

Tocilizumabe para o tratamento da  
artrite reumatoide – 1ª linha de  
tratamento com biológicos após falha a  
MMCDs sintéticos

Nº 128  
Março/2015



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2015 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília/DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

Home Page: [www.conitec.gov.br](http://www.conitec.gov.br)



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da



CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO .....	5
2.	INTRODUÇÃO .....	6
3.	A TECNOLOGIA .....	6
3.1	Descrição do Actemra® .....	7
3.2	Mecanismo de ação.....	8
3.3	Indicação de uso.....	8
4.	PERGUNTA.....	9
4.1	População .....	9
4.2	Desfecho.....	10
4.3	Comparadores .....	11
5.	BUSCA.....	12
6.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	14
7.	CONCLUSÃO .....	16
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC .....	16
9.	CONSULTA PÚBLICA .....	18
10.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	37
11.	DECISÃO.....	37
12.	REFERÊNCIAS.....	38



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Tocilizumabe (Actemra®)

**Indicação:** Primeira linha de agentes biológicos para o tratamento da artrite reumatóide.

**Demandante:** Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

**Contexto:** A artrite reumatóide é uma doença autoimune, inflamatória, com variável expressão clínica. Na artrite reumatóide ativa moderada a grave refratária ao tratamento anterior adequado, com pelo menos um medicamento modificador do curso da doença, o uso dos agentes biológicos pode trazer melhora clínica.

**Evidências científicas:** Não há evidência para a indicação do agente biológico que seja mais seguro e eficaz, em relação aos outros biológicos, e a indicação no SUS hoje está baseada na experiência de uso e perfil do paciente, conforme estabelece o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. O fabricante do tocilizumabe (Roche) solicitou a incorporação desse medicamento como primeira escolha no tratamento da artrite reumatoide moderada a grave, refratária aos medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos. Para tal, realizou uma revisão sistemática, evidenciando, segundo seus dados, que o tocilizumabe traria uma significativa economia para o Ministério da Saúde, sem haver redução na eficácia ou segurança.

**Avaliação econômica:** Foram observadas falhas na busca e principalmente na avaliação econômica apresentada. Não houve evidências que sustentassem a indicação do tocilizumabe como primeira escolha, pela falta de superioridade em relação à eficácia, segurança ou custos.

**Recomendação da CONITEC:** Na reunião do plenário realizada nos dias 7 e 8/05/2014, após discussão, os membros da CONITEC recomendaram a não incorporação do tocilizumabe na primeira linha de agentes biológicos para o tratamento da artrite reumatoide.

**Consulta Pública:** A consulta pública foi realizada entre os dias 24 de julho e dia 12 de agosto de 2014. Foram recebidas 23 contribuições durante a consulta pública. De forma geral, as contribuições não agregaram novas evidências que justifiquem a revisão da deliberação negativa inicial da CONITEC.

**Deliberação final:** Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 02 de outubro de 2014 deliberaram, por unanimidade, a incorporação de uso do tocilizumabe para o tratamento da artrite reumatóide – 1ª linha de tratamento com biológicos.



## 2. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, inflamatória, sistêmica e crônica, caracterizada por sinovite periférica e por diversas manifestações extra-articulares. No Brasil, um estudo de 2004 mostrou prevalência de 0,46%, representando quase um milhão de pessoas com essa doença, o que confirma o achado do estudo multicêntrico, realizado em 1993, que verificou uma prevalência de AR em adultos variando de 0,2%-1%, nas macrorregiões brasileiras, ocorrendo predominantemente em mulheres entre a quarta e sexta décadas de vida.

A AR é bastante variável quanto à apresentação clínica, à gravidade e ao prognóstico. Sua forma clínica mais comum é a poliartrite simétrica de pequenas e grandes articulações com caráter crônico e destrutivo, podendo levar a relevante limitação funcional, comprometendo a capacidade laboral e a qualidade de vida, resultando em significativo impacto pessoal e social, com elevados custos indiretos, segundo estimativas nacionais. O tratamento e o acompanhamento adequados de pacientes com AR devem seguir as práticas embasadas em evidências para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos (1). O Ministério da Saúde publicou em 2013 o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Artrite Reumatóide que se encontra disponível em [www.saude.gov.br/conitec](http://www.saude.gov.br/conitec).

## 3. A TECNOLOGIA

Medicamento: Actemra® (tocilizumabe).

Número e validade do registro: Reg. MS – 101000655

Válido até Janeiro/2019.



### 3.1 Descrição do Actemra®

O tocilizumabe faz parte do grupo dos novos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCDs biológicos), também conhecidos como agentes biológicos, por modificar a resposta biológica do organismo na artrite reumatoide (AR).

As informações a seguir foram retiradas da bula do produto:

Solução injetável concentrada para infusão intravenosa.

Caixas com 1 frasco-ampola, contendo 80 mg/4 ml ou 200 mg/10 ml de tocilizumabe.

Cada 1 ml de Actemra®, contém 20 mg de tocilizumabe.

Excipientes: Polissorbato 80, sacarose, fosfato de sódio dibásico dodecaidratado, fosfato de sódio monobásico diidratado e água para injeção.

A dose recomendada de tocilizumabe para pacientes adultos é de 8 mg/kg, administrada uma vez a cada quatro semanas, por infusão IV. O tocilizumabe pode ser usado isoladamente ou em combinação com metotrexato (MTX) ou outros MMCDs.

A dose calculada do medicamento deve ser diluída em 100 ml de solução de cloreto de sódio 0,9% (soro fisiológico), com técnica asséptica, por um profissional de saúde. Recomenda-se que a infusão IV do tocilizumabe ocorra em aproximadamente uma hora.

#### **Instruções especiais de administração**

Idosos: Não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos.

Insuficiência renal: Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática: A segurança e a eficácia do tocilizumabe não foram estudadas em pacientes com insuficiência hepática.



### 3.2 Mecanismo de ação

O tocilizumabe é um anticorpo humanizado que bloqueia a ação da interleucina 6 (IL-6), citocina com papel pivotal no desencadeamento e manutenção da inflamação crônica na AR.

### 3.3 Indicação de uso

As indicações de uso do tocilizumabe serão apresentadas de acordo com o demandante e de acordo com o Ministério da Saúde. Para o Ministério da Saúde, o tocilizumabe é considerado como medicamento de 2º linha de biológicos, conforme PCDT.

#### **Indicações de uso de acordo com o pedido de incorporação do demandante:**

Tocilizumabe está indicado para tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave quando tratamento anterior adequado com pelo menos um MMCD sintético não tenha trazido os benefícios esperados:

- Após falha de esquema combinado com MMCDs convencionais, incluindo, necessariamente, o MTX, utilizados nas doses e pelo tempo indicado em bula de cada agente específico.
- Após falha de agente anti-TNF, utilizado na dose e pelo tempo indicado em bula de cada agente específico.

#### **Indicações de uso de acordo com o PCDT do Ministério da Saúde de 2013:**

“...De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Reumatoide e baseado na experiência mundial, o tratamento com MMCD biológicos deve ser iniciado por biológico da classe dos anti-TNF alfa (certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte ou adalimumabe) (2-9). A escolha entre eles no momento da prescrição deve ser realizada considerando os diferentes perfis de toxicidade, eventos adversos ou contra-indicações.”



## 4. PERGUNTA

O Tocilizumabe (TCZ) é eficaz, seguro e apresenta evidências econômicas para incorporação no tratamento de primeira linha de biológicos pós-falha dos MMCDs sintéticos em pacientes com artrite reumatoide ativa moderada à grave?

Para esta questão, foi elaborada uma pergunta estruturada conforme a tabela 1.

