

Tocilizumabe em monoterapia na  
segunda etapa de tratamento da  
artrite reumatoide moderada a  
grave

Nº 223

Setembro/2016



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2016 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)

<http://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.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/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.	A DOENÇA.....	5
1.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	5
1.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO .....	5
2.	A TECNOLOGIA .....	7
3.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE.....	9
4.1	EVIDÊNCIA CLÍNICA .....	9
4.2	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	7
4.2.1	Modelo de comparação direta.....	10
4.2.2	Modelo de comparação indireta.....	12
4.3	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	16
4.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	23
5.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC: .....	24
6.	CONSULTA PÚBLICA .....	25
7.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	28
8.	DECISÃO .....	29
9.	REFERÊNCIAS.....	30



## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Tocilizumabe (Actemra®)

**Indicação:** Monoterapia na artrite reumatoide – 2ª etapa de tratamento (medicamentos biológicos).

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

**Contexto:** A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória e crônica, caracterizada por sinovite periférica e manifestações extra-articulares. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Artrite Reumatoide, o tratamento terapêutico deve ser iniciado com os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCDs) sintéticos. Os MMCDs biológicos só devem ser iniciados se a atividade da doença permanecer moderada ou alta, após 6 meses de tratamento com MMCDs sintéticos. Os MMCD biológicos disponibilizados no SUS são: os anti-TNF (certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte, adalimumabe), abatacepte, tocilizumabe e rituximabe. O tratamento com MMCDs biológicos deve ser iniciado por um medicamento da classe dos anti-TNF. No caso de falha ou contraindicação absoluta aos anti-TNF, os outros biológicos (abatacepte, tocilizumabe e rituximabe) são recomendados. Nesse contexto, o demandante solicitou a incorporação do tocilizumabe em monoterapia no tratamento da artrite reumatoide moderada a grave, como na etapa com biológicos em pacientes com contraindicação aos MMCDs sintéticos, ou seja, mesma etapa de tratamento dos agentes biológicos anti-TNF já incorporados no SUS.

**Pergunta:** O uso do tocilizumabe em monoterapia é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com artrite reumatoide moderada a grave e com contraindicação aos MMCDs sintéticos, quando comparado a um medicamento biológico da classe dos anti-TNF (certolizumabe pegol, etanercepte ou adalimumabe)?

**Evidências científicas:** Foram apresentadas evidências de comparação direta e indireta. Os estudos de comparação indireta concluem que o uso de biológicos anti-TNF em monoterapia apresenta desempenho inferior ao seu uso combinado com MMCD sintético e retratam uma potencial superioridade do tocilizumabe frente aos demais comparadores com base nos dados



dos rankings de probabilidade de ser o melhor tratamento. Todavia, tais estudos possuem limitações importantes que reduzem a confiança sobre a interpretação de suas estimativas. Dentre as evidências submetidas, destaca-se um ensaio clínico randomizado com baixo risco de viés que comparou o tocilizumabe em monoterapia com o agente anti-TNF adalimumabe. Seus resultados mostram uma superioridade do tocilizumabe em relação ao adalimumabe de forma consistente em variados desfechos relevantes no acompanhamento da artrite reumatoide. Seu período de seguimento é um fator limitante sobre o uso em longo prazo, contudo, estudos de extensão e de farmacovigilância com seguimentos de até 5 anos tem apontado o tocilizumabe como um medicamento com um perfil de segurança estável e semelhante aos demais agentes biológicos na AR.

**Avaliação econômica:** O demandante apresentou uma comparação de custos por resposta. A análise foi dividida em duas partes: a primeira se baseou em uma comparação direta com o adalimumabe; e a segunda foi baseada numa comparação indireta com o certolizumabe e etanercepte. As análises comparando o tocilizumabe com o adalimumabe e o etanercepte apontaram que o tratamento com tocilizumabe apresentou custos menores e uma eficácia maior. Já quando comparado ao certolizumabe, o tocilizumabe apresentou uma eficácia maior, mas também um custo de tratamento superior.

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** O demandante calculou o impacto orçamentário em dois cenários. O cenário base considera um market share de 50% para o tocilizumabe. Além desse, foi construído um sub-cenário com market share de 75% para o medicamento. A quantidade de pacientes elegíveis para os próximos 5 anos, foi estimada utilizando dados do IBGE, de estudos epidemiológicos e do DATASUS. Os custos de tratamento considerados foram aqueles referentes ao tratamento de manutenção. Foi feito uma análise de sensibilidade que também considerou os custos do tratamento de indução. O impacto orçamentário incremental em 5 anos, resultante da incorporação do tocilizumabe na 2ª etapa de tratamento de artrite reumatoide em monoterapia para pacientes intolerantes e/ou contraindicados ao metotrexato, seria de economia de R\$ 64.601.576,00.

**Recomendação da CONITEC:** Considerando que há uma falta de evidências diretas que comprovem superioridade terapêutica do tocilizumabe comparado à alternativa de menor custo no SUS (certolizumabe pegol), a matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável.



**Consulta Pública:** O relatório com a recomendação preliminar foi disponibilizado em consulta pública entre os dias 15/03/2016 e 04/04/2016. Foram recebidas 46 contribuições de cunho técnico-científico e 206 contribuições de experiência ou opinião. Foi identificada uma posição fortemente contrária à recomendação preliminar. Dentre as motivações das contribuições foram levantadas justificativas em relação à eficácia e segurança do medicamento, sobre a possibilidade de utilização em monoterapia, sobre o uso em pacientes com condições específicas (ex: indivíduos com tuberculose) e sobre os custos de tratamento mais favoráveis que outras opções com agentes anti-TNF.

**Deliberação Final:** Aos 29 (vinte e nove) dias do mês de junho de 2016, reuniu-se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC, regulamentada pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do tocilizumabe para o tratamento da artrite reumatoide em pacientes que necessitem de medicamento modificador do curso da doença (MMCD) biológico em monoterapia, em 1ª linha de tratamento com biológico. Recomenda, porém, que o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide seja adequado no sentido do alinhamento de todos os oito MMCD biológicos em uma única etapa do tratamento. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário.

**Decisão:** Não incorporar o tocilizumabe para o tratamento da artrite reumatoide em pacientes que necessitem de medicamento modificador do curso da doença (MMCD) biológico em monoterapia, em 1ª linha de tratamento com biológico, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide será adequado no sentido do alinhamento de todos os MMCD biológicos em uma única etapa do tratamento. Dada pela Portaria SCTIE-MS nº 34 publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 183, de 22 de setembro de 2016, pág. 41.





## **1. A DOENÇA**

### **1.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença**

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória, crônica, sistêmica caracterizada por sinovite periférica e possibilidade de comprometimento extra-articular. Normalmente acomete articulações de pequenas dimensões, como as das mãos e pés, mas qualquer articulação sinovial do corpo pode ser afetada. As características clínicas incluem poliartrite simétrica, artralgia, rigidez, eritema, perda de movimento, aumento de volume e, eventualmente, destruição completa da articulação [1].

A doença pode levar a incapacidade e ao desenvolvimento de deformidades, devido a seu processo inflamatório, a taxa de mortalidade relacionada às pessoas que sofrem de AR é de duas a três vezes maior do que a população geral, enquanto a expectativa de vida é reduzida em 3 a 10 anos devido à doença e eventos adversos relacionados ao tratamento.

Com a progressão da doença, os pacientes desenvolvem incapacidade para realização de suas atividades, tanto cotidianas como profissionais, com impacto socioeconômico significativo para o indivíduo e para a sociedade. Aproximadamente 50% dos indivíduos com AR ficam impossibilitados de trabalhar em 10 anos a partir do início da doença[2].

A prevalência da AR é de duas a três vezes maior em mulheres do que em homens, e a incidência aumenta com a idade, sendo o pico entre 30 e 70 anos. No Brasil, um estudo de 2004[3] mostrou prevalência de 0,46%, representando quase 1 milhão de pessoas com AR, o que confirma o achado do estudo multicêntrico realizado em 1993, que verificou uma prevalência de AR em adultos variando de 0,2% a 1%, nas macrorregiões brasileiras[4], enquanto em países ocidentais a prevalência varia entre 0,5% e 1% da população[5].

