-50, ACR-70 e punteggio DAS28, indipendentemente da quali e quanti farmaci anti-TNF avevano fallito precedentemente, sono stati raggiunti dai due bracci dei trattati con tocilizumab.

La performance del farmaco in esame in monoterapia è stata valutata nello studio AMBITION. Per questo trial sono stati arruolati pazienti mai trattati con metotrexato o che ne avevano interrotto il trattamento almeno 6 mesi prima dell'inizio dello studio. La popolazione arruolata era così composta:

- 66% pazienti già trattati con metotrexato e la restante parte erano metotrexato-naive

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere tocilizumab, 8mg/kg ogni 4 settimane, o metotrexato, una volta alla settimana (dose iniziale =7,5 mg aumentata fino a 20 mg), in associazione ad acido folico. La dose mediana di MTX è stata di 15,5 mg/settimana.

E' stata dimostrata la non-inferiorità di tocilizumab rispetto a metotrexato nella popolazione per-protocol nella percentuale di pazienti che raggiungevano ACR-20 con una differenza non superiore a 0.12 nel limite più basso dell'intervallo di confidenza del 95% della differenza tra i due trattamenti. Qualora fosse stata dimostrata la non inferiorità si sarebbe valutata la superiorità di tocilizumab nella popolazione ITT.

I risultati dello studio hanno permesso di dimostrare la non inferiorità prima e la superiorità poi di tocilizumab vs metotrexato. Tuttavia l'EMA non aveva considerato sufficiente questo studio per registrare il farmaco in prima linea considerando che il trattamento con metotrexato era in grado di inibire la progressione del danno strutturale oltre che ridurre i sintomi della malattia. Per tocilizumab non risulta meno evidenze forti a dimostrazione di una remissione del danno strutturale nella monoterapia di prima linea.

Con lo studio ADACTA (TOCILIZUMAB MONOTHERAPY VERSUS ADALIMUMAB MONOTHERAPY FOR TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS) sono state acquisite nuove importanti conferme sulla capacità di riduzione di segni e sintomi dell'artrite reumatoide del farmaco in esame. In questo RCT multicentrico, a doppio cieco, di superiorità, di fase IV, sono stati arruolati 326 pazienti (lo screening è stato effettuato in 452 pazienti) intolleranti al metotrexato o nei quali il trattamento risultava inadeguato, e che non avevano ricevuto precedentemente un farmaco biologico per l'artrite reumatoide.

Tali pazienti sono stati randomizzati a ricevere, in un rapporto 1:1, per 24 settimane, Tocilizumab 8 mg/kg ogni 4 settimane o Adalimumab 40 mg s.c. ogni 2 settimane.

L'endpoint primario era la modifica del punteggio correlato all'attività della malattia, valutato su 28 articolazioni (DAS28) dal basale alla settimana 24. Questo indice di valutazione dell'attività dell'artrite reumatoide, largamente impiegato in medicina, considera sia il dolore e la tumefazione di 28 articolazioni del paziente, sia i valori di VES o della PCR, sia il giudizio del paziente sul proprio complessivo stato di salute.

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

I risultati sono stati valutati sulla popolazione ITT (325 pazienti) di cui 163 assegnati a tocilizumab e 162 assegnati a adalimumab dopo 24 settimane e sono i seguenti:

- miglioramento medio dell'attività della malattia (riduzione del punteggio DAS28) di 3.3 con Tocilizumab, rispetto a 1.8 con Adalimumab (differenza -1,5; IC95% = -1,8/-1,1;  $P < 0,001$ );
- tasso di remissione DAS28 del 40% con Tocilizumab rispetto all'11% con Adalimumab (DAS28 inferiore a 2.6);
- risposte ACR20, 50 e 70 pari al 65%, 47% e 33% con Tocilizumab rispetto al 49%, 28% e 18% con Adalimumab.

Le differenze per tutti questi endpoint sono state statisticamente significative. L'incidenza di eventi avversi non è risultata diversa tra i gruppi, con l'82,1% dei pazienti che hanno presentato una reazione avversa nel braccio Tocilizumab e l'82,7% nel braccio Adalimumab. Gravi eventi avversi, e infezioni gravi sono, anch'essi, risultati simili tra i gruppi (Tocilizumab: 11.7%, 3.1%; Adalimumab: 9.9%, 3.1%).

