



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/744824/2021  
EMA/H/C/000955

## RoActemra (τοκιλιζουμάμπη)

### Ανασκόπηση του RoActemra και αιτιολογικό έγκρισης στην ΕΕ

#### Τι είναι το RoActemra και σε ποιες περιπτώσεις χρησιμοποιείται;

Το RoActemra είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

- ενηλίκων με σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα η οποία επιδεινώνεται, όταν οι ασθενείς δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία με το φάρμακο μεθοτρεξάτη,
- ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα, στους οποίους οι προηγούμενες θεραπείες με τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARD), όπως η μεθοτρεξάτη ή φάρμακα γνωστά ως αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF), είχαν αποτύχει ή δεν είχαν γίνει καλά ανεκτές,
- παιδιών ηλικίας από 1 έτους με ενεργή συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, στα οποία άλλες θεραπείες (με αντιφλεγμονώδη φάρμακα που ονομάζονται ΜΣΑΦ και με κορτικοστεροειδή) δεν ήταν αρκετά αποτελεσματικές,
- παιδιών ηλικίας από 2 ετών με νεανική ιδιοπαθή πολυαρθρίτιδα, στα οποία η θεραπεία με μεθοτρεξάτη δεν ήταν αρκετά αποτελεσματική.

Το RoActemra χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη για τις εν λόγω παθήσεις, αλλά μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε ασθενείς στους οποίους η μεθοτρεξάτη αντενδείκνυται.

Το RoActemra χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία:

- ενηλίκων με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, μια νόσο στην οποία οι αρτηρίες, συνήθως της κεφαλής, διογκώνονται.
- ενηλίκων και παιδιών ηλικίας 2 ετών και άνω για τη θεραπεία του σοβαρού ή του απειλητικού για τη ζωή συνδρόμου απελευθέρωσης κυτοκινών (CRS, μια πάθηση που μπορεί να προκαλέσει ναυτία, έμετο, πόνο και υπόταση). Το CRS είναι μια ανεπιθύμητη ενέργεια ορισμένων αντικαρκινικών θεραπειών και το RoActemra χρησιμοποιείται για το CRS που προκαλείται από φάρμακα που είναι γνωστά ως φάρμακα που περιέχουν T-κύτταρα με «χιμαιρικούς υποδοχείς αντιγόνου (CAR)».

Το RoActemra μπορεί επίσης να χορηγηθεί σε ενήλικες με COVID-19, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με χορηγούμενα από το στόμα ή ενέσιμα κορτικοστεροειδή και χρειάζονται επιπλέον οξυγόνο ή μηχανική υποστήριξη της αναπνοής (αναπνοή με τη βοήθεια μηχανήματος).

Το RoActemra περιέχει τη δραστική ουσία τοκιλιζουμάμπη.



## **Πώς χρησιμοποιείται το RoActemra;**

Το RoActemra χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή. Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιούνται από γιατρό με πείρα στη διάγνωση και θεραπεία της αντίστοιχης πάθησης.

Το RoActemra διατίθεται σε μορφή διαλύματος για υποδόρια ένεση και σε μορφή πυκνού διαλύματος για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στάγδην) σε φλέβα. Ο τρόπος χορήγησης του RoActemra, η δόση και η συχνότητα χορήγησής του εξαρτώνται από την πάθηση για τη θεραπεία της οποίας χρησιμοποιείται. Στην περίπτωση της COVID-19 και του CRS, το RoActemra πρέπει να χορηγείται μόνο με έγχυση.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του RoActemra, συμβουλευθείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης ή επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **Πώς δρα το RoActemra;**

Η δραστική ουσία του RoActemra, η τοκιλιζουμάμπη, είναι μονοκλωνικό αντίσωμα, ένας τύπος πρωτεΐνης που έχει σχεδιαστεί έτσι ώστε να αναγνωρίζει και να προσκολλάται σε έναν συγκεκριμένο στόχο (αποκαλούμενο αντιγόνο) στον οργανισμό. Η τοκιλιζουμάμπη προσκολλάται σε έναν υποδοχέα μορίου νευροδιαβιβαστή ή «κυτοκίνη», που ονομάζεται ιντερλευκίνη-6. Ο νευροδιαβιβαστής αυτός συμμετέχει στην πρόκληση φλεγμονής και εντοπίζεται σε υψηλά επίπεδα σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, νεανική ιδιοπαθή πολυαρθρίτιδα, γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, CRS και COVID-19. Η τοκιλιζουμάμπη, προλαμβάνοντας την προσκόλληση της ιντερλευκίνης-6 στους υποδοχείς της, μειώνει τη φλεγμονή και τα άλλα συμπτώματα των εν λόγω νόσων.