### **1.2. Tratamento recomendado**

Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas (PCDT) de AR do Ministério da Saúde, o tratamento farmacológico deve ser iniciado o mais breve possível, uma vez que a terapia medicamentosa previne danos estruturais quando instituída nos estágios iniciais da doença melhorando a capacidade funcional[1]. O tratamento inclui o uso de analgésicos, anti-



inflamatórios não esteroides (AINEs), glicocorticoides, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCDs) – sintéticos e biológicos – e imunossupressores[1,6].

O tratamento inicial preconizado no PCDT de AR é constituído por MMCDs sintéticos, sendo o metotrexato (MTX) a primeira escolha terapêutica, outros MMCDs sintéticos incluem a sulfassalazina e a leflunomida, que podem ser a primeira escolha terapêutica no caso de contra-indicação ao metotrexato. As associações de MMCD sintéticos recomendadas são metotrexato com antimalárico (cloroquina ou hidroxicloroquina), metotrexato com sulfassalazina, metotrexato com antimalárico e sulfassalazina (terapia tríplice) e metotrexato com leflunomida [1].

Os MMCDs biológicos só devem ser iniciados se, após 6 meses de tratamento com pelo menos dois MMCDs sintéticos diferentes, a atividade da doença permanecer moderada ou alta conforme um índice combinado de atividade de doença (ICAD). O tratamento com MMCDs biológicos deve ser associado a um MMCD sintético (metotrexato, sulfassalazina ou leflunomida). Apenas para os casos de contra-indicação absoluta aos MMCD sintéticos recomenda-se a monoterapia com MMCD biológico [1].

Os MMCD biológicos disponibilizados no SUS são os inibidores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF alfa: certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte e adalimumabe), abatacepte (inibe a ativação dos linfócitos T), tocilizumabe (inibe a sinalização mediada pelos receptores de interleucina-6) e rituximabe (provoca a destruição dos linfócitos B) [1].

Ainda de acordo com o referido PCDT da Artrite Reumatoide, o tratamento com MMCDs biológicos deve ser iniciado por um medicamento da classe dos anti-TNF e a escolha entre eles deve ser realizada considerando os diferentes perfis de toxicidade, eventos adversos ou contra-indicações. Nos casos de contra-indicação absoluta a todos os anti-TNF, recomenda-se o uso de abatacepte ou tocilizumabe. No caso de falha primária a um anti-TNF, recomenda-se a utilização de um MMCD biológico de outra classe (abatacepte, tocilizumabe ou rituximabe). Em caso de falha secundária a um anti-TNF, recomenda-se a troca por um segundo anti-TNF ou por abatacepte, rituximabe ou tocilizumabe, sendo que a escolha entre eles deve respeitar o perfil de segurança de cada medicamento e as peculiaridades de cada paciente. Os MMCD biológicos não devem ser prescritos de forma associada entre si pelos riscos de eventos adversos graves[1].



## 2. A TECNOLOGIA

O tocilizumabe é uma imunoglobulina G1 humanizada recombinante, indicado para o tratamento de pacientes adultos com AR ativa moderada a grave. O Tocilizumabe pode ser usado isoladamente ou em combinação com MTX e/ou outros MMCD sintéticos em pacientes com resposta inadequada aos agentes terapêuticos disponíveis, incluindo MMCD não biológicos e biológicos, como os antagonistas de TNF[7].

**Tipo:** Medicamento

**Princípio Ativo:** Tocilizumabe

**Nome comercial:** Actemra®

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

**Indicação aprovada na Anvisa[7]:**

- Artrite Reumatoide Adulta: Tocilizumabe (Actemra®) é indicado para o tratamento de artrite reumatoide ativa moderada a grave, quando tratamento anterior adequado com, pelo menos, um medicamento antirreumático modificador da doença (MMCD) não tenha trazido os benefícios esperados:

- após falha de esquema combinado com MMCDs convencionais, incluindo, necessariamente, o metotrexato, utilizados nas doses e pelo tempo indicados na bula de cada agente específico; ou
- após falha de agente anti-TNF, utilizado na dose e pelo tempo indicados na bula de cada agente específico.

Tocilizumabe (Actemra®) é indicado para o tratamento de AR ativa moderada a grave em pacientes adultos, independentemente da duração da doença, de fator reumatoide positivo ou negativo e de tratamento pregresso ou uso combinado de outros medicamentos para AR (DMARDs não biológicos e biológicos).

Tocilizumabe pode ser usado isoladamente ou em combinação com metotrexato (MTX) e / ou outros DMARDs em pacientes com resposta inadequada aos agentes terapêuticos disponíveis, incluindo DMARDs não biológicos e biológicos, como os antagonistas de TNF, bem como em pacientes com AR inicial ou que nunca fizeram uso de MTX ou outros DMARDs.



Em pacientes com AR em atividade em diversas articulações, considerar o uso de, pelo menos, um medicamento antirreumático antes de iniciar o tratamento com Tocilizumabe (Actemra®).[7]

- Artrite Idiopática Juvenil / Artrite Reumatoide Juvenil

**Indicação proposta pelo demandante:** Tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide moderada a grave, na indicação de tratamento com biológicos (quando tratamento anterior adequado com, pelo menos, um MMCD não tenha trazido os benefícios esperados), em pacientes que necessitem MMCD biológico em monoterapia.

**Posologia e Forma de Administração:** O medicamento é administrado via infusão intravenosa. A dose recomendada de Tocilizumabe para pacientes adultos é de 8 mg/kg, administrada uma vez a cada quatro semanas por infusão intravenosa. Tocilizumabe pode ser usado isoladamente ou em combinação com MTX e / 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 da saúde. Recomenda-se que a infusão intravenosa de tocilizumabe ocorra em, aproximadamente, 1 hora. Para pacientes com peso corporal acima de 100 kg, doses superiores a 800 mg por infusão não são recomendadas.

**QUADRO 1. PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO.**

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 0% **
Solução injetável com 4 mL contendo tocilizumabe na concentração de 20 mg/mL	R\$ 195,34	R\$ 358,96

\*Preço apresentado pelo demandante, excluindo os impostos PIS, COFINS e ICMS. \*\* PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo aprovado pela CMED (ICMS 0%)

**Contraindicações:** Tocilizumabe é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tocilizumabe ou aos excipientes da fórmula. Tocilizumabe não deve ser utilizado em combinação com outros MMCDs biológicos para artrite reumatoide. O tratamento com Tocilizumabe não deve ser iniciado em pacientes com infecções graves ativas.

**Eventos adversos da classe medicamentosa:** o uso de medicamentos biológicos é associado com aumento do risco de infecções graves e de reativação de tuberculose.



### 3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

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

**Data da solicitação:** 27/10/2015

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do tocilizumabe para tratamento da artrite reumatoide moderada a grave, visando avaliar a sua alocação no Sistema Único de Saúde como primeiro biológico em monoterapia (contra-indicação absoluta aos MMCD sintético).

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1. Como o PCDT da Artrite Reumatoide recomenda que o tratamento com MMCDs biológicos deva ser iniciado por um medicamento da classe dos anti-TNF, o ideal é que se encontrem estudos comparando o tocilizumabe a um anti-TNF.

**TABELA 1.** PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

<b>População</b>	Pacientes com artrite reumatoide moderada a grave e com contra-indicação aos MMCDs sintéticos.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Tocilizumabe
<b>Comparação</b>	Agente anti-TNF (certolizumabe pegol, etanercepte ou adalimumabe)
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Remissão; Atividade da doença, Respostas ACR e Eventos adversos
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR)

**Pergunta:** O uso do tocilizumabe em monoterapia é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com artrite reumatoide moderada a grave e com contra-indicação aos MMCDs sintéticos, quando comparado a um medicamento biológico da classe dos anti-TNF (certolizumabe pegol, etanercepte ou adalimumabe)?

#### 4.1 Evidência Clínica

##### Busca por evidências

Com base em sua pergunta clínica, o demandante realizou buscas por ensaios clínicos aleatórios e estudos observacionais, até junho de 2015, nas bases obrigatórias: Registro Cochrane Central de Ensaios Controlado, The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, LILACS e



CRD - *Centre for Reviews and Dissemination*) e Embase. As buscas eletrônicas foram complementadas por bases não indexadas e buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas. Um resumo das principais estratégias utilizadas pelo demandante, com maiores resultados, se encontra descrito no Quadro 2.