<b>População</b>	<b>Pacientes com artrite reumatóide ativa moderada à grave pós-falha dos MMCDs sintéticos</b>
<b>Intervenção</b>	Tocilizumabe
<b>Comparação</b>	Outros biológicos
<b>Desfechos</b>	ACR 50 e ACR 70
<b>Tipos de estudos</b>	Para eventos adversos estudos de quaisquer tipos Para os demais desfechos incluídos primariamente revisões sistemáticas e ensaios clínicos complementares

Tabela 1 – Pergunta Estruturada

O demandante utilizou como base a pergunta estruturada acima, porém com algumas considerações importantes:

### 4.1 População

A população estudada, de acordo com o objetivo da revisão elaborada pelo demandante, foi de pacientes com AR sem o uso prévio de outro agente biológico, em monoterapia ou em associação com MMCDs sintéticos. A inclusão do termo refratários ao tratamento com MMCDs deveria fazer parte do objetivo, como descrito no título da revisão “após falha a MMCDs sintéticos”. Por este motivo o estudo AMBITION não deveria ser incluído na revisão elaborada pelo demandante, no qual foram incluídos pacientes sem falha de tratamento com o MTX.



## 4.2 Desfecho

- Taxas de respostas ACR (*American College of Rheumatology*): melhora na contagem de articulações dolorosas e edemaciadas e a melhora em pelo menos três dos cinco parâmetros a seguir:
  - Avaliação global da doença pelo paciente
  - Avaliação global da doença pelo médico
  - Avaliação da dor pelo paciente
  - Avaliação física por meio de questionário sobre incapacidade funcional (HAQ-DI)
  - Melhora em uma das duas provas inflamatórias de fase aguda (taxa de sedimentação eritrocitária (VHS) ou proteína-C reativa PCR)).

Os critérios ACR 20, ACR 50 e ACR 70 indicam melhora em 20%, 50% e 70% respectivamente, na contagem de articulações dolorosas e edemaciadas e em pelo menos três dos cinco parâmetros citados.

- Taxa de remissão de doença segundo o DAS28  $< 2,6$  (escore usado para avaliação da atividade de doença, considerando valor de provas de atividade inflamatória (VHS ou PCR), acometimento articular (edema e dor em 28 articulações avaliadas) e avaliação de atividade da doença de acordo com a percepção do paciente);
- Taxa de resposta considerada boa ou moderada segundo os critérios do European League Against Rheumatoid Arthritis (EULAR), ou seja, moderada resposta quando houvesse queda entre 0,6 e 1,2 pontos do DAS28 e boa resposta queda superior a 1,2 ponto, entre duas medidas consecutivas.

Na avaliação dos desfechos, algumas considerações serão pontuadas em relação ao estudo do demandante:



- ❖ O desfecho primário mais frequentemente observado foi o ACR 20 nas semanas 16 ou 24, tanto em estudos que avaliaram o tocilizumabe em monoterapia quanto em combinação. Considerou-se o ACR 20 como um desfecho ruim do ponto de vista clínico, representando uma melhora evolutiva muito pequena.
- ❖ O tempo de acompanhamento nos estudos é muito reduzido.
- ❖ No estudo CHARISMA, os pacientes (n = 101) foram randomizados para tocilizumabe (52) ou MTX + Placebo (49). Apesar destes serem os valores dos alocados nos grupos as porcentagens foram calculadas apenas nos que completaram o seguimento. No grupo do TCZ, dentre os 52 pacientes inicialmente alocados, apenas 44 terminaram o estudo. O percentual de pacientes que atingiram o ACR foi calculado com base nos 44 pacientes que terminaram o tratamento, desconsiderando os outros 8 (15,4%) que abandonaram o tratamento. Se recalcularmos o efeito sobre o ACR 50 corrigindo este dado, o valor de “p” passa a ser de 0,05146. Desta forma, ao contrário da conclusão inicial, o estudo mostra evidências negativas para ACR20, ACR50 E ACR70. Ainda em relação ao mesmo estudo, no que se refere ao resultado para o desfecho ACR50, o parecer do demandante afirma: “53% vs. 29%,  $p < 0,005$ ”. Além do erro tipográfico, pois o correto seria  $p < 0,05$  ocorre o mesmo problema que relatado no item anterior sendo o correto valor de  $p = 0,05204$ .

### 4.3 Comparadores

Não há dados suficientes sobre comparações diretas entre agentes biológicos que permitam definir a superioridade de um agente sobre o outro (3, 8, 10).

O tocilizumabe, a curto prazo, reduz a atividade de doença e melhora a capacidade funcional do doente, havendo, no entanto, aumento significativo nos níveis de colesterol e nos eventos adversos demonstrado nos estudos iniciais (11, 12). Em revisão sistemática com mais de 3.300 participantes de 8 ensaios clínicos randomizados, Singh e colaboradores (11) estimaram uma probabilidade 11 vezes



maior de os pacientes em uso de tocilizumabe na dose de 8 mg/kg atingirem remissão clínica do que os pacientes em uso de placebo, sem um poder suficientemente grande para conhecimento do perfil de segurança a longo prazo.

## 5. BUSCA

Para a criação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide foi utilizada a seguinte metodologia de busca e avaliação de literatura:

“Em 20/11/2012, foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane. Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos “*Arthritis,Rheumatoid/therapy*”[Majr:noexp] AND (“2002/11/24”[PDat]: “2012/11/20”[PDat] AND “*humans*”[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])), foram encontrados 93 artigos. Com os termos “*Arthritis, Juvenile Rheumatoid/therapy*”[Mesh] AND systematic[sb], a busca resultou em 71 artigos.

Na base de dados Embase, com os termos „*rheumatoid arthritis’/exp/mj* AND „*therapy’/exp/mj* AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [24-11-2002]/sd NOT [20-11-2012]/sd, foram encontrados 58 artigos.

Na base de dados Cochrane, utilizando-se os termos “*rheumatoid and arthritis:ti*” (com busca limitada ao título), a busca resultou em 67 artigos.

Desses 289 resultados foram selecionados revisões sistemáticas/metanálises e ensaios clínicos randomizados mais recentes, sendo excluídos os trabalhos duplicados, os relatos e séries de casos, os estudos de validação, os estudos-piloto, aqueles sobre outras doenças, os com desfechos laboratoriais, os com animais, os com terapias sem base fisiopatológica ou indisponíveis no Brasil, restando 135 referências. Com o objetivo de incluir referências sobre classificação e tratamento bem como sobre epidemiologia e custo-efetividade nacionais da doença também foram realizadas, na mesma data, buscas na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos ((*Arthritis, Rheumatoid*[MeSH Terms]) AND *criteria*[Title]) AND (*diagnostic*[Title] OR *classification*[Title]). Dessa busca, resultaram 223 artigos. Com os termos ((*Arthritis, Rheumatoid*[MeSH Terms]) AND *recommendations*[Title]) AND (*acr*[Title] OR



*ular[Title]*), foram encontrados 16 artigos, e com os termos *Brazil[All Fields] AND ("Arthritis, Rheumatoid"[MeSH Terms] OR "Arthritis, Rheumatoid"[All Fields])*, 324 artigos.

Desses 563 resultados foram excluídos os duplicados, os relatos e séries de casos, os estudos de validação, os estudos-piloto, aqueles sobre outras doenças, os com desfechos laboratoriais, os com animais, os com terapias sem base fisiopatológica ou indisponíveis no Brasil, os com mais de 10 anos (exceto estudos epidemiológicos), aqueles em idiomas que não inglês, português e espanhol, restando 34 referências. Também foi utilizada como referência na elaboração deste Protocolo a compilação UpToDate, versão 20.8.

Os critérios de busca adotados foram escolhidos com o objetivo de permitir acesso amplo e focado aos trabalhos de maior relevância, tendo em vista a expressiva quantidade de estudos publicados sobre o tema. Posteriormente à Consulta Pública, a busca adicional de estudos relevantes para o tema também foi realizada, sendo acrescentadas 13 referências bibliográficas.”

Na busca do demandante, foi realizada uma revisão da literatura e uma busca nas bases de dados EMBASE, LILACS e MEDLINE. A combinação destes termos forneceu o conjunto de referências que foram consideradas para análise. A busca foi restrita para artigos em humanos e com os seguintes tipos: estudos clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas. Foram revisados os artigos resultantes da análise, bem como as referências das diretrizes atuais. Não foi restrita a data de busca e também foram consultados livros-texto de reumatologia. A busca não foi restrita por idioma.