## **Ποια είναι τα οφέλη του RoActemra σύμφωνα με τις μελέτες;**

### **Ρευματοειδής αρθρίτιδα**

Το RoActemra, χορηγούμενο με έγχυση, διερευνήθηκε σε μία κύρια μελέτη στην οποία μετείχαν 1.162 ασθενείς με σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα που δεν αντιμετωπίστηκε στο παρελθόν με μεθοτρεξάτη. Το RoActemra, χορηγούμενο ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο (εικονική θεραπεία) συν μεθοτρεξάτη. Ύστερα από έξι μήνες θεραπείας, το 45% των ασθενών που έλαβαν RoActemra σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (130 από τους 290) και το 39% των ασθενών που έλαβαν RoActemra ως μονοθεραπεία (113 από τους 292) παρουσίασαν ύφεση των συμπτωμάτων τους (δεν εμφάνισαν συμπτώματα της νόσου), σε σύγκριση με το 15% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο με μεθοτρεξάτη (43 από τους 287).

Για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ρευματοειδούς αρθρίτιδας στις περιπτώσεις που οι ασθενείς δεν ανταποκρίθηκαν στα άλλα φάρμακα, το RoActemra χορηγούμενο με έγχυση μελετήθηκε σε πέντε κύριες μελέτες στις οποίες μετείχαν συνολικά περισσότεροι από 4.000 ενήλικες. Σε τρεις από τις μελέτες αυτές, το RoActemra συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο σε περισσότερους από 3.000 ασθενείς συνολικά, ως συμπληρωματική αγωγή σε θεραπείες στις οποίες δεν είχε υπάρξει ανταπόκριση με συμβατικά φάρμακα για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς που πρόσθεσαν το RoActemra είχαν περίπου 4 φορές μεγαλύτερες πιθανότητες να ανταποκριθούν στη θεραπεία από τους ασθενείς που πρόσθεσαν το εικονικό φάρμακο. Σε μία από τις μελέτες, στην οποία μετείχαν 1.196 ασθενείς, αποδείχθηκε επίσης ότι ο συνδυασμός RoActemra και μεθοτρεξάτης επιβράδυνε τη βλάβη στις αρθρώσεις και βελτίωσε τη φυσική λειτουργία για περίοδο έως και 2 ετών, σε σύγκριση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και μεθοτρεξάτης. Στην τέταρτη μελέτη, στην οποία μετείχαν 498 ασθενείς που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε αναστολείς του TNF, οι ασθενείς που έλαβαν RoActemra με μεθοτρεξάτη είχαν περίπου εννέα φορές περισσότερες πιθανότητες να ανταποκριθούν στη θεραπεία

σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο με μεθοτρεξάτη. Η πέμπτη μελέτη, στην οποία μετείχαν 673 ασθενείς κατέδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν RoActemra ως μονοθεραπεία είχαν περισσότερες πιθανότητες ανταπόκρισης σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία. Περίπου 4.000 ασθενείς από τις πέντε αυτές μελέτες συνέχισαν να συμμετέχουν σε μελέτες που εξέταζαν τη μακροχρόνια επίδραση της θεραπείας με RoActemra και τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι η ανταπόκριση στο RoActemra διατηρείται για τουλάχιστον 2 χρόνια.

Το RoActemra χορηγούμενο με υποδόρια ένεση εξετάστηκε επίσης σε δύο μελέτες στις οποίες μετείχαν 1.918 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι δεν είχαν ανταποκριθεί ικανοποιητικά σε προηγούμενη θεραπεία με DMARD. Στην πρώτη μελέτη, το RoActemra αποδείχθηκε πιο αποτελεσματικό από το εικονικό φάρμακο στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας: ύστερα από έξι μήνες θεραπείας με το RoActemra, το 61% των ασθενών ανταποκρίθηκε στη θεραπεία σε σύγκριση με το 32% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στην άλλη μελέτη, στην οποία το RoActemra χορηγούμενο με υποδόρια ένεση συγκρίθηκε με το RoActemra χορηγούμενο με έγχυση, καταδείχθηκε ότι η υποδόρια ένεση δεν ήταν λιγότερο αποτελεσματική στην επίτευξη ανταπόκρισης ύστερα από έξι μήνες.