**QUADRO 2. RESUMO DAS PRINCIPAIS ESTRATÉGIAS DE BUSCA**

Base	Estratégia
<a href="#">MEDLINE</a> (via PubMed)	<p><b>Revisão Sistemática:</b>            (((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Arthritis") AND ("tocilizumab" [Supplementary Concept] OR "monoclonal antibody, MRA" OR "atlizumab" OR "Actemra")) AND ((adalimumab [Supplementary Concept] OR D2E7 antibody OR LU200134 OR Humira) OR (TNFR-Fc fusion protein [Supplementary Concept] OR TNR-001 OR TNR 001 OR TNT receptor fusion protein OR TNTR-Fc OR TNF receptor type II-IgG fusion protein OR recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein OR Enbrel OR etanercept) OR (certolizumab pegol [Supplementary Concept] OR Cimzia OR CDP870 OR CDP 870)))) AND ((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]))</p>
	<p><b>Ensaio clínico randomizado:</b>            (((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Arthritis") AND ("tocilizumab" [Supplementary Concept] OR "monoclonal antibody, MRA" OR "atlizumab" OR "Actemra")) AND ((adalimumab [Supplementary Concept] OR D2E7 antibody OR LU200134 OR Humira) OR (TNFR-Fc fusion protein [Supplementary Concept] OR TNR-001 OR TNR 001 OR TNT receptor fusion protein OR TNTR-Fc OR TNF receptor type II-IgG fusion protein OR recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein OR Enbrel OR etanercept) OR (certolizumab pegol [Supplementary Concept] OR Cimzia OR CDP870 OR CDP 870)))) AND (((randomized controlled trial[pt] OR (controlled clinical trial[pt] OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt] OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw] OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw] AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt] OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))</p>
<a href="#">Embase</a>	<p><b>Revisão Sistemática:</b>            'rheumatoid arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis' AND ('tocilizumab'/exp OR 'tocilizumab') AND ('adalimumab'/exp OR 'adalimumab' OR 'etanercept'/exp OR 'etanercept' OR 'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab pegol') AND ('systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp) AND 'randomized controlled trial'/exp</p>
	<p><b>Ensaio clínico randomizado:</b>            'rheumatoid arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis' AND ('tocilizumab'/exp OR 'tocilizumab') AND ('adalimumab'/exp OR 'adalimumab' OR 'etanercept'/exp OR 'etanercept' OR 'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab pegol') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial')</p>
<a href="#">Cochrane</a>	<p>(arthritis and rheumatoid and tocilizumab and (adalimumab or etanercept or certolizumab and pegol))</p>
<a href="#">CRD</a>	<p>(Arthritis Rheumatoid) AND (tocilizumab) AND ((adalimumab OR etanercept OR certolizumab pegol))</p>

O demandante havia incluído apenas estudos que comparassem com os medicamentos biológicos anti-TNF com indicação em monoterapia prevista em bula



(certolizumabe pegol, etanercepte ou adalimumabe), critério não necessariamente previsto no PCDT vigente. Assim, foram reproduzidas pelo DGITS as principais buscas por ensaios clínicos randomizados ampliando os comparadores (incluindo golimumabe e infliximabe) até a data de 25/04/2016.

Com bases nos resultados das estratégias de busca completa, foram selecionados 4 estudos pelo demandante (Figura 1). Também não foram identificados estudos adicionais pelo DGITS que se adequassem a esta discussão.