Lo studio ACT-RAY ha confrontato l'efficacia clinica di tocilizumab in monoterapia rispetto al tocilizumab in combinazione con metotrexato. ACT-RAY è un trial in doppio cieco di fase III eseguito per valutare l'efficacia e la safety dell'aggiunta di tocilizumab a metotrexato rispetto allo "switch" da metotrexato a tocilizumab. Sono stati arruolati pazienti adulti affetti da artrite reumatoide da moderata a grave, che non avevano risposto adeguatamente al metotrexato e che non avessero assunto in precedenza farmaci biologici per trattare la malattia; tali pazienti dovevano avere malattia attiva (DAS 28 > 4,4) nonostante il trattamento con metotrexato.

556 pazienti randomizzati a ricevere, tocilizumab (nel dosaggio di 8mg/kg ogni quattro settimane) con una dose stabile di metotrexato o una dose equivalente di placebo più tocilizumab. L'endpoint primario dello studio era quello di raggiungere una remissione DAS28 alla settimana 24. Gli endpoint secondari includevano altri obiettivi di efficacia (ACR 20/50/70/90), qualità di vita e progressione di danno strutturale (progressione radiografica tramite il punteggio Genant-Sharp). Il 92% dei pazienti arruolati ha completato lo studio

L'efficacia clinica di tocilizumab in monoterapia è risultata paragonabile a tocilizumab con metotrexato nei pazienti affetti da AR che non hanno risposto adeguatamente a metotrexato. La percentuale DAS28 è stata infatti del 34,8 % per tocilizumab più placebo e del 40,4 % per tocilizumab più metotrexato ( $p < 0,19$ ). Tocilizumab ha dimostrato una rapida azione che si mantiene nel tempo. Il 18,1% e il 15,2% dei pazienti, rispettivamente nei gruppi con terapia in combinazione e in monoterapia, ha ottenuto una remissione all'ottava settimana. Gli indici ACR20/50/70/90 sono stati 71,5% / 45,5% / 24,5 % / 5,8% per tocilizumab + metotrexato e 70,3% / 40,2% / 25,4 % / 5,1% per tocilizumab + placebo, e tali differenze non sono risultate significative. Nel caso di pazienti con bassa DAS28 si è ottenuta una differenza significativa (61,7 vs 51,4). Anche l'indice radiografico di Genant-Sharp, e quindi la progressione del danno strutturale, non è differente nei due gruppi (91% vs 87%).

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

Il profilo di sicurezza dei due trattamenti è risultato simile. Le percentuali di eventi avversi, eventi avversi seri e infezioni gravi registrate per 100 pazienti/anno, sono state di 491, 21 e 6 nel gruppo tocilizumab più metotrexato, e 467, 18 e 6 nel gruppo tocilizumab più placebo.

L'efficacia di tocilizumab nel trattamento dell'artrite reumatoide giovanile (AIG) attiva è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, versus placebo, della durata di 12 settimane. I pazienti, di età da 2 a 17 anni, inclusi nello studio dovevano aver avuto una durata complessiva di malattia di almeno 6 mesi e malattia attiva. 112 pazienti sono stati randomizzati a uno dei due gruppi di trattamento: 75 pazienti hanno ricevuto infusioni di tocilizumab ogni due settimane, (alla dose di 8 mg/kg per i pazienti di peso  $\geq 30$  kg o di 12 mg/kg per i pazienti di peso  $< 30$  kg), mentre 37 pazienti sono stati assegnati al trattamento con infusioni di placebo ogni due settimane. I pazienti che hanno conseguito una risposta ACR 70 per l'AIG hanno potuto ottenere la riduzione graduale dei corticosteroidi a partire dalla sesta settimana. Dopo 12 settimane, tutti i pazienti che ricevevano placebo sono stati trattati con tocilizumab in aperto con un dosaggio appropriato al peso corporeo.. La stessa opportunità è stata offerta a quelli che rispondevano a predefiniti criteri di NON risposta riassunti nei punti sottostanti:

- febbre  $>38^{\circ}\text{C}$  per almeno 3 giorni consecutivi;
- sierosite sintomatica;
- sindrome di attivazione macrofagica
- aggravamento in base a ACR30

E' stato permesso il trattamento concomitante con glucocorticoidi a partire dalla settimana 6. L'endpoint primario valutato era la risposta ACR 30 per l'AIG alla settimana 12 (percentuale di pazienti con un miglioramento di almeno il 30% nei criteri principali ACR per l'AIG) e assenza di febbre (non è stata registrata una temperatura corporea  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  nei 7 giorni precedenti). L'85% (64/75) dei pazienti trattati con tocilizumab e il 24% (9/37) dei pazienti trattati con placebo ha raggiunto questo endpoint.