### **Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα**

Στη συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, το RoActemra χορηγούμενο με έγχυση συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο σε μία κύρια μελέτη στην οποία μετείχαν 112 παιδιά, στα οποία η θεραπεία με ΜΣΑΦ και κορτικοστεροειδή είχε αποτύχει. Στη μελέτη αυτή, το 85% (64 από τους 75) των ασθενών που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με RoActemra ανταποκρίθηκαν και δεν παρουσίασαν ξανά πυρετό ύστερα από διάστημα τριών μηνών, σε σύγκριση με το 24% (9 από τους 37) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Μια άλλη μελέτη στην οποία μετείχαν 51 παιδιά ηλικίας 1 έτους και άνω κατέδειξε ότι το RoActemra χορηγούμενο με υποδόρια ένεση είχε παρόμοια κατανομή στον οργανισμό και δράση στη νόσο με την κατανομή και δράση του RoActemra υπό μορφή έγχυσης, όπως είχε παρατηρηθεί στο παρελθόν.

### **Νεανική ιδιοπαθής πολυαρθρίτιδα**

Στη νεανική ιδιοπαθή πολυαρθρίτιδα, το RoActemra χορηγούμενο με έγχυση συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο σε μία κύρια μελέτη στην οποία μετείχαν 166 παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω που δεν μπορούσαν να λάβουν μεθοτρεξάτη ή στα οποία η θεραπεία με μεθοτρεξάτη είχε αποτύχει. Στους ασθενείς επιτράπηκε να συνεχίσουν τη θεραπεία μεθοτρεξάτης κατά τη διάρκεια της μελέτης. Ύστερα από 4 έως 6 μήνες θεραπείας, το 26% των ασθενών που έλαβαν RoActemra (21 από τους 82) παρουσίασε έξαρση των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε σύγκριση με το 48% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (39 από τους 81).

### **Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα**

Στη γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, το RoActemra χορηγούμενο με υποδόρια ένεση αποδείχθηκε πιο αποτελεσματικό συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε μία κύρια μελέτη στην οποία μετείχαν 251 ενήλικες. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν επίσης σε θεραπεία με κορτικοστεροειδές, η χορήγηση του οποίου διακόπηκε μετά από σταδιακή μείωση της δόσης σε διάστημα 6 ή 12 μηνών. Ένα έτος μετά την έναρξη της θεραπείας, το 56% των ασθενών που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με RoActemra μία φορά την εβδομάδα δεν εμφάνισε συμπτώματα σε σύγκριση με το 14% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

## **Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών (CRS)**

Το RoActemra χορηγούμενο με έγχυση θεωρήθηκε αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση του σοβαρού CRS με βάση την εξέταση δεδομένων από 66 ασθενείς που έπασχαν από τη συγκεκριμένη πάθηση αφού τους είχαν χορηγηθεί φάρμακα με κύτταρα T-CAR για τη θεραπεία του καρκίνου του αίματος. Ο βασικός δείκτης μέτρησης της αποτελεσματικότητας ήταν ο αριθμός των ασθενών των οποίων το CRS υποχώρησε εντός 14 ημερών από τη χορήγηση της πρώτης δόσης RoActemra και οι οποίοι χρειάστηκαν μόνο δύο δόσεις φαρμάκου και καμία πρόσθετη θεραπεία πέραν των κορτικοστεροειδών. Από τους 51 ασθενείς που έπασχαν από CRS μετά τη χορήγηση του φαρμάκου tisagenlecleucel με κύτταρα CAR-T, οι 39 ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με RoActemra (76,5 %), ενώ ανταποκρίθηκαν 8 από τους 15 ασθενείς (53,3 %) οι οποίοι έπασχαν από CRS μετά τη χορήγηση axicabtagene ciloleucel.

## **COVID-19**

Στη σοβαρή νόσο COVID-19, μια κύρια μελέτη κατέδειξε ότι η θεραπεία με RoActemra χορηγούμενου με έγχυση σε συνδυασμό με την καθιερωμένη θεραπεία μειώνει τον κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με την καθιερωμένη θεραπεία ως μονοθεραπεία. Συνολικά, το 31 % των ασθενών που έλαβαν RoActemra σε συνδυασμό με την καθιερωμένη θεραπεία (621 από τους 2.022) απεβίωσαν εντός 28 ημερών θεραπείας έναντι του 35 % των ασθενών που έλαβαν μόνο την καθιερωμένη θεραπεία (729 από τους 2.094). Επιπλέον, το 57 % των ασθενών (1.150 από τους 2.022) που έλαβαν RoActemra μπόρεσαν να πάρουν εξιτήριο από το νοσοκομείο εντός 28 ημερών σε σύγκριση με το 50 % των ασθενών (1.044 από τους 2.094) που έλαβαν μόνο την καθιερωμένη θεραπεία.