Foi considerado insuficiente a estratégia do demandante para o PUBMED:

- O termo ““tocilizumab” [Supplementary Concept] OR Actemra OR atlizumab” seria melhor que ““tocilizumab” [Supplementary Concept]) OR Actemra”;
- O termo “arthritis rheumatoid OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]” seria melhor que ““Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]”.



- O filtro de revisões sistemáticas não deveria ter sido aplicado. Isto levaria a recuperação de 599 referências, no dia 25/03/2014, em vez de 42 como apresentado.

## 6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

### - Modelo apresentado

O demandante apresentou uma análise de custo-minimização para avaliar a incorporação do tocilizumabe como 1ª linha de biológicos para artrite reumatoide no SUS. Foram comparados ao tocilizumabe, o etanercepte e o adalimumabe, ambos estão na 1ª linha de medicamentos biológicos.

Para isso, foi elaborado um modelo comparando o custo médio anual por paciente do tocilizumabe com o adalimumabe e o etanercepte. O modelo considerou o peso médio dos pacientes 67,19kg. A posologia utilizada no modelo foi a mesma descrita no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Artrite reumatoide publicado pelo Ministério da Saúde. Os preços utilizados na análise foram extraídos de compras feitas pelo Ministério da Saúde publicadas no Diário Oficial da União. A tabela abaixo apresenta um resumo dos dados utilizados no modelo:

	Apresentação	Preço (R\$/mg)	Dose média por aplicação	Número médio de aplicações no período ao ano
Tocilizumabe	frascos-ampola de 80 mg	R\$ 2,86	538 mg	13
Etanercepte	frascos-ampola de 25 / 50 mg	R\$ 9,86	50 mg	52
Adalimumabe	seringas preenchidas de 40 mg	R\$ 25,86	40 mg	26

A partir desses dados, foram estimados os custos médios anuais para cada tratamento, resultando em R\$ 20.002,75 para o tocilizumabe, R\$26.898,56 para o adalimumabe e de R\$ 25.625,60 para o etanercepte, o que resultaria em uma economia anual entre R\$ 5.622,85 e 6.895,81 por paciente.



### - Limitações do Modelo

O modelo exposto pelo demandante apresenta limitações que afetam bastante os resultados obtidos, de forma que a análise descrita acima não pode ser utilizada como base para esta decisão de incorporação no SUS.

Primeiramente, existem cinco medicamentos que são disponibilizados pelo SUS em 1ª linha de biológicos para artrite reumatoide: certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte e adalimumabe. O modelo de custo-minimização deveria, portanto, incluir todos estes medicamentos na análise, não apenas dois deles.

A forma utilizada para calcular o custo anual com os medicamentos partiu do princípio que existe fracionamento de doses do tocilizumabe, já que foi calculado partir do custo por mg do medicamento e do peso médio de cada paciente. Porém, na prática, não existiria fracionamento de doses e um paciente de 67,19kg utilizaria a mesma dose de um paciente de 70kg.

Embora os preços dos medicamentos tenham sido calculados a partir de compras feitas pelo Ministério da Saúde, após a solicitação do demandante foram efetuadas compras que apresentam preços diferentes do que os expostos na análise feita pelo demandante.

A fim de reavaliar os custos dos tratamentos de 1ª linha de biológicos para artrite reumatoide, foram calculados os custos anuais por paciente de cada medicamento, considerando a posologia descrita na PCDT de artrite reumatoide e o último preço praticado pelo Ministério da Saúde.

De acordo com o decreto nº 8271 de 26/06/2014 alguns medicamentos passaram a serem isentos dos impostos PIS/PASEP e COFINS. Esta lista continha medicamentos utilizados nesta análise, entre eles: golimumabe, certolizumabe pegol e tocilizumabe. Desse modo, foram recalculados os preços destes três medicamentos considerando o último preço pago pelo Ministério da Saúde descontando os impostos



PIS/COFINS. A tabela abaixo apresenta os custos de tratamento depois do ajuste dos preços:

<b>Tratamento</b>	<b>Preço (R\$)</b>	<b>Apresentação</b>	<b>Custo 1º Ano (R\$)</b>	<b>Custo anos seguintes (R\$)</b>
Certolizumabe Pegol	540,03	Seringa 200mg/ml	15.120,84	12.960,72
Golimumabe	1.477,78	Seringa 50mg	17.733,36	17.733,36
Infliximabe	939,14	Pó liofilo 100 mg	22.539,36	16.904,52
Etanercepte	423,80	Pó liofilo 50mg	22.037,60	22.037,60
Adalimumabe	879,38	Seringa preenchida 40mg	21.105,12	21.105,12
Tocilizumabe	229,00	Solução injetável 20mg/ml (4ml)	19.236,00	19.236,00

Observa-se que, após o ajuste dos preços, o tratamento com o tocilizumabe é mais barato que o tratamento com infliximabe, etanercepte e adalimumabe, porém, mais caro do que o certolizumabe pegol e o golimumabe.

## **7. CONCLUSÃO**

A informação sobre a segurança da tecnologia ser, pelo menos, equivalente a dos medicamentos atualmente utilizados é questionável, por não apresentar informações de longo prazo. A informação sobre a eficácia da tecnologia ser, pelo menos, equivalente a dos medicamentos atualmente utilizados, é questionável, pela falta de comparações pareadas. Há problemas no modelo de impacto orçamentário apresentado à CONITEC, pois os custos foram subestimados. Ademais, não há evidências sobre a superioridade de um biológico em relação a outro biológico.

## **8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC**

O tema foi apreciado em reunião da CONITEC realizada nos dias 7 e 8/5/2014 e, inicialmente, foram apresentadas informações de que a artrite reumatoide é uma doença autoimune, inflamatória, sistêmica e crônica, caracterizada por sinovite



periférica e por diversas manifestações extra-articulares. A prevalência da doença no Brasil é de cerca de 0,2%-1% em mulheres 40-60 anos, possuindo grande impacto na qualidade de vida dos pacientes.

Existe PCDT para tratamento da doença, publicado em 2013 pelo Ministério da Saúde, no qual o tratamento preconizado é naproxeno / metotrexato (MTX). Na falha, leflunomida, cloroquina, sulfassalazina e, após 6 meses, MMCD biológico anti-TNF alfa (certolizumabe, golimumabe, infliximabe, etanercepte ou adalimumabe). Nessa condição, abatacepte, tocilizumabe ou rituximabe serão indicados nas contra-indicações ou falha com anti-TNF alfa após 6 meses.

Algumas questões foram levantadas/discutidas pelos membros do plenário, entre elas:

- Não há dados suficientes que permitam definir a superioridade de um agente biológico sobre o outro, ou seja, não há evidências sobre a superioridade de um biológico em relação a outro biológico.
- Em relação ao impacto orçamentário, o demandante informou que a incorporação do medicamento acarretaria uma economia da ordem de R\$ 263 milhões acumulados em 5 anos, entretanto, há problemas no modelo de impacto apresentado à CONITEC, tendo sido subestimados os custos.
- Foi realizada pela Secretaria-Executiva da CONITEC uma nova busca pelas evidências, utilizando um desfecho diferente daquele apresentado pelo demandante. O demandante utilizou um ACR (American College of Rheumatology) de 20 e foram levantadas novas informações, considerando um ACR 50 e ACR 70, que significa uma redução de 50% ou 70% das articulações inflamadas. Trata-se de um desfecho subjetivo, centrado no paciente. Além da utilização do ACR 20, alguns estudos incluíram pacientes sem falha de tratamento com o MTX. O tempo de acompanhamento nos estudos foi muito reduzido.
- Há a necessidade dos custos serem reavaliados, e, no momento, o tocilizumabe não apresenta custos inferiores a todos os demais biológicos;
- Não há evidências para adoção do tocilizumabe como escolha única de primeira linha pós falha a MTX.