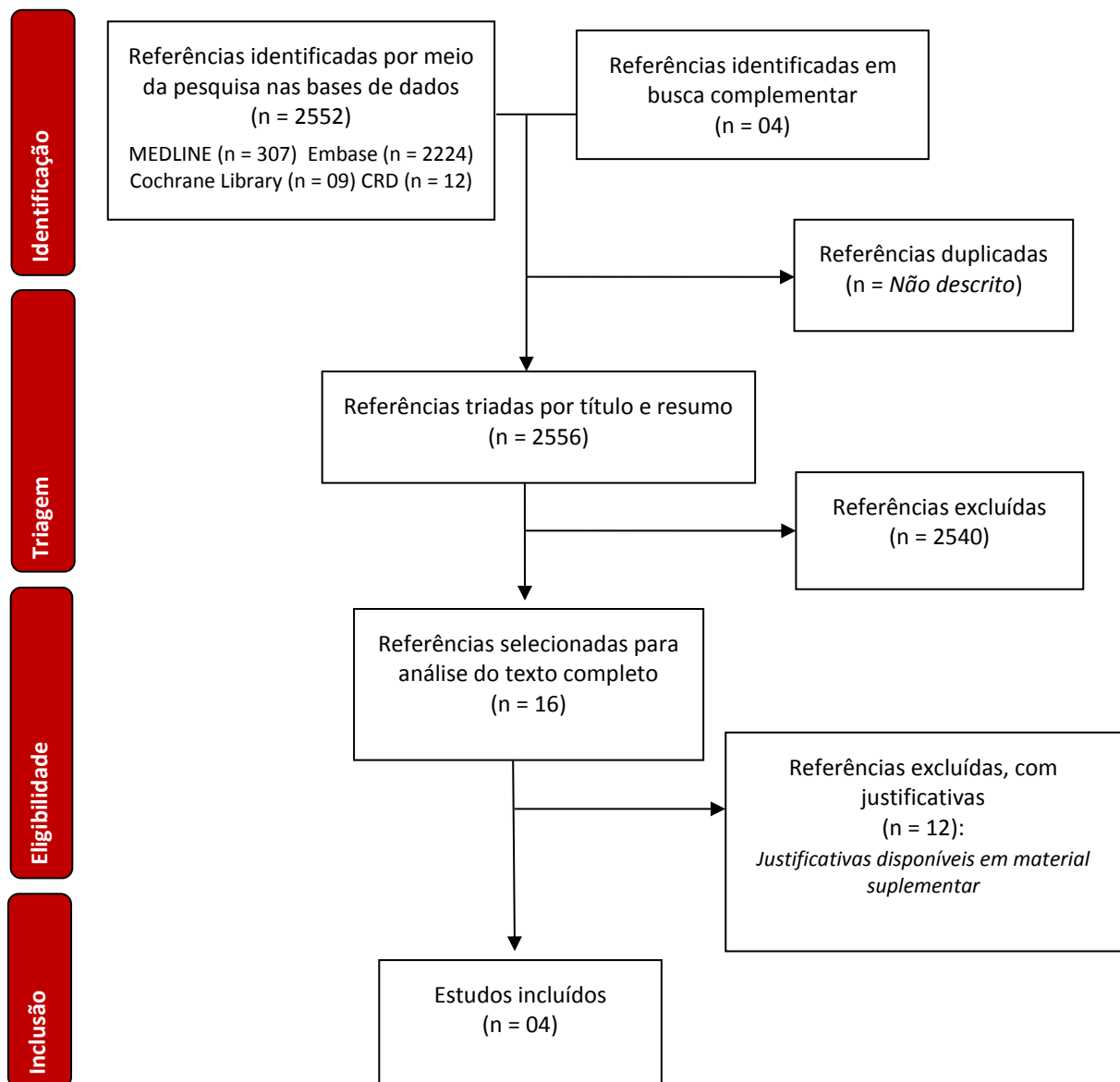


FIGURA 1. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS



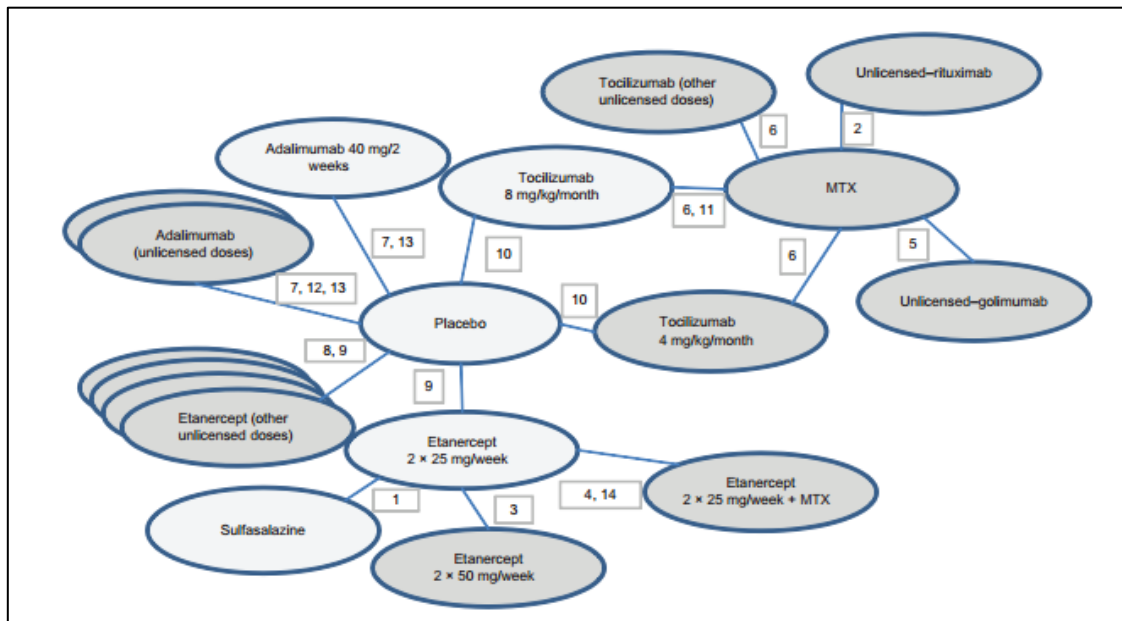
### Resumo das evidências

Das 4 publicações incluídas, uma delas se trata de uma comparação direta (head-to-head) do tocilizumabe contra o adalimumabe[8]. As demais referências são de estudos secundários de comparação indireta [9–11]. Além desses, foram apresentados estudos obtidos em buscas complementares, todavia, sem relação direta com a pergunta clínica em discussão, não sendo, portanto, considerados.

Na descrição apresentada pelo demandante sobre os estudos de comparação indireta, é possível observar que seus resultados convergem para o fato de que o uso de biológicos em monoterapia apresenta desempenho inferior ao seu uso combinado com MMCD sintético, confirmando a recomendação atual do PCDT do uso dos medicamentos biológicos anti-TNF em monoterapia apenas em casos de contraindicações absolutas ao MMCD sintético. Outra conclusão do demandante acerca dos estudos de comparação indireta retrata a potencial superioridade do tocilizumabe frente aos demais comparadores com base nos dados dos rankings de probabilidade de ser o melhor tratamento.

Contudo, os estudos de comparação indireta apresentados possuem importantes limitações. Provavelmente relacionado ao escasso tamanho de amostra de estudos primários incluídos nas redes de comparação, a imprecisão das estimativas de efeito é extrema, demonstrando em algumas situações as respostas do tocilizumabe em intervalos de credibilidade de 95% variáveis de 5,4% a 98,9%, no estudo de Orme, 2012[9], por exemplo. Tal comparação também apresenta-se defasada devido ao fato de incluir apenas dados de estudos completos até o ano de 2011, sendo que ensaios clínicos com essa população foram publicados posteriormente (Figura 2).



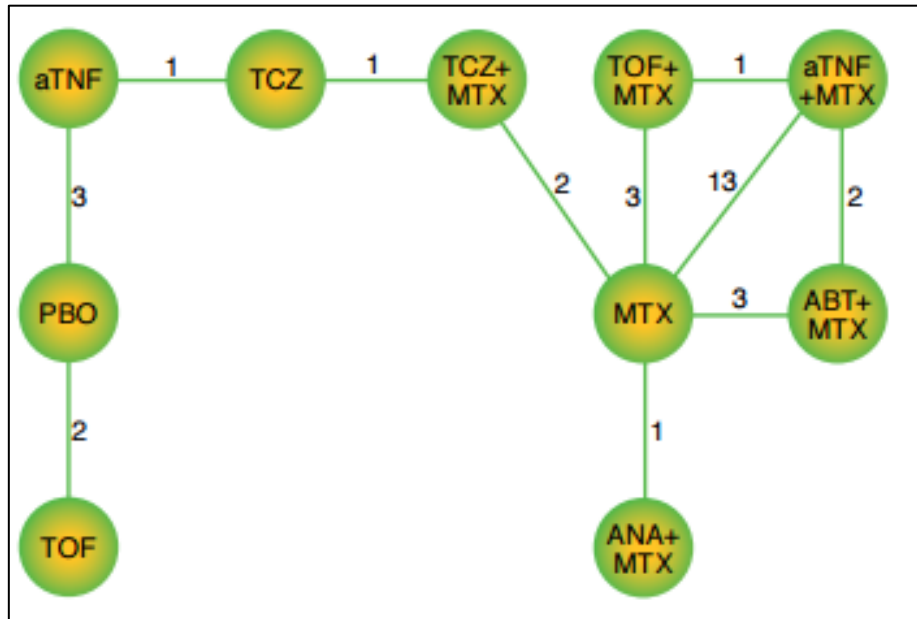


**FIGURA 2.** REDE DE COMPARAÇÃO DO TOCILIZUMABE NA ARTRITE REUMATOIDE. FONTE: ORME, 2012[9]

Essa grande imprecisão não foi observada na comparação indireta realizada por Buckley, 2015[11], provavelmente pelo fato de que todos os agentes anti-TNF foram tratados como um braço único em sua análise (Figura 3). Os autores não apresentam justificativa para o uso de tal estratégia, que confluíu em um considerável ganho de poder, alcançando valores menos imprecisos a favor do tocilizumabe na comparação do tocilizumabe contra “anti-TNF” (adalimumabe, certolizumabe pegol e etanercepte) na proporção de pacientes alcançando um ACR50 no seguimento de 24 semanas:

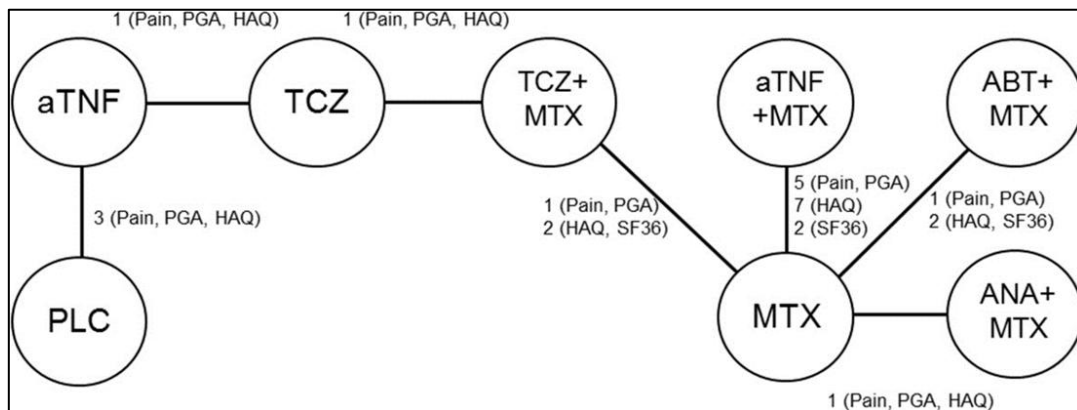
- ACR20: 1,94 (0,71 a 5,36), melhor tratamento (91%)
- ACR50: 2,34 (0,80 a 7,05), melhor tratamento (95%)
- ACR70: 2,22 (0,72 a 6.82), melhor tratamento (94%)

Contudo, deve-se destacar que esse poder é obtido de forma artificial ao assumir que os três agentes atuam como uma intervenção única, dado não demonstrado com estudos clínicos, e não compartilha do pressuposto de similaridade, ponto crucial na condução de modelos Bayesianos de comparação indireta.



