

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: RoActemra (tocilizumab)

Indicazione: RoActemra è indicato per il trattamento dell'arterite a cellule giganti (ACG) in pazienti adulti

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	O
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	X
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<p>Commento: Attualmente non vi sono farmaci autorizzati che presentino l'indicazione specifica per l'ACG. Tuttavia, le linee guida EULAR e BSR e BHPR consigliano come prima linea terapeutica l'utilizzo in fase precoce di una terapia di induzione con glucocorticoidi ad alte dosi da mantenere per circa un mese e successivamente gradualmente ridurre, con una durata variabile di trattamento che può estendersi fino ad alcuni anni. I glucocorticoidi si sono mostrati efficaci nell'indurre la remissione clinica ma sono gravati da un alto grado di tossicità a lungo termine (osservata in oltre l'80% dei soggetti) e da un tasso di circa il 50% di recidive al momento della riduzione del dosaggio/sospensione dei glucocorticoidi. Al fine di ridurre il dosaggio della terapia steroidea, soprattutto in caso di recidive, le linee guida suggeriscono di prendere in considerazione l'aggiunta di un agente immunosoppressivo, quale il metotressato (MTX), che mostra un grado di efficacia variabile nel ridurre il rischio di recidive e l'esposizione ai corticosteroidi. Pertanto, tocilizumab si propone principalmente di rispondere alla necessità di mantenere la remissione clinica della patologia nell'ottica del risparmio degli steroidi e della loro conseguente tossicità. Il bisogno terapeutico di RoActemra (tocilizumab), in aggiunta ad una terapia steroidea a scalare, nel trattamento della ACG in pazienti adulti (sia pazienti con malattia di nuova insorgenza che recidivante) è ritenuto MODERATO.</p>		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di	X

	pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
<p>Commento: <i>In uno studio di superiorità di fase III randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo [WA28119 (GiACTA)] RoActemra più 26 settimane di terapia con prednisone a scalare è risultato superiore in modo statisticamente significativo al placebo più 26 settimane di prednisone a scalare alla settimana 52, soddisfacendo quindi l'endpoint primario (percentuale di pazienti che hanno conseguito una remissione sostenuta libera da steroidi alla settimana 52 di terapia con RoActemra più 26 settimane di terapia con prednisone a scalare rispetto a placebo più 26 settimane di prednisone a scalare). Ha inoltre mostrato un rischio di riacutizzazione significativamente inferiore e un utilizzo di una dose cumulativa di prednisone significativamente più bassa rispetto al placebo. Permangono, tuttavia, dei dubbi rispetto alla persistenza dell'effetto oltre l'anno di terapia e non risulta dimostrata l'efficacia del trattamento nell'indurre una remissione precoce della malattia (outcome ritenuto particolarmente rilevante in questo contesto). Pertanto il valore terapeutico aggiunto si profila come MODERATO.</i></p>		
QUALITA' DELLE PROVE (Vedi tabella GRADE allegata)		
ALTA		O
MODERATA		X
BASSA		O
MOLTO BASSA		O
<p>Commento: <i>L'efficacia e la sicurezza di tocilizumab nella ACG è stata valutata sulla base di uno studio randomizzato di fase III [WA28119 (GiACTA)] a cui viene applicato un downgrading in considerazione della mancata trasferibilità in quanto la popolazione risulta eterogenea rispetto alla fase di malattia e gli schemi di scalaggio dei cortisonici risultano non coerenti con la pratica clinica corrente. La qualità dell'evidenza è considerata pertanto MODERATA</i></p>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Riconoscimento dell'innovatività:		
<p>In considerazione di un bisogno terapeutico MODERATO, di un valore terapeutico aggiunto MODERATO, qualità delle prove MODERATA si ritiene che possa essere riconosciuto per l'indicazione in oggetto il requisito di innovatività condizionata.</p>		

Domanda: RoActemra + prednisone a scalare rispetto a placebo + prednisone a scalare nel trattamento dell'Arterite a cellule giganti (ACG)

Setting: Pazienti affetti da ACG di nuova diagnosi o recidivata (in associazione a terapia steroidea a scalare)

Bibliografia: EPAR/H/C/000955/II/0066 20 Luglio 2017; J.H. Stone et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis NEJM 377;4 nejm.org July 27, 2017

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	RoActemra + 26 settimane di prednisone a scalare	placebo + 26 o 52 settimane di prednisone a scalare	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Percentuale di pazienti in remissione sostenuta a 52 settimane (tocilizumab QW + 26 sett prednisone a scalare vs PLB + 26 sett di prednisone a scalare) (follow up: 52 settimane; valutato con: %) ^a												
1 ^b	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^c	non importante	nessuno	56/100 (56.0%) ^d	7/50 (14.0%)	difference 42 (18 a 66)	-- per 1.000 (da -- a --)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Percentuale di pazienti in remissione sostenuta a 52 settimane (tocilizumab Q2W+ 26 sett prednisone a scalare vs PLB + 26 sett di prednisone a scalare) (follow up: 52 settimane; valutato con: %) ^a												
1 ^b	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^c	non importante	nessuno	26/49 (53.1%) ^e	7/50 (14.0%)	difference 39.06 (12.46 a 65.66)	-- per 1.000 (da -- a --)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE

Explanations

a. Remissione sostenuta: assenza di riacutizzazioni e normalizzazione della PCR dalla settimana 12 fino alla settimana 52 di terapia con RoActemra + 26 settimane di prednisone a scalare

b. Studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo

c. La popolazione arruolata è eterogenea rispetto alla fase della malattia e gli schemi di scalaggio dei cortisonici risultano non coerenti con la pratica clinica corrente.

d. RoActemra 162 mg sc ogni settimana

e. RoActemra 162 mg sc a settimane alterne