- O medicamento proposto já está incorporado juntamente com outros biológicos para o tratamento da AR e não há superioridade entre eles.
- O tratamento farmacológico é uma parte do tratamento e a AR requer um tratamento multidisciplinar.

Assim, como não há evidências para adoção do tocilizumabe como escolha única de primeira linha após falha a MTX, conforme apresentado, os membros da CONITEC presentes deliberaram, por unanimidade, após discussão, pela não incorporação do tocilizumabe para o tratamento de artrite reumatoide (AR) na 1ª linha de tratamento com biológicos, após falha a MMCDs sintéticos. A matéria seguirá para consulta pública.

## **9. CONSULTA PÚBLICA**

A consulta pública foi realizada entre os dias 24 de julho e dia 12 de agosto de 2014. Foram recebidas 23 contribuições durante a consulta pública. Dentre as contribuições enviadas (Gráfico 1), 11 se referiram a contribuições de profissionais de saúde, 3 de associação de pacientes, 2 de associação médicas, 2 instituições de saúde, 2 de empresa fabricante da tecnologia avaliada e 1 de outra empresa.

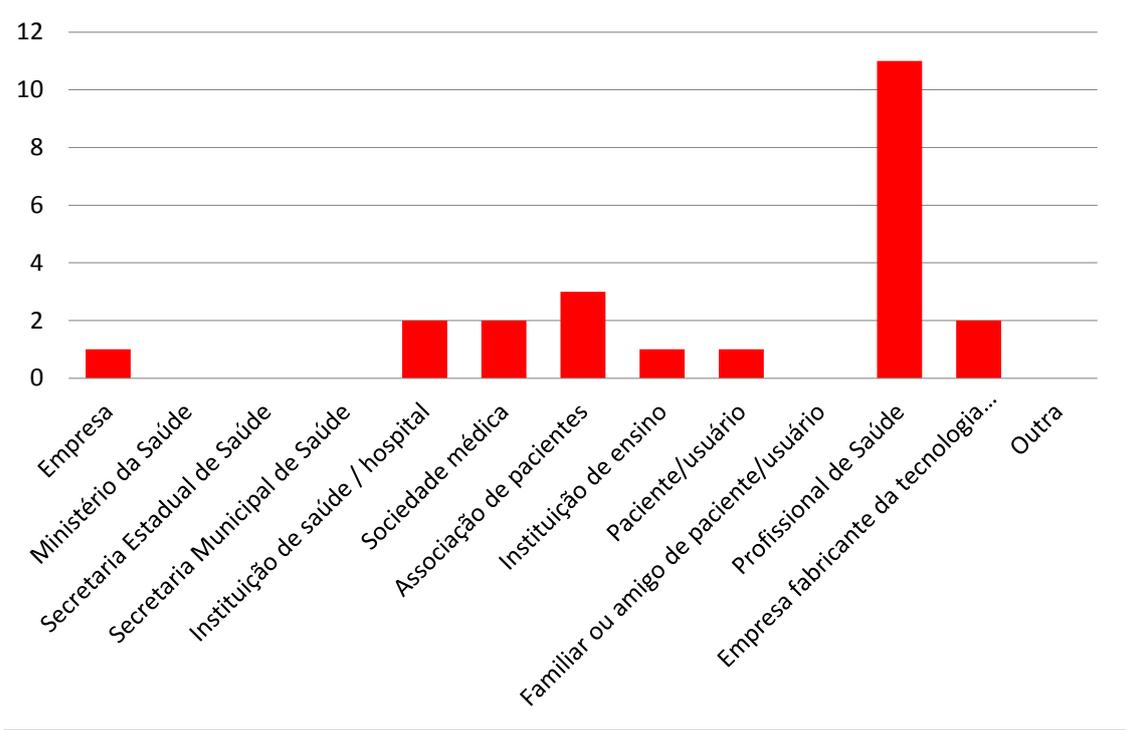


GRÁFICO 1 - Número de contribuições recebidas por cada tipo de contribuinte.

Descrição das contribuições recebidas:



Data e tipo de Instituição	Excerto da Contribuição	Análise da contribuição	Referência
27/07/2014 Profissional de Saúde	“No entanto, alguns ainda não respondem ao tratamento biológico eleito como primeira opção e, portanto, a incorporação de novos tratamentos pode garantir o direito à saúde de pacientes mais resistentes à terapêutica escolhida.”	O PCDT do Ministério da Saúde vigente para esta doença já prevê que aqueles pacientes que não respondem à primeira opção de biológico (certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte ou adalimumabe), poderão utilizar (abatacepte, tocilizumabe ou rituximabe). Desta forma, os 8 medicamentos citados acima já estão disponíveis no SUS.	Não foi apresentada bibliografia acerca dessa afirmação.
28/07/2014 Profissional de Saúde	“... rapidez de resposta clínica...”.	Não foi quantificada a “rapidez”, nem se esta seria clinicamente relevante.	Não foi apresentada bibliografia acerca dessa afirmação.
29/07/2014 Profissional de Saúde	“... pacientes em situações de mais risco para tuberculose...”.	Cuidados inerentes aos pacientes com infecção tuberculosa latente são tomados com <b>todos</b> os agentes biológicos, quer anti-TNF, quer não anti-TNF (tocilizumabe).	Não foi apresentada bibliografia acerca dessa afirmação.
	“... Tocilizumab é especialmente indicado para pacientes com perfil mais sistêmico”.	Tocilizumab é apenas um dos esquemas para esse perfil dos pacientes, não se mostrando superior, por exemplo, à associação de anti-TNF e MTX.	Não foi apresentada bibliografia acerca dessa afirmação.
04/08/2014 Profissional de Saúde	“... opção em paciente que apresentam impossibilidade do uso concomitante de metotrexato e primeira escolha no paciente com artrite reumatoide forma sistêmica...”.	“... O uso de drogas biológicas como <b>primeira linha</b> para o tratamento da AR não está indicado no Brasil...”(SBR).	Não foi apresentada bibliografia acerca dessa afirmação.
05/08/2014 Profissional de Saúde	“Os consensos atuais já o incluem como primeira linha de tratamento...”.	“... O uso de drogas biológicas como <b>primeira linha</b> para o tratamento da AR não está indicado no Brasil...”(SBR).	Não foi apresentada bibliografia acerca dessa afirmação.
05/08/2014 Profissional de Saúde	“... Há pacientes que não respondem ao bloqueio do TNF alfa e sim ao bloqueio da Interleucina-6...”.	O PCDT do Ministério da Saúde vigente para esta doença já prevê que aqueles pacientes que não respondem à primeira opção de biológico (certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte ou adalimumabe), poderão utilizar (abatacepte, tocilizumabe ou rituximabe). Desta forma, os 8 medicamentos citados acima já estão disponíveis no SUS.	Não foi apresentada bibliografia acerca dessa afirmação.