**FIGURA 3.** REDE DE COMPARAÇÃO DO TOCILIZUMABE NA ARTRITE REUMATOIDE. FONTE: BUCKLEY, 2015[11]

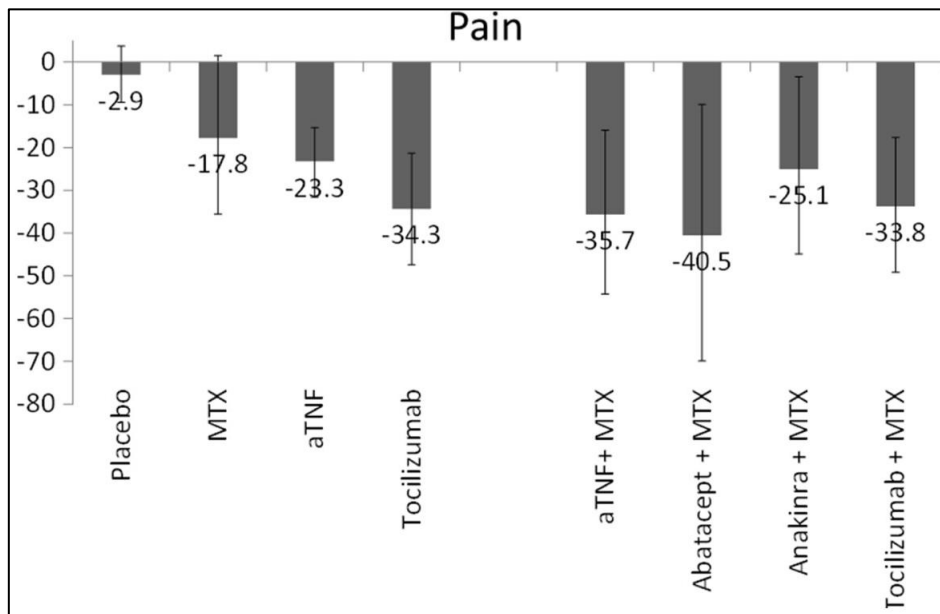
O estudo de Jansen, 2014[10], fez uso da mesma estratégia (assumir os agentes anti-TNF como uma intervenção única) demonstrando benefícios do tocilizumabe em relação aos agentes anti-TNF em desfechos relatados pelos pacientes (Figura 4).



**FIGURA 4.** REDE DE COMPARAÇÃO DO TOCILIZUMABE NA ARTRITE REUMATOIDE. FONTE: JANSEN, 2014[10]



Além do conflitante pressuposto da similaridade, o estudo carece de uma interpretação quanto à relevância de seus resultados ao adotar comparações baseadas em mudanças de variáveis contínuas e escalas, como por exemplo, o favorecimento do tocilizumabe em relação aos anti-TNFs na diferença de -11,1 mm na escala visual analógica de dor (ICr95%: -21,3 a -0,1), explicitado na Figura 5.



**FIGURA 5.** AVALIAÇÃO DE AGENTES BIOLÓGICOS NA MELHORA DA DOR NA ARTRITE REUMATOIDE. FONTE: JANSEN, 2014[10]

Dessa forma, considerando tais comparações indiretas como uma evidência ainda de aplicabilidade limitada para a discussão da superioridade do tocilizumabe frente aos demais medicamentos biológicos da classe dos anti-TNF, este relatório deu preferência à descrição e análise crítica dos resultados dos estudos de comparação direta, os quais serão apresentados a seguir.

– **Estudo Gabay et al. 2013 (ADACTA)[8]:**

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico (76 centros em 15 países) que comparou o tocilizumabe (TCZ) e o adalimumabe (ADA), ambos em monoterapia. A população alvo foram pacientes intolerantes ao metotrexato (MTX) ou inapropriados a continuar o tratamento com MTX, sem tratamento prévio com MMCD biológico. Os pacientes foram aleatoriamente designados a receber TCZ 8 mg/kg (n = 163) por



via intravenosa a cada 4 semanas mais injeção subcutânea a cada duas semanas de placebo ou ADA 40 mg (n = 162) por via subcutânea a cada duas semanas e mais placebo por via intravenosa a cada 4 semanas durante 24 semanas. Dentro os desfechos avaliados ao final do seguimento, destacam-se a diferenças de médias (DM) no DAS28 (desfecho primário), a proporção de pacientes com atividade baixa da doença ( $DAS28 \leq 3,2$ ), a proporção de pacientes em remissão ( $DAS28 \leq 2,5$ ) e a proporção de pacientes com respostas nos critérios ACR20, ACR50, ACR70.

Quanto aos principais resultados de eficácia (Quadro 3), a diferença de média dos escores do DAS28, ao final das 24 semanas, favorece o tratamento com TCZ (DM: -1,5; IC95%: -1,8 a -1,1). A demonstração de superioridade do tocilizumabe frente ao adalimumabe também foi consistentemente demonstrada nos demais desfechos avaliados.



Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
<p><b>Artigo principal:</b> Gabay et al. 2013</p> <p><b>Delineamento:</b> ECR, duplo-cego, multicêntrico</p> <p><b>Seguimento:</b> 24 semanas</p> <p><b>Financiamento:</b> Privado (Roche)</p>	<p><b>País:</b> 15 países (Europa, América do Sul, América do Norte e Oceania)</p> <p><b>Situação clínica:</b> Pacientes com artrite reumatoide intolerantes ao MTX ou inapropriados a continuar o tratamento com MTX, sem uso prévio de medicamentos biológicos.</p> <p><b>Tamanho da amostra:</b> 325 (Feminino: 80%)</p> <p><b>Idade:</b> Média de 53,4 ± 12,7 anos</p>	<p><b>Intervenção:</b> TCZ 8mg/kg IV a cada 4 semanas + injeção SC a cada 2 semanas de PBO</p> <p><b>Comparador:</b> ADA 40 mg, injeção SC de a cada 2 semanas e mais PBO IV a cada 4 semanas durante 24 semanas.</p>	<p><b>Eficácia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DAS28</li> <li>- Remissão (DAS28 ≤ 2,5)</li> <li>- Baixa atividade (DAS28 de ≤ 3,2)</li> <li>- ACR20,</li> <li>- ACR50,</li> <li>- ACR70</li> </ul> <p><b>Segurança:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Efeitos adversos</li> <li>- Efeitos adversos graves</li> <li>- Infecções</li> <li>- Morte</li> </ul>	<p><b>Eficácia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DAS28 <ul style="list-style-type: none"> <li>• DM<sub>ajustada</sub>: -1,5, a favor do TCZ (IC95%: -1,8 a -1,1).</li> </ul> </li> <li>- Remissão (DAS28 ≤ 2,5) <ul style="list-style-type: none"> <li>• RR: 3,8 a favor do TCZ (IC95%: 2,3 a 6,2)</li> <li>• OR<sub>ajustado</sub>: 5,7 a favor do TCZ (IC95%: 3,1 a 10,3)</li> </ul> </li> <li>- Baixa atividade (DAS28 de ≤ 3,2) <ul style="list-style-type: none"> <li>• RR: 2,6 a favor do TCZ (IC95%: 1,8 a 3,7)</li> <li>• OR<sub>ajustado</sub>: 4,5 a favor do TCZ (IC95%: 2,7 a 7,5)</li> </ul> </li> <li>- ACR20, <ul style="list-style-type: none"> <li>• RR: 1,3 a favor do TCZ (IC95%: 1,1 a 1,6)</li> <li>• OR<sub>ajustado</sub>: 2,0 a favor do TCZ (IC95%: 1,2 a 3,1)</li> </ul> </li> <li>- ACR50, <ul style="list-style-type: none"> <li>• RR: 1,7 a favor do TCZ (IC95%: 1,3 a 2,3)</li> <li>• OR<sub>ajustado</sub>: 2,4 a favor do TCZ (IC95%: 1,5 a 3,9)</li> </ul> </li> <li>- ACR70 <ul style="list-style-type: none"> <li>• RR: 1,8 a favor do TCZ (IC95%: 1,2 a 2,7)</li> <li>• OR<sub>ajustado</sub>: 2,3 a favor do TCZ (IC95%: 1,3 a 3,8)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Segurança:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Efeitos adversos <ul style="list-style-type: none"> <li>• 82,1% (133/162) no TCZ vs. 82,7% (134/162) no ADA (p &gt; 0,05)</li> </ul> </li> <li>- Efeitos adversos graves <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10%(16/162) no TCZ vs. 12% (19/162) no ADA (p &gt; 0,05)</li> </ul> </li> <li>- Infecções <ul style="list-style-type: none"> <li>• 42% (68/162) no TCZ vs. 48% (77/162) no ADA (p &gt; 0,05)</li> </ul> </li> <li>- Morte <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1% (2/162) no TCZ vs. 0% (0/162) no ADA (p &gt; 0,05)</li> </ul> </li> </ul>



---

**Nota:** DAS28 =Índice de atividade de doença baseado em 28 articulações; ACR = Critérios de resposta do Colégio Americano de Reumatologia; DM = Diferença de médias; OR = Odds ratio; RR = Risco relativo; IC95% = Intervalo de confiança de 95%. Os RR, não fornecidos pelos autores, foram calculados com os dados brutos. Ajustes, realizados pelos autores, consideraram a região e a duração da doença.