Tali percentuali sono risultate significativamente molto diverse ( $p<0,0001$ ).

Alla settimana 52, l'80% dei pazienti ricevuti tocilizumab riportava almeno il 70% di miglioramento senza febbre, tra questi il 59% aveva il 90% di miglioramento; in più, il 48% non presentava artrite attiva nelle articolazioni, e il 52% aveva interrotto i corticosteroidi orali.

Nella fase a doppio cieco, 159 eventi avversi, tra cui 60 infezioni (2 serie), sono state riportate nel gruppo tocilizumab, vs 38, tra cui 15 infezioni, nel gruppo placebo. Nella valutazione dei risultati dei periodi double-blind e open-label combinati si sono anche registrati neutropenia e incrementi dei livelli di aminotransferasi

### **5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI**

E' stata confermata tramite lo studio ACT-RAY la validità di tocilizumab in monoterapia rispetto al tocilizumab in combinazione con metotrexato. Inoltre tramite lo studio ADACTA (TOCILIZUMAB MONOTHERAPY VERSUS ADALIMUMAB MONOTHERAPY FOR TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS) sono state acquisite



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

nuove importanti conferme sulla capacità di riduzione di segni e sintomi dell'artrite reumatoide del farmaco rispetto a altro farmaco biologico ADALIMUMAB.

### 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Il tocilizumab rappresenta un farmaco efficace nel trattamento dell'AR che agisce con meccanismo diverso rispetto agli anti TNF-alfa ed in base uno studio di confronto diretto vs uno degli anti TNF-alfa più diffusi (adalimumab) risulta essere più efficace nella riduzione di DAS28 e ACR20/50/70.

I costi del farmaco sono sovrapponibili a quelli dei farmaci attualmente in uso e con le stesse indicazioni, ma la somministrazione per via endovenosa determina un costo aggiuntivo per la somministrazione che deve essere effettuata presso la struttura sanitaria.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

FARMACO	COSTO/MG	DOSE	COSTO/SOMMINISTRAZIONE (PAZ 70 KG)	N° SOMMINISTR ANNO	COSTO ANNUO
Tocilizumab	€ 1,70	8 mg/kg	€ 952,805	13	€ 12.376,00
Infliximab	€ 4,43	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	€ 11,86 media 11,65 12,26	40 mg	€ 466,00 -474 media	26-52	€ 12.116,00 – 24.232
Abatacept	€ 1,293	750 mg	€ 1.012,50	13	€ 13.162,5
Rituximab	€ 4,35	1000 mg	€ 2.640,00	2-4	€ 5.280,00 - € 10.560
Certolizumab	€ 1,71	400 mg alle settimane 0,2 e 4, 200 mg ogni 2 sett	€ 341,5	30-26	€ 10.245 - € 8.879

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

*“esclusivamente in seconda linea nell'artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a grave in pazienti adulti che non abbiano risposto a precedente terapia con antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF)”*

### MOTIVAZIONI

La Commissione conferma l'inserimento con nota limitativa poiché, sebbene il costo del farmaco sia sovrapponibile a quelli dei farmaci biologici attualmente in uso per le stesse indicazioni, la via endovenosa determina un costo aggiuntivo dovuto al necessario accesso alla struttura del paziente per la somministrazione.



### 9. BIBLIOGRAFIA

1. 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;
2. Jasvinder A Singh et al -Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews - The Cochrane Library 2009, Issue 4;
3. Roactemra® Riassunto delle caratteristiche del prodotto;
4. EMA Assesment report for Tocilizumab;
5. 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;
6. 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.
7. 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;
8. 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;
9. 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;
10. 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;
11. NICE Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (rapid review of technology appraisal guidance 198) Febbraio 2012;
12. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA - Tocilizumab for rheumatoid arthritis (Review) - The Cochrane Library 2010, Issue 7;
13. Scottish Medicines Consortium (SMC) Tocilizumab, 20mg/ml concentrate for solution for injection(RoActemra) No. (593/09) Dicembre 2009;
14. 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;
15. 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.
16. de Benedetti. F. et al *NEJM* 2012 367:2385-95

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

17. Gabay C. et al NEJM 2013 382:1541-50

18. Dougados M. et al Ann Rheum Dis 2013 72 :43-50