05/08/2014 Sociedade médica	<p>“... As drogas anti-TNF são a primeira opção dentre os biológicos <b>após a falha</b> aos esquemas com DMCD sintéticos no Brasil”.</p> <p>Texto extraído do anexo apresentado pela sociedade médica em questão.</p> <p>OBS: <b>EULAR</b> é a <i>European League Against Rheumatism</i>.</p>	<p>Conforme já esclarecido, O PCDT do Ministério da Saúde vigente para esta doença já prevê os anti-TNF como primeira opção dentre os biológicos <b>após a falha</b> aos esquemas com DMCD sintéticos.</p> <p>Aqueles pacientes que não responderem à primeira opção de biológico anti-TNF (certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte ou adalimumabe), poderão utilizar um dos seguintes medicamentos: abatacepte, tocilizumabe ou rituximabe. Desta forma, os 8 medicamentos citados acima já estão disponíveis no SUS.</p>	<p>Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. <b>EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs</b>. Ann Rheum Dis 2010;69(6):964-75</p> <p>Titton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, et al. <b>Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results</b>. Rev Bras Reumatol 2011;51(2):152-60.</p>
	<p>“... outras drogas como <b>abatacepte e tocilizumabe</b> podem ser prescritas <b>a critério do médico assistente</b> após a falha à DMCD, tendo em vista a publicação de ensaios clínicos randomizados que embasam esta indicação...”.</p> <p>Texto extraído do anexo apresentado pela sociedade médica em questão.</p>	<p>Ver explicação acima.</p>	<p>Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. <b>Adverse effects of Biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview</b>. Cochrane Database Syst Rev;2:CD008794.</p> <p>Maxwell L J and Singh JA. <b>Abatacept for rheumatoid arthritis: Cochrane systematic review</b>. J Rheumatol 37(2): 234-45.</p>
	<p>“... Em situações excepcionais, a DMCD biológica pode ser indicada <b>após a falha</b> ao primeiro esquema de DMCD naqueles pacientes com fatores de <b>mau prognóstico</b>, incluindo doença com atividade muito intensa, elevado número de articulações dolorosas ou inflamadas, FR e/ou anti-CCP em altos títulos e ocorrência precoce de erosões radiográficas...”.</p> <p>Texto extraído do anexo apresentado pela sociedade médica em questão.</p>	<p>Ver o PCDT vigente de Artrite Reumatoide do Ministério da Saúde.</p> <p><a href="http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/13/Retifica----o-Portaria-710-de-2013-atual.pdf">http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/13/Retifica----o-Portaria-710-de-2013-atual.pdf</a></p>	<p>Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. <b>EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs</b>. Ann Rheum Dis 2010;69(6):964-75</p>
	<p>“... O uso de drogas biológicas como <b>primeira linha</b> para o tratamento da AR não está indicado no Brasil, pois não há evidências da custo-efetividade dessa indicação em nosso país.”</p> <p>Texto extraído do anexo apresentado pela sociedade médica em questão.</p>	<p>-</p>	<p>Não foi apresentada bibliografia acerca dessa afirmação.</p>



06/08/2014 Instituição de saúde / hospital	“... O uso de anti-TNF como primeira opção no tratamento da Artrite segue uma tradição histórica mas não necessariamente o curso de eventos imunopatológicos que ocorrem na doença...”.	Relação causal baseada única e exclusivamente em dados fisiopatológicos, o que não considera ensaios clínicos.	Não foi apresentada bibliografia acerca dessa afirmação.
06/08/2014 Instituição de saúde / hospital	“... um evento histórico que não se correlaciona com a imunopatologia da inflamação na membrana sinovial...”.	Ver linha acima	Não foi apresentada bibliografia acerca dessa afirmação.
07/08/2014 Profissional de Saúde	“ <i>Tumour necrosis factor inhibitors (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, biosimilars), abatacept, tocilizumab and, under certain circumstances, rituximab are essentially considered to have similar efficacy and safety</i> ”.	Apresentou revisão das recomendações escritas pela <i>European League Against Rheumatism</i> (EULAR), publicada em 2013.	Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. <b>EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update.</b> Ann Rheum Dis. 2014 Mar;73(3):492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
	Trabalhos essencialmente de eficácia e segurança, não sendo, pois, em nenhum momento, comparadas diferentes terapêuticas.	Trabalho sobre <b>eficácia e segurança</b> . Onde uma coorte de 27 pacientes, em um único centro, todos no grupo intervenção.	Addimanda O, Possemato N, Macchioni P, Salvarani C. <b>Efficacy and safety of tocilizumab in refractory rheumatoid arthritis: a real life cohort from a single centre.</b> Clin Exp Rheumatol. 2014 Jul-Aug;32(4):460-4. Epub 2014 Jun 23.
		Trabalho de <b>vigilância</b> de efeitos adversos em pacientes japoneses.	Koike T, Harigai M, et al. <b>Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan.</b> J Rheumatol. 2014 Jan;41(1):15-23. doi: 10.3899/jrheum.130466. Epub 2013 Nov
07/08/2014 Associação de pacientes	“... aumentar as chances de melhora do paciente...”. “... saúde não é mercadoria...”.	O medicamento tocilizumabe já está incorporado e disponível no SUS para a Artrite Reumatoide conforme PCDT do Ministério da Saúde	Não foi apresentada bibliografia acerca dessa afirmação.
08/08/2014 Profissional de Saúde	“... Inclusão da medicação Tocilizumabe como terapia de primeira escolha...”.	Não foi apresentada justificativa	Não foi apresentada bibliografia acerca dessa afirmação.



08/08/2014 Associação de pacientes	“Associação vem a solicitar a inclusão do tocilizumabe este medicamento e importante para o tratamento da artrite reumatoide...”.	O medicamento tocilizumabe já está incorporado e disponível no SUS para a Artrite Reumatoide conforme PCDT do Ministério da Saúde	Não foi apresentada bibliografia acerca dessa afirmação.
08/08/2014 Sociedade médica	“... biológico que deve ser usado em pacientes portadores de artrite reumatoide refratários ao DMARD sintéticos com resposta terapêutica eficaz e sustentada podendo ser usado como monodroga e como medicamento de 1ª linha pós falha terapêutica ao MTX...”.	Não foi apresentada justificativa para tal. Ver o PCDT vigente de Artrite Reumatoide do Ministério da Saúde.  <a href="http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/13/Retifica----o-Portaria-710-de-2013-atual.pdf">http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/13/Retifica----o-Portaria-710-de-2013-atual.pdf</a>	Não foi apresentada bibliografia acerca dessa afirmação.
11/08/2014 Paciente/usuário	“... possibilitem a outros pacientes o tratamento com tocilizumabe, pois já fazem 7 aplicações e meu médico disse que abaixou meu reumatismo...”.	Conforme já esclarecido, O PCDT do Ministério da Saúde vigente para esta doença já prevê o uso do tocilizumabe para aqueles pacientes que não responderem à primeira opção de biológico anti-TNF (certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte ou adalimumabe). Estes pacientes poderão utilizar em caso de falha um dos seguintes medicamentos: abatacepte, tocilizumabe ou rituximabe. Desta forma, os 8 medicamentos citados acima já estão disponíveis no SUS.	Não foi apresentada bibliografia acerca dessa afirmação.
11/08/2014 Profissional de Saúde	“Estudos tem demonstrado que o Tocilizumabe pode ser usado como tratamento de primeira linha na artrite reumatóide, antes da falha de outros imunobiológicos.”	Não foi apresentada bibliografia acerca dessa afirmação.	Não foi apresentada bibliografia acerca dessa afirmação.
12/08/2014 Instituição de ensino	“... com eficácia demonstrada por diversos estudos de fase III (AMBITION, SAMURAI, SATORI, TOWARD, entre outros) tanto em terapia combinada com metotrexate, azatioprina, quanto em monoterapia. Os estudos demonstraram também que além de eficaz naqueles pacientes com falha a anti-TNF alfa o TCZ também é eficaz como terapia após falha do uso de DMARDs.”	Cita como bibliografia estudos de eficácia e de segurança. Não há estudos comparativos com outros biológicos.	AMBITION SAMURAI SATORI TOWARD
12/08/2014 Associação de pacientes	“Tocilizumabe é eficaz e seguro no tratamento da artrite reumatoide moderada e grave em pacientes que não respondem à terapia com medicamentos modificadores do curso da doença?”	Não foi apresentada bibliografia acerca dessa afirmação.	Não foi apresentada bibliografia acerca dessa afirmação.