### **QUADRO 3. RESUMOS DOS PRINCIPAIS ACHADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS**



Nesse aspecto, além da consistência do efeito entre os desfechos avaliados, cabe ainda ressaltar a magnitude de efeito obtida mesmo em desfechos robustos, como a proporção de indivíduos em remissão, com um Número Necessário para Tratar - NNT de 3,4 (IC95%: 2,6 a 4,9). Como observado no Quadro 3, os efeitos foram mantidos mesmos após ajustes por região, duração da doença (regressão logística).

Ao final do estudo, os grupos obtiveram perdas semelhantes, sendo 24 pacientes (15%) no grupo TCZ e 28 pacientes (17%) no grupo ADA. Dentro da descontinuação motivada por efeitos adversos, as perdas também foram semelhantes entre os grupos, sendo 9 pacientes (5,5%) no grupo TCZ e 10 no grupo ADA (6,2%). Na perda relacionada à morte, ocorreram 2 eventos no grupo TCZ contra nenhum no grupo ADA, sendo esta diferença não estatisticamente significativa (p-valor = 0,5015).

Em relação à incidência de efeitos adversos, houve semelhança entre os grupos, sendo os efeitos mais comumente relatados: infecções do trato respiratório superior (18/162 [11,1%] para TCZ vs. 17/162 [10,5%] para ADA) e nasofaringite (17/162 [10,5%] vs. 13/162 [8,0%]). A incidência de efeitos adversos graves também foi similar entre os grupos, sendo as infecções graves os efeitos mais comuns, relatados em proporções semelhantes em ambos os grupos. As razões mais comuns para interrupção do tratamento foram o aumento da concentração de enzimas hepáticas (3/162 pacientes [1,9%]) no grupo de TCZ e desordens musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo (4/162 pacientes [2,5%]) no grupo de ADA. Dois pacientes tratados com TCZ retiraram-se devido à hipersensibilidade ou reações relacionadas à infusão, e um paciente em cada grupo retirou-se devido à infecção (labirintite viral no grupo ADA, apendicite perforada no grupo TCZ). Mais pacientes tratados com TCZ (40/162 [24,7%]) do que com ADA (30/162 [18,5%]) necessitaram de modificação de dose ou interrupção devido a efeitos adversos. Os motivos mais comuns foram infecções (25/162 [15,4%] vs. 19/162 [11,7%]) e anormalidades laboratoriais (9/162 [5,6%] vs. 1/162 [0,6%]).

#### **Limitações:**

As evidências incluídas foram analisadas criticamente pelo DGITS por meio da avaliação de risco de viés pela instrumento da Colaboração Cochrane (Tabela 2), o estudo apresenta baixo risco de viés (Figura 6). Adicionalmente, foi adotado o método GRADE para avaliar a qualidade das evidências [12].



**TABELA 2. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS COM O INSTRUMENTO DA COLABORAÇÃO COCHRANE**

ADACTA (Gabay, 2013)[8]		
Risco avaliado	Julgamento	Fundamento
<b>Viés de seleção</b>		
Geração da sequência de alocação	BAIXO RISCO	Citação: <i>“Eligible patients were randomly assigned (1:1, block size of four) by an interactive voice response system...”</i>  Comentário: Sequência gerada por métodos adequados
Sigilo da sequência de alocação	BAIXO RISCO	Citação: <i>“Site investigators enrolled patients, the random allocation sequence was generated by the study sponsor, and sponsor personnel assigned patients to adalimumab or tocilizumab.”</i>  Comentário: Sequência de alocação gerada por equipes diferentes dos responsáveis pelo arrolamento dos pacientes.
<b>Viés de condução</b>		
Cegamento de participantes e profissionais (respostas no DAS28)	BAIXO RISCO	Citação: <i>“...to receive tocilizumab 8 mg per kg bodyweight intra venously every 4 weeks plus placebo subcutaneously every 2 weeks or adalimumab 40 mg subcutaneously every 2 weeks plus placebo intravenously every 4 weeks for 24 weeks.”</i>  Comentário: Foram adotados procedimentos para manutenção do sigilo da alocação.
<b>Viés de detecção</b>		





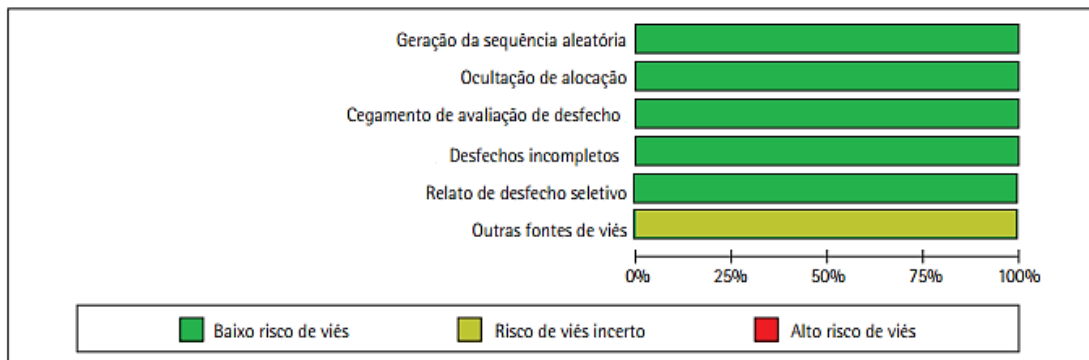
---

ADACTA (Gabay, 2013)[8]

---

Risco avaliado	Julgamento	Fundamento
Cegamento dos avaliadores dos desfechos (respostas no DAS28)	BAIXO RISCO	Citação: <i>“Investigators, patients, and sponsor personnel were masked to assignment.”</i>  Comentário: Foram adotados procedimentos para manutenção do sigilo da alocação.
<b>Viés de atrito</b>		
Desfechos incompletos (respostas no DAS28)	BAIXO RISCO	Comentário: As análises fizeram uso da intenção-de-tratar. As perdas representaram 16% da amostra elegível (52/326), sendo semelhante entre os grupos e sem diferenças estatisticamente significativas quanto aos seus motivos.
<b>Viés de relato</b>		
Relato seletivo	BAIXO RISCO	Comentário: o relato dos desfechos avaliados está completo e possui complemento disponível em seu registro na base clinicaltrials.gov (NCT01119859).
<b>Outros vieses</b>		
Outras fontes de viés	RISCO INCERTO	Comentário: O estudo incluiu pacientes com atividade elevada da doença (escores DAS28 > 5,1). Tal característica pode indicar uma modificação de feito e limitar a generalização dos resultados para indivíduos com doença menos ativa.

---



**FIGURA 6.** AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS COM A FERRAMENTA DA COLABORAÇÃO COCHRANE.

Assim, após a avaliação das evidências apresentadas com a proposta do sistema GRADE (Quadro 4), pode-se chegar a conclusão de que as evidências atualmente disponíveis são de qualidade moderada para os desfechos de eficácia (remissão e baixa atividade da doença), devido a ausência de comparações adequadas com os demais agentes anti-TNF além do adalimumabe. Quanto ao desfecho de incidência de efeitos adversos, o período de seguimento das evidências apresentadas (6 meses) também pode trazer incerteza para a generalização em usos por períodos maiores.

**QUADRO 4.** QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS SEGUNDO O SISTEMA GRADE

<b>Tocilizumabe na artrite reumatoide</b>		
<b>População:</b> indivíduos com artrite reumatoide moderada/grave e contraindicação aos MMCDs sintéticos		
<b>Intervenção:</b> tocilizumabe em monoterapia		
<b>Desfechos</b>	<b>Nº de participantes (estudos)</b>	<b>Qualidade da evidência (GRADE)</b>
<b>Remissão</b> DAS28 ≤ 2,5	325 (1 estudo <sup>1</sup> )	⊕⊕⊕⊖ <b>moderada</b> <sup>2</sup>
<b>Baixa atividade</b> DAS28 ≤ 3,2	325 (1 estudo <sup>1</sup> )	⊕⊕⊕⊖ <b>moderada</b> <sup>2</sup>
<b>Efeitos adversos</b> Avaliação clínica	325 (1 estudo <sup>1</sup> )	⊕⊕⊖⊖ <b>baixa</b> <sup>2,3</sup>
<sup>1</sup> Ensaio Clínico Randomizado		
<sup>2</sup> Evidência indireta: o estudo comparou apenas o tocilizumabe com o adalimumabe, sem comparação direta com os demais anti-TNF com indicação em monoterapia. Apesar de estudos de comparação indireta sugerirem a superioridade do tocilizumabe sobre outros agentes anti-TNF, ainda são estimativas limitadas e com baixa precisão.		
<sup>3</sup> Risco de viés: As evidências incluídas possuem um seguimento de 24 semanas, limitando conclusões sobre o perfil de efeitos adversos com o uso em períodos maiores.		