## **Ποιοι κίνδυνοι συνδέονται με το RoActemra;**

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, νεανική ιδιοπαθή πολυαρθρίτιδα, γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα ή σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών, οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του RoActemra (ενδέχεται να παρατηρηθούν σε έως και 1 στους 10 ασθενείς) είναι λοιμώξεις της άνω αναπνευστικής οδού (λοιμώξη της μύτης και του φάρυγγα), ρινοφαρυγγίτιδα (φλεγμονή του ρινοφάρυγγα), πονοκέφαλος, υπέρταση (υψηλή αρτηριακή πίεση) και μη φυσιολογικές ηπατικές εξετάσεις. Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σοβαρές λοιμώξεις, επιπλοκές εκκολπωματίτιδας (νόσος που προσβάλλει το έντερο) και αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αλλεργικές αντιδράσεις).

Στους ασθενείς με COVID-19, οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του RoActemra (ενδέχεται να παρατηρηθούν σε έως και 1 στους 10 ασθενείς) είναι υψηλά επίπεδα τρανσαμινασών στο αίμα (ένδειξη πιθανής ηπατικής δυσλειτουργίας), δυσκοιλιότητα και λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (λοιμώξεις των δομών που μεταφέρουν τα ούρα).

Το RoActemra δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργή λοίμωξη σοβαρής μορφής (πλην της COVID-19). Οι γιατροί πρέπει να παρακολουθούν προσεκτικά τους ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας για τυχόν σημεία λοίμωξης. Η συνταγογράφηση του RoActemra πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες ή μακροχρόνιες λοιμώξεις, ή νόσους που ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο λοίμωξης, όπως η εκκολπωματίτιδα ή ο διαβήτης.

Για τον πλήρη κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών και των περιορισμών συμβουλευθείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

## **Για ποιους λόγους εγκρίθηκε το RoActemra στην ΕΕ;**

Οι μελέτες καταδεικνύουν ότι το RoActemra είναι αποτελεσματικό στη μείωση των συμπτωμάτων αρκετών φλεγμονωδών παθήσεων. Όταν προστίθεται στην καθιερωμένη θεραπεία, είναι επίσης

αποτελεσματικό στη μείωση του κινδύνου θανάτου από την COVID-19 και του χρόνου παραμονής των ασθενών με COVID-19 στο νοσοκομείο. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων αποφάσισε ότι τα οφέλη του RoActemra υπερτερούν των διαπιστωθέντων κινδύνων που συνδέονται με αυτό και εισηγήθηκε την έγκριση του εν λόγω φαρμάκου στην ΕΕ.

## **Ποια μέτρα λαμβάνονται για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του RoActemra;**

Η παρασκευάστρια εταιρεία του RoActemra οφείλει να εφοδιάσει όλους τους γιατρούς που θα συνταγογραφούν το φάρμακο για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της συστηματικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, της νεανικής ιδιοπαθούς πολυαρθρίτιδας και της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας με εκπαιδευτικό υλικό που θα περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια και την ορθή χρήση του RoActemra. Στο υλικό αυτό θα περιλαμβάνεται επίσης κάρτα προειδοποίησης ασθενούς με βασικές πληροφορίες ασφάλειας για τους ασθενείς.

Στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και στο φύλλο οδηγιών χρήσης συμπεριλήφθηκαν επίσης συστάσεις και πληροφορίες για τις κατάλληλες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας και τους ασθενείς για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του RoActemra.

Όπως για όλα τα φάρμακα, τα δεδομένα για τη χρήση του RoActemra τελούν υπό συνεχή παρακολούθηση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται για το RoActemra αξιολογούνται προσεκτικά και λαμβάνονται όλα τα απαραίτητα μέτρα για την προστασία των ασθενών.

## **Λοιπές πληροφορίες για το RoActemra**

Το RoActemra έλαβε άδεια κυκλοφορίας, η οποία ισχύει σε ολόκληρη την ΕΕ, στις 16 Ιανουαρίου 2009.

Περισσότερες πληροφορίες για το RoActemra διατίθενται στον διαδικτυακό τόπο του Οργανισμού, στη διεύθυνση

[ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/RoActemra](http://ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/RoActemra).

Τελευταία ενημέρωση της ανασκόπησης: 12-2021.