12/08/2014 Profissional de Saúde	“Tocilizumabe é um medicamento cujos estudos têm mais de 10 anos de seguimento, mostrando segurança e benefício sustentados em longo prazo. Torna-se importante sua inclusão como tratamento de primeira linha, uma vez que apresenta menor risco de reativação da tuberculose em comparação aos atuais agentes de primeira linha, que são os agentes anti-TNF.”	Cita apenas segurança, não havendo evidências em relação à comparação com outros biológicos. O PCDT do Ministério da Saúde vigente para esta doença prevê os anti-TNF (certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte ou adalimumabe) como primeira opção dentre os biológicos <b>após a falha</b> aos esquemas com DMCD sintéticos. Conforme estabelecido no PCDT, para os casos de contraindicação absoluta a todos os anti-TNF, recomenda-se a utilização de abatacepte ou tocilizumabe. O uso do rituximabe como primeiro MMCD biológico deve ser reservado somente aos indivíduos com contraindicação absoluta a todos os anti-TNF (e, também, ao abatacepte e tocilizumabe), situação em que deve ser prescrito associado a MMCD sintético, preferencialmente o metotrexato.	Não foi apresentada bibliografia acerca dessa afirmação.
12/08/2014 Empresa	“... que não há vantagens na incorporação do medicamento tocilizumabe como primeira linha no tratamento da Artrite e reumatoide, considerando as atuais opções já disponibilizadas no Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.”	<b>Contra</b> a incorporação.	Apresentou série de artigos no anexo da consulta pública.
12/08/2014 Empresa fabricante da  PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS	A empresa apresentou contribuições que serão descritas a seguir	A <b>favor</b> da incorporação	Apresentou série de artigos no anexo da contribuição.



Segue resposta aos itens encaminhados pela empresa PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A. com destaque em cinza para comentários da empresa e em itálicos para trechos do relatório da CONITEC:

1. A inclusão do tocilizumabe como possibilidade terapêutica após a falha a MMCDs sintéticos, possibilitaria a abordagem terapêutica direcionada à inibição da IL-6, nos pacientes cujo quadro clínico indica para o médico, a maior participação desta citocina (como presença de manifestações sistêmicas de fadiga, febre, anemia).

Análise da contribuição: Não há dados na literatura que suportem esta conclusão. Não temos com avaliar se é verdadeira ou falsa baseada em dados, logo a mudança do protocolo não pode ser baseada nisto.

2. *“A população estudada, de acordo com o objetivo da revisão elaborada pelo demandante, foi de pacientes com AR sem o uso prévio de outro agente biológico, em monoterapia ou em associação com MMCDs sintéticos. A inclusão do termo refratários ao tratamento com MMCDs deveria fazer parte do objetivo, como descrito no título da revisão “após falha a MMCDs sintéticos”.*

Foram avaliados os estudos randomizados que utilizaram a dose aprovada de 8 mg/kg de tocilizumabe, em monoterapia ou combinando ao metotrexato ou a outros MMCDs sintéticos, em pacientes com artrite reumatoide sem o uso prévio de outro agente biológico. Os estudos avaliados na revisão encaminhada incluíram população com resposta inadequada ao metotrexato (MTX) ou a outros MMCDs sintéticos. A exceção foi o estudo AMBITION<sup>10</sup> (resposta seguinte, ao questionamento número 2) que incluiu população sem falha prévia ao MTX.

Análise da contribuição: Sem comentários adicionais, permanece a crítica.



3. *O estudo AMBITION não deveria ser incluído na revisão elaborada pelo demandante, no qual foram incluídos pacientes sem falha de tratamento com o MTX.*

O estudo AMBITION<sup>9</sup> incluiu pacientes que poderiam ter recebido MTX, mas que deveriam ter descontinuado este medicamento por um período maior que do que seis meses anteriores à randomização e a descontinuação não poderia ter ocorrido por motivos de falha terapêutica.

O motivo da inclusão do AMBITION na análise é que o tipo de desenho deste estudo fez parte do desenvolvimento clínico de todos os agentes biológicos na AR<sup>11</sup> (estudos ERA e TEMPO (etanercepte); estudo PREMIER (adalimumabe); estudos Go-BEFORE e GO-AFTER (golimumabe), estudo FAST-4-WARD (certolizumabe)). O estudo AMBITION foi o único a demonstrar a superioridade de um agente biológico frente ao MTX. Embora o MTX seja a droga âncora no tratamento da doença (com base na sua eficácia, segurança, e capacidade de aumentar a eficácia da maioria dos biológicos), cerca de 10-30% dos pacientes com AR são intolerantes ao MTX, havendo nestes casos, pacientes nos quais é contraindicado. Para estes pacientes contraindicados aos MMCDs sintéticos e que necessitam de um biológico, a monoterapia com um agente biológico pode ser necessária.

Baseado nos fatos acima, a inclusão deste estudo oferece informações importantes, sendo considerada a não-interferência nos resultados dos demais estudos, que usaram a população com falha a MMCDs sintéticos, ou suas conclusões.

Análise da contribuição: Este não foi o uso proposto, logo o estudo não deveria ter sido incluído. Permanece a crítica.

4. *“O desfecho primário mais frequentemente observado foi o ACR 20 nas semanas 16 ou 24, tanto em estudos que avaliaram o tocilizumabe em monoterapia quanto em combinação. Considerou-se o ACR 20 como um*



*desfecho ruim do ponto de vista clínico, representando uma melhora evolutiva muito pequena.”*

O critério ACR 20 é o utilizado por órgãos regulatórios para a aprovação dos medicamentos biológicos, sendo o *endpoint* primário utilizado nos estudos pivotais destes medicamentos na AR. Os medicamentos biológicos da classe dos anti-TNFs (única classe aprovada pela CONITEC para uso como terapia biológica após falha a MMCDs sintéticos até o momento), também utilizaram o ACR20 como *endpoint* primário.

Além disso, foram descritos outros desfechos na revisão, como taxa de remissão da doença, DAS 28, respostas ACR 50 e ACR 70, resposta EULAR. As Tabelas 4 e 5 da revisão sistemática descrevem estes desfechos.

Análise da contribuição: Os resultados com ACR 50% são bem menos expressivos. Permanece a crítica, ACR 20 não é um desfecho adequado.

##### 5. *“O tempo de acompanhamento nos estudos é muito reduzido.”*

Foram incluídos na revisão apresentada, os estudos *core*, com seus devidos tempos de avaliação de *endpoints* primários (geralmente 24 semanas – em linha com os estudos de medicamentos biológicos em AR- com tempo maior de estudo nos que tiveram dados de inibição radiológica – 2 anos).

Portanto, o tempo de seguimento dos estudos apresentados é o usual da literatura, e é inclusive o mesmo (ou em alguns casos superior) ao dos medicamentos da classe anti-TNF.

Os pacientes incluídos no programa de desenvolvimento global Fase 3 de tocilizumabe continuam a ser seguidos num programa de extensão de longo prazo, com uma análise cumulativa publicada de até 4,6 anos de exposição, cuja análise mostrou um perfil de segurança consistente às observações prévias, sem novos achados de segurança, além de uma eficácia mantida a longo prazo<sup>11</sup>.



Análise da contribuição: Concordamos que o tempo curto de acompanhamento é o habitual da literatura e não ocorre apenas nos ensaios com tocilizumabe, mas a limitada disponibilidade de dados de efetividade e segurança em longo prazo reduz a confiança no efeito do medicamento.

6. *“ No estudo CHARISMA, os pacientes (n = 101) foram randomizados para tocilizumabe ou MTX + Placebo. Apesar destes serem os valores dos alocados nos grupos as porcentagens foram calculadas apenas nos que completaram o seguimento. No grupo do TCZ, dentre os 52 pacientes inicialmente alocados, apenas 44 terminaram o estudo. O percentual de pacientes que atingiram o ACR foi calculado com base nos 44 pacientes que terminaram o tratamento, desconsiderando os outros 8 (15,4%) que abandonaram o tratamento. Se recalcularmos o efeito sobre o ACR 50 corrigindo este dado, o valor de “p” passa a ser de 0,05146. Desta forma, ao contrário da conclusão inicial, o estudo mostra evidências negativas para ACR20, ACR50 E ACR70. Ainda em relação ao mesmo estudo, no que se refere ao resultado para o desfecho ACR50, o parecer do demandante afirma: “53% vs. 29%,  $p < 0,005$ ”. Além do erro tipográfico, pois o correto seria  $p < 0,05$  ocorre o mesmo problema que relatado no item anterior sendo o correto valor de  $p = 0,05204$ ”*

O estudo calculou o valor de p e o reportou como  $< 0,05$  (figura abaixo). Qualquer outro cálculo feito fora do contexto do estudo, necessitaria ser feito de acordo com uma análise pré-definida no projeto de pesquisa. Outros estudos incluídos nesta revisão mostram os benefícios do tocilizumabe nestes *endpoints* (Tabelas 4 e 5), além de demonstrar benefício também nas respostas ACR 50, ACR 70, e outros *endpoints*, também descritos no texto.