### Dados de seguimento

Após a submissão para consulta pública, algumas contribuições apresentaram importantes evidências em relação ao uso em longo prazo do tocilizumabe. O resumo dessas evidências é aqui transcrito.

De acordo com informações fornecidas pelo fabricante, até a data de 10 de abril de 2015, cerca de 30.600 pacientes com AR fizeram uso do tocilizumabe, intravenoso, em estudos clínicos e 472.530 pacientes pós-autorização (382.621 paciente-ano). Desses, 168.495 são provenientes da Europa, 104.769 dos Estados Unidos e Canadá, 131.949 do Japão e 67.317 de outras regiões. Em relação aos eventos adversos pós-comercialização, foram relatados 1.824 eventos adversos graves, sendo 5,98% devido a infecções, 1,37% a câncer e 0,44% a morte. Adicionalmente, Curtis et al. 2014 [13] relatam o acompanhamento pós-marketing de 68.447 pacientes incluídos (5.734 pacientes de estudos abertos, fase IIIb e IV). A taxa de relato de eventos adversos graves foi de 8,3 por 100 pessoa-ano (IC95%: 8,1 a 8,5), com taxas de eventos consistentes com aquelas observadas nos estudos clínicos, sendo:

- 0,39 por 100 pessoa-ano (IC95%: 0,34 a 0,44) mortes;
- 0,06 por 100 pessoa-ano (IC95%: 0,04 a 0,08) eventos hepáticos graves;
- 0,15 por 100 pessoa-ano (IC95%: 0,12 a 0,18) eventos adversos gastrointestinais graves;
- 0,09 por 100 pessoa-ano (IC95%: 0,07 a 0,12) infartos do miocárdico graves; e
- 0,15 por 100 pessoa-ano (IC95%: 0,12 a 0,18) recaídas graves.

Nishimoto et al., 2009 [14] avaliaram a segurança e a eficácia em 5 anos de tocilizumabe em monoterapia, em pacientes com AR, em estudo aberto, de extensão. Ao todo, 94 (66%) pacientes completaram os 5 anos de acompanhamento até março de 2007. Desses, 32 (22%) saíram do estudo devido a um evento adverso, um (0,7%) devido a resposta insatisfatória e 14 por outras causas. No total de 612 pessoas-ano, a taxa de eventos adversos graves foi de 27,5 eventos por 100 pessoas-ano, com 5,7 infecções graves por 100 pessoas-ano. Em relação à eficácia em 5 anos, 52/94 (55,3%) alcançaram a remissão (DAS28<2,6), 65/94 (69,1%) e 41/94 (43,6%) alcançaram o ACR50 e o ACR70 respectivamente.

Em 2010, Nishimoto et al. [15] publicaram uma metanálise avaliando a segurança e eficácia de tocilizumabe, em monoterapia, em seis estudos iniciais e em cinco estudos de extensão, na população japonesa. Foram incluídos 657 pacientes com AR e 601 receberam

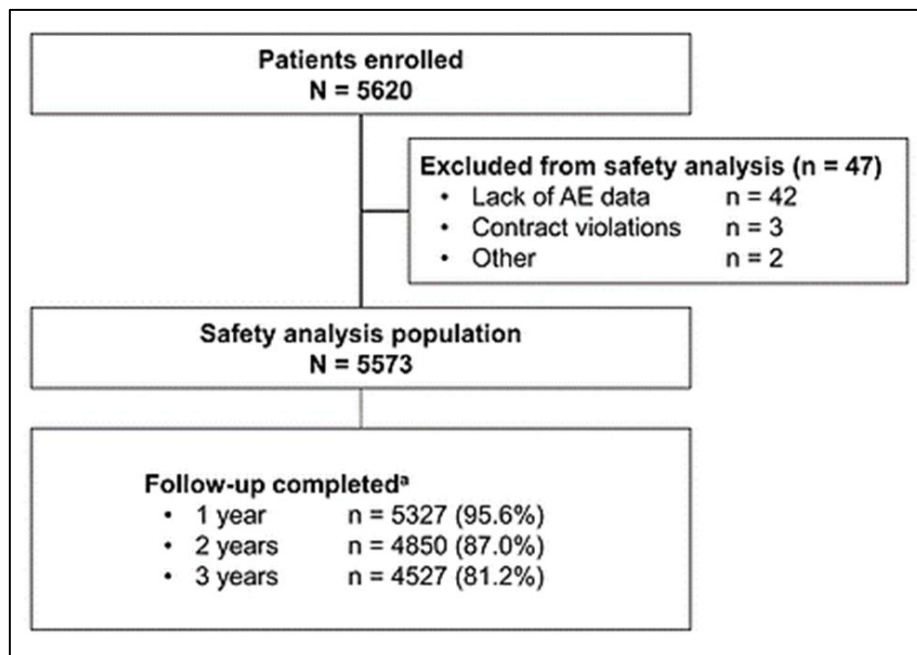


pelo menos uma dose de tocilizumabe, com um total de exposição de 2.188 paciente-ano. A incidência de eventos adversos, incluindo anormalidades nos exames laboratoriais, foi calculada em 465,1 por 100 pessoas-ano. O evento adverso grave mais comum foi infecção (6,22 por 100 pessoas-ano). Não houve aumento na frequência de eventos adversos e nem de eventos adversos graves com o tratamento em longo prazo. Em relação a eficácia em 5 anos, 73% e 51,3% alcançaram o ACR50 e o ACR70, respectivamente, e 59,7% atingiram a remissão de acordo com o DAS28 (DAS28<2,6).

Genovese et al. 2013 [16] analisaram eficácia e a segurança de tocilizumabe em cinco ensaios clínicos randomizados com 4.211 pacientes e duração cumulativa de até 4,6 anos. A análise de segurança de 12.293 paciente-ano, perda de 1.577 pacientes (37,8%, sendo 17,4% por efeito adverso e 1,7% por morte), foi consistente com dados observados em estudos prévios, sem eventos adicionais de segurança:

- 14,4 por 100 pessoas-ano (IC95%: 13,9 a 15,0) com efeitos adversos graves; e
- 4,4 por 100 pessoas-ano (IC95%: 4,1 a 4,8) com infecções graves.

Em Yamamoto et al., 2015 [17] encontram-se os resultados do estudo de vida real sobre a segurança em longo prazo do tocilizumabe, após três anos de acompanhamento de 5.573 pacientes com AR no Japão (Figura 7). Desses pacientes, 4.527 (81,23%) completaram os três anos de seguimento. Não houve aumento na proporção de pacientes com eventos adversos fatais, infecções graves, malignidade, perfurações gastrointestinais ou disfunções cardíacas graves. A taxa de mortalidade no período de acompanhamento foi de 2,58% (0,95/100 paciente-ano), a incidência de infecção grave durante o acompanhamento foi de 9,94% (3,67/100 paciente-ano). Malignidades foram relatadas em 2,24% (0,83/100 paciente-ano) durante o período de acompanhamento.



**FIGURA 7.** FLUXOGRAMA DE SEGUIMENTO DE PACIENTES EM USO DE TOCILIZUMABE. FONTE: YAMAMOTO ET AL., 2015[17].

No estudo de extensão relatado por Kremer et al., 2016 [18], com o seguimento de 1.149 pacientes, o perfil de segurança em três a cinco anos de tratamento com tocilizumabe (4.380 pacientes-anos de exposição) foi consistente com o perfil anteriormente relatado no segundo ano de tratamento. Não ocorreu aumento na frequência ou na gravidade de eventos adversos e alterações laboratoriais. Ao longo do período de extensão, as saídas do estudo durante os anos 3-5 foram inferiores ao relatado durante os três primeiros períodos de 24 semanas.