Análise da contribuição: A análise correta é por intenção de tratar, conforme previsto no protocolo original do estudo e na metodologia descrita no artigo publicado por Maini et al. Na análise por intenção de tratar todos os pacientes



randomizados para o braço intervenção devem ser analisados dentro deste mesmo braço. Permanece a crítica.

7. *“O modelo exposto pelo demandante apresenta limitações que afetam bastante os resultados obtidos, de forma que a análise descrita acima não pode ser utilizada como base para esta decisão de incorporação no SUS. Primeiramente, existem cinco medicamentos que são disponibilizados pelo SUS em 1ª linha de biológicos para artrite reumatoide: certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte e adalimumabe. O modelo de custo-minimização deveria, portanto, incluir todos estes medicamentos na análise, não apenas dois deles.”*

Em relação a esta limitação apontada pela CONITEC, a demandante esclarece que na análise de custo-minimização apresentada, o objetivo não foi demonstrar que tocilizumabe seria a opção de menor custo de tratamento para o tratamento de artrite reumatoide em 1ª linha de biológicos, mas sim considerar o tocilizumabe como uma opção de tratamento, que propicia rápido início de ação<sup>1,2</sup> por meio de um mecanismo de ação diferente (inibidor da ação da IL-6) do único atualmente disponibilizado no SUS (anti-TNF) em 1ª linha de tratamento biológico.

Segundo informações disponibilizadas pelo sistema DATASUS, dois medicamentos, adalimumabe e etanercepte, são utilizados em 78,6% dos pacientes em tratamento de artrite reumatoide em 1ª linha biológica no SUS (cálculos na seção Simulação da análise da demandante). Desta forma, é justificável a escolha apenas destes dois comparadores na análise uma vez que claramente o tocilizumabe tem custo abaixo dos produtos mais utilizados no tratamento da artrite reumatoide, sendo que além da eficácia, os custos também podem ser atrativos para o sistema público. Ainda, a empresa reitera que na análise de impacto orçamentário submetida, foram considerados todos os biológicos disponibilizados pelo SUS com indicação para tratamento de artrite reumatoide em 1ª linha biológica.



Análise da contribuição: Permanece a evidência que o tocilizumabe não é o biológico mais barato. A introdução do medicamento na prática não vai garantir que haja migração automática para o tocilizumabe de pacientes ora em uso de adalimumabe e etanercepte.

8. “A forma utilizada para calcular o custo anual com os medicamentos partiu do princípio que existe fracionamento de doses do tocilizumabe, já que foi calculado partir do custo por mg do medicamento e do peso médio de cada paciente. Porém, na prática, não existiria fracionamento de doses e um paciente de 67,19kg utilizaria a mesma dose de um paciente de 70kg”.

Em consideração aos comentários apresentados pela CONITEC, e entendendo a importância de utilizarmos essa abordagem de limitação prática na análise, a empresa realizou uma simulação considerando que não existiria fracionamento de doses (apresentada na seção Simulação da análise da demandante).

Análise da contribuição: A simulação feita pela empresa é válida, porém no caso base deve ser utilizado um esquema de doses sem fracionamento, conforme feito no realtório da CONITEC.

9. “Embora os preços dos medicamentos tenham sido calculados a partir de compras feitas pelo Ministério da Saúde, após a solicitação do demandante foram efetuadas compras que apresentam preços diferentes do que os expostos na análise feita pelo demandante”.

Gostaríamos de informar que como empresa a única forma de identificar os preços atualizados dos medicamentos adquiridos anualmente pelo Ministério da Saúde que temos conhecimento são as publicações no Diário Oficial da União, e essa foi a nossa referência. Reiteramos que os preços dos medicamentos foram calculados com base na busca dos contratos de inexigibilidade do Ministério da Saúde publicados em Diário Oficial da União até o momento da submissão da análise pela demandante (2013) e



desta forma realmente não foram consideradas as negociações posteriores. Em nossa nova análise, consideramos os dados disponibilizados na consulta pública em referência.

Análise da contribuição: Justificativa aceita. A CONITEC apenas fez o uso de dados mais atualizados, os dados utilizados pela empresa estavam corretos no momento em que a demanda foi feita.

10. *“A fim de reavaliar os custos dos tratamentos de 1ª linha de biológicos para artrite reumatoide, foram calculados os custos anuais por paciente de cada medicamento, considerando a posologia na PCDT de artrite reumatoide e o último preço praticado pelo Ministério da Saúde”*

De acordo com o decreto nº 8271 de 26/06/2014 alguns medicamentos passaram a serem isentos dos impostos PIS/PASEP e COFINS. Esta lista continha medicamentos utilizados nesta análise, entre eles: golimumabe, certolizumabe pegol e tocilizumabe. Desse modo, foram recalculados os preços destes três medicamentos considerando o último preço pago pelo Ministério da Saúde descontando os impostos PIS/COFINS. A tabela abaixo apresenta os custos de tratamento depois do ajuste dos preços:

11. *“Observa-se que, após o ajuste dos preços o tratamento com o tocilizumabe é mais barato que o tratamento com infliximabe, etanercepte e adalimumabe. Porém mais caro do que o certolizumabe pegol e o golimumabe”.*

A exemplo do questionamento em relação às compras efetuadas pelo Ministério da Saúde com preços diferentes do que os expostos na análise da demandante, a empresa esclarece que a isenção de impostos utilizada para cálculo dos preços dos medicamentos foi considerada de acordo com a legislação vigente até o momento da submissão da análise pela demandante (2013). Tendo em vista que a nova resolução de isenção de PIS / COFINS foi publicada recentemente, em junho de 2014, isto é



aproximadamente 10 meses após a submissão, não tínhamos este cenário e entendemos que realmente os dados devam ser recalculados. Reforçamos que a disponibilização de tocilizumabe como uma opção de tratamento para esta população de pacientes solicitada pela demandante representaria redução do custo de tratamento quando comparado aos medicamentos mais utilizados no SUS, além de se oferecer ao sistema público uma nova droga com novo mecanismo de ação.

Análise da contribuição: Os preços utilizados pela empresa estavam corretos, porém como a própria empresa destacou os dados precisaram ser recalculados após a isenção de impostos em alguns medicamentos, estes ajustes foram feitos no relatório da CONITEC.

12. Tocilizumabe, um anticorpo anti-receptor de IL6 humanizado, demonstrou ser um agente biológico eficaz, com perfil de segurança nos estudos clínicos, de desenvolvimento e de extensão de longo-prazo, consistente com os demais agentes biológicos.

Análise da contribuição: Os dados da literatura são escassos, praticamente sem comparações diretas com os biológicos Anti-TNF (apenas o estudo ADACTA comparou tocilizumabe com adalimumabe), não sendo possível garantir a efetividade comparativa entre os medicamentos.

Tabela 4: Resultados de eficácia dos estudos de fase III avaliando o inibidor de IL-6 em monoterapia

<b>Tabela 4: Resultados de eficácia dos estudos de fase III avaliando o inibidor de IL-6 (tocilizumabe 8 mg/kg) em monoterapia</b>						
<b>Estudo</b>	<b>Comparação</b>	<b>ACR20 (%)</b>	<b>ACR50 (%)</b>	<b>ACR70 (%)</b>	<b>Remissão DAS28 (%)</b>	<b>Resp. EULAR (%)</b>
Nishimoto 2004 (24) <sup>2</sup>	TCZ	78,2	40	16,4	-	90,9
	Placebo	11,3	1,9	0,0	-	18,9
		p<0,001	p<0,001	p=0,002		p<0,001



Nishimoto 2007 <sup>3</sup> (estudo SAMURAI)	TCZ	78	64	44	59	-
	DMARDs	34	13	6	3	-
		p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Nishimoto 2009 <sup>4</sup> (estudo SATORI)	TCZ +	80,3	49,2	29,5	43,1	96,6
	placebo	25	10,9	6,3	1,6	39,7
	MTX + placebo	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=NR
Jones 2010 (26) (estudo AMBITION)	TCZ	69,9	44,1	28	33,6	82,2
	MTX	52,5	33,5	15,1	12,1	64,8
		p<0,001	p=0,002	p<0,001	p=NR	p=NR
Gabay 2012/2013 <sup>5</sup> (estudo ADACTA)	TCZ	65	47,2	32,5	39,9	-
	Adalimumab	49,4	27,8	17,9	10,5	-
	e	p<0,01	P<0,01	p<0,01	p<0,000	1
Maini 2006 <sup>6</sup> (estudo CHARISMA)	TCZ	63	41	16	17	-
	MTX +	41	29	16	8	-
	Placebo	p<0,05	p=NS	p=NS	p=S	

Tabela 5 - Resultados de eficácia dos estudos de fase III avaliando o inibidor de IL-6 em combinação

<b>Tabela 5 - Resultados de eficácia dos estudos de fase III avaliando o inibidor de IL-6 (tocilizumbe 8mg/kg) em terapia combinada</b>						
<i>Estudo</i>	<i>Comparação</i>	<i>ACR20</i>	<i>ACR50</i>	<i>ACR70</i>	<i>Remissão DAS28 (%)</i>	<i>R e s p. E U L A R ( % )</i>
		<i>(%)</i>	<i>(%)</i>	<i>(%)</i>		



Maini 2006 <sup>6</sup>	TCZ + MTX	74	53	37	34	-
(estudo CHARISMA)	Placebo + MTX	41	29	16	8	-
		p=0,001	p<0,005	p<0,005	p=s	
Smolen 2008 <sup>7</sup>	TCZ + MTX	59	44	22	27	79
(estudo OPTION)	Placebo + MTX	26	11	2	0,8	34
		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
						0,0001
						1
Genovese 2008 <sup>8</sup>	TCZ + DMARDs	60,8	37,6	20,5	30	80
(estudo TOWARD)	Placebo + DMARDs	24,5	9	2,9	3	38
		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
						0,0001
						1
Kremer 2013 <sup>9</sup>	TCZ + MTX	54,5	38,9	22,4	64,7	45,7
(estudo LITHE)	Placebo + MTX	29,3	19,8	12,2	52,9	23,4
		p=s	p=s	p=s	p=s	
						p=nr

13. A sua incorporação no tratamento da AR após a falha à terapia com MMCD sintéticos amplia o arsenal terapêutico, possibilitando o benefício dos pacientes que apresentam uma doença principalmente induzida pela interleucina 6.

Análise da contribuição: O arsenal já é amplo e não há evidências que o medicamento vá acrescentar algo aos pacientes nesta linha de tratamento.



14. Adicionando-se o fato de que a incorporação do tocilizumabe não representa custos adicionais ao Ministério da Saúde, mas sim uma economia potencial de recursos para o sistema público de saúde que varia entre R\$ 24 e R\$ 193 milhões acumulados, em cinco anos (conforme cálculos apresentados na seção 2), reiteramos nossa solicitação para inclusão do tocilizumabe na 1ª linha de agentes biológico, juntamente com os anti-TNFs.

Análise da contribuição: Não existe evidencia de que esta economia vá ocorrer porque a migração de pacientes é incerta. No limite pode até mesmo haver aumento dos gastos se pacientes em uso de golimumabe ou certolizumabe Pegol migrarem para tocilizumabe.

#### **Referências - Evidências Científicas:**

- 1- Hashizume M et al. Tocilizumab, A Humanized Anti-IL-6R Antibody, as an Emerging Therapeutic Option for Rheumatoid Arthritis: Molecular and Cellular Mechanistic Insights International Reviews of Immunology, Early Online:1–15, 2014 (DOI: 10.3109/08830185.2014.938325).
- 2- Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis With Humanized Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, Arthritis & rheum 2004;50(6):1761–69.
- 3- Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka 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 randomised controlled trial of tocilizumab. Ann. Rheum. Dis. 66(9), 1162–1167 (2007).
- 4- Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K et al. Study of active controlled Tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and



- serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod. Rheumatol.* 19(1), 12–19 (2009).
- 5- Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. ADACTA Study Investigators. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013;381(9877):1541–1550.
  - 6- Maini RN, Taylor PC, Szechinski J et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 54(9), 2817–2829 (2006).
  - 7- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, 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;371:987–997.
  - 8- Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, 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;58:2968–2980.
  - 9- Fleischmann R, Halland AM, Brzosko M et al. Tocilizumab Inhibits Structural Joint Damage and Improves Physical Function in Patients with Rheumatoid Arthritis and Inadequate Responses to Methotrexate: LITHE Study 2-year Results. *J Rheumatol* 2013;40:113–26.
  - 10- Jones G, Sebba A, Gu J, 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(1):88–96.
  - 11- Taylor A & Jones G. Biologic monotherapy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Invest* 2011;1(9), 1291–1300.
  - 12- Genovese M, Rubbert-Roth A, Smolen J et al. Longterm Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Cumulative Analysis of Up to 4.6 Years of Exposure. *J Rheumatol.* 2013 Jun;40(6):768-80.



## 10. DELIBERAÇÃO FINAL

De forma geral, as contribuições não agregaram novas evidências que justifiquem a revisão da deliberação negativa inicial da CONITEC.

Assim, os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 02 de outubro de 2014 deliberaram, por unanimidade, a não incorporação de uso do tocilizumabe para o tratamento da artrite reumatoide – 1ª linha de tratamento com biológicos após falha a MMCDs sintéticos. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 98/2014.

## 11. DECISÃO

### PORTARIA Nº 10, DE 16 DE MARÇO DE 2015

Torna pública a decisão de não incorporar o tocilizumabe para o tratamento da artrite reumatoide - 1ª linha de tratamento com biológicos após falha a MMCDs sintéticos no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado o tocilizumabe para o tratamento da artrite reumatoide - 1ª linha de tratamento com biológicos após falha a MMCDs sintéticos no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/index.php/decisoes-sobre-incorporacoes>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

JARBAS BARBOSA DA SILVA JR.



## 12. REFERÊNCIAS

1. da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Revista brasileira de reumatologia*. 2012 Mar-Apr;52(2):152-74. PubMed PMID: 22460407.
2. Devine EB, Alfonso-Cristancho R, Sullivan SD. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparisons approach. *Pharmacotherapy*. 2011 Jan;31(1):39-51. PubMed PMID: 21182357.
3. Donahue KE, Jonas DE, Hansen RA, Roubey R, Jonas B, Lux LJ, et al. Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis in Adults: An Update. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*. Rockville (MD)2012.
4. Maxwell L, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009 (4):CD007277. PubMed PMID: 19821401.
5. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010 Jun;69(6):976-86. PubMed PMID: 20447957.
6. Scott DL. Biologics-based therapy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2012 Jan;91(1):30-43. PubMed PMID: 22166850.
7. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *The Journal of rheumatology*. 2011 Jan;38(1):10-20. PubMed PMID: 20952462.
8. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009 (4):CD007848. PubMed PMID: 19821440.



9. Turkstra E, Ng SK, Scuffham PA. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Current medical research and opinion*. 2011 Oct;27(10):1885-97. PubMed PMID: 21848493.
10. Brodsky V. [Effectiveness of biological treatments based on ACR70 response in rheumatoid arthritis: indirect comparison and meta-regression using Bayes-model]. *Orvosi hetilap*. 2011 Jun 5;152(23):919-28. PubMed PMID: 21592952. A rheumatoid arthritisben alkalmazott biologiai kezelesek hatasossaga az ACR70-vegpont szerint: indirekt osszehasonlitas es metaregresszio Bayes-modell alkalmazasaval.
11. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010 (7):CD008331. PubMed PMID: 20614469.
12. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association*. 2010 Jun;20(3):222-32. PubMed PMID: 20221663.