Em relação a outros agentes biológicos, Sakai et al. 2015 [19] analisaram uma coorte (*REAL registry*) de 606 pacientes em uso tocilizumabe (n= 302) e agentes anti-TNF (304) no contexto de vida real, entre 2008 e 2011. Após análises ajustadas por covariáveis com o modelo de regressão de Cox, as taxas de efeitos adversos graves e infecções graves não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, com num *Hazard Ratio* de 1,28 (IC95%: 0,75 a 2,19) e de 2,23 (IC95%: 0,93 a 5,37), respectivamente.

Dessa forma, pode-se interpretar, segundo as evidências descritas, que o perfil de segurança de tocilizumabe é estável em relação à duração do tratamento e semelhante aos demais tratamentos com agentes biológicos anti-TNF na AR.



## 4.2 Avaliação Econômica

Na avaliação econômica o demandante comparou o tocilizumabe com o adalimumabe, etanercepte e certolizumabe.

Os resultados do estudo foram apresentados na forma de custo por resposta em cada um dos desfechos avaliados (ACR 20, ACR 50, ACR70) para cada um dos tratamentos avaliados.

As características do estudo elaborado pelo demandante estão apresentadas no quadro abaixo:

**QUADRO 5. CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE**

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Comparação de custo por resposta	
2. Tecnologia/intervenção	Tocilizumabe	Adequado
3. Comparadores	<ul style="list-style-type: none"><li>• Adalimumabe 40mg/0,8ml SC</li><li>• Etanercepte 25mg/1ml ou 50mg/ml</li><li>• Certolizumabe pegol 200mg/ml</li></ul>	Adequado
4. População-alvo	Pacientes com AR moderada a grave, com resposta inadequada à primeira etapa de tratamento (MMCD sintético), e indicação para tratamento com MMCD biológico em monoterapia	Adequado
5. Desfechos	Comparado ao Adalimumabe: - ACR 20 - ACR 50 - ACR 70 - Resposta EULAR - DAS28  Comparado ao Etanercepte e Certolizumabe: - ACR 20 - ACR 50 - ACR 70	Adequado
6. Horizonte temporal	24 semanas	
7. Taxa de desconto	Não foi aplicada	Adequado
8. Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS)	Adequado



<b>9. Modelo</b>	Foram elaborados dois modelos de custos por resposta: O primeiro utilizando dados da comparação direta entre o Adalimumabe e Tocilizumabe. O segundo utilizando dados de comparação indireta entre Tocilizumabe, Certolizumabe e Etanercepte	
<b>10. Tipos de custos</b>	Custos associados ao tratamento com os medicamentos avaliados, considerando as doses recomendadas em bula. Foram incluídos também custos associados à exames de acompanhamento, retirados da tabela SIGTAP	Adequado
<b>11. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Adalimumabe: 40mg duas vezes ao mês (cada 14 dias)</li><li>• Etanercepte 50mg: 50mg/ semana</li><li>• Etanercepte 25mg: 25mg 2x/ semana</li><li>• Certolizumabe pegol: indução 400mg nas semanas 0, 2 e 4; manutenção 200mg em semanas alternadas, ou</li><li>• Tocilizumabe: 8mg/kg mensalmente (considerado paciente com peso médio de 70kg)</li></ul>	Conforme PCDT de Artrite Reumatoide
<b>12. Origem dos dados econômicos</b>	Os custos considerados para cada biológico referem-se ao preço de aquisição de cada medicamento pelo SUS (preços publicados no DOU sem os impostos PIS, COFINS e ICMS): <ul style="list-style-type: none"><li>• Adalimumabe: R\$ 816,94 – R\$19.606,56 ao ano</li><li>• Etanercepte 50mg: R\$ 381,00 – custo anual de R\$ 19.812,00</li><li>• Certolizumabe: R\$ 474,43 – custo anual de R\$ 11.386,32 (manutenção)</li><li>• Tocilizumabe: R\$ 195,34 – custo anual de R\$ 16.408,56</li></ul>	<b>PREÇOS OBTIDOS NAS ÚLTIMAS COMPRAS FEITAS PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE NO MOMENTO DA ELABORAÇÃO DO DOSSIÊ DO DEMANDANTE, APRESENTADOS NA</b>  Tabela 3 e Tabela 4.  Os preços foram atualizados na elaboração deste relatório e estão disponíveis na Tabela 14
<b>13. Origem dos dados de eficácia</b>	Para a comparação com o adalimumabe foi utilizado o estudo de Gabay et al., 2013[8], que comparou diretamente os dois estudos.  Para os demais agentes biológicos, foi realizada uma comparação indireta com o tocilizumabe, utilizando os seguintes estudos: <ul style="list-style-type: none"><li>• Adalimumabe vs. placebo: Van de Putte[20,21]</li><li>• Etanercepte vs. placebo: Moreland,</li></ul>	Adequado



	1999 [22] <ul style="list-style-type: none"><li>• Certolizumabe vs. Placebo: Fleischman, 2009[23]</li><li>• Adalimumabe vs. Tocilizumabe: Gabay, 2013[8]</li></ul>	
<b>14. Resultados da análise</b>	Resultados da análise do demandante estão expostos nas Tabelas a seguir	
<b>15. Análise de sensibilidade</b>	<b>Comparação direta vs. Adalimumabe:</b> Foi realizada uma análise de sensibilidade variando os parâmetros de custos unitários em $\pm 20\%$ do valor apresentado no cenário base. Os dados de eficácia foram variados de acordo com o intervalo de confiança de 95%. <b>Comparação Indireta vs. Etanercepte e Certolizumabe:</b> Foi feita uma análise de sensibilidade variando os dados de eficácia dentro do intervalo de confiança de 95%. Foi realizada também uma análise de sensibilidade probabilística através do método de <i>bootstrap</i> .	Os parâmetros que foram variados são adequados.
<b>16. Resultado das análises de sensibilidade</b>	Os resultados da análise de sensibilidade estão expostos em Tabela 8, Tabela 12 e Tabela 13	

Os dados de custos utilizados nas duas análises elaboradas pelo demandante foram obtidos nas últimas compras realizadas pelo Ministério da Saúde disponíveis no momento da elaboração do modelo econômico. A Tabela 3 e a Tabela 4 apresentam os custos com cada medicamento no primeiro ano e nos anos seguintes respectivamente. No modelo foram considerados também os custos de exames e administração para cada tratamento (Tabela 5).

**TABELA 3. CUSTOS DE TRATAMENTO COM MEDICAMENTOS NO PRIMEIRO ANO**

	Quantidade (em 12 meses)	Custo unitário	Custo anual de tratamento	Custo de tratamento em 24 semanas
ADA	24	R\$ 816,94	R\$ 19.606,56	R\$ 9.803,28
ETN	52	R\$ 381,00	R\$ 19.812,00	R\$ 9.144,00
CZP	28	R\$ 474,43	R\$ 13.284,04	R\$ 7.590,88
TCZ	84	R\$ 195,34	R\$ 16.408,56	R\$ 8.204,28

ADA: adalimumabe; ETN: etanercepte; CZP: certolizumabe pegó; TCZ: tocilizumabe.





**TABELA 4. CUSTOS DE TRATAMENTO COM MEDICAMENTOS EM ANOS SEGUINTE**

	Quantidade (em 12 meses)	Custo unitário	Custo anual de tratamento	Custo de tratamento em 24 semanas
ADA	24	R\$ 816,94	R\$ 19.606,56	R\$ 9.803,28
ETN	52	R\$ 381,00	R\$ 19.812,00	R\$ 9.144,00
CZP	24	R\$ 474,43	R\$ 11.386,32	R\$ 5.693,16
TCZ	84	R\$ 195,34	R\$ 16.408,56	R\$ 8.204,28

ADA: adalimumabe; ETN: etanercepte; CZP: certolizumabe pegu; TCZ: tocilizumabe.

**TABELA 5. CUSTOS DECORRENTES DE EXAMES E ADMINISTRAÇÃO POR TRATAMENTO**

Comparador	Custo total (12 meses)	Custo total (24 semanas)
ADA	R\$ 45,48	R\$ 20,99
IFX	R\$ 45,48	R\$ 20,99
CZP	R\$ 45,48	R\$ 20,99
TCZ	R\$ 70,24	R\$ 32,42

ADA: adalimumabe; IFX: infliximabe; CZP: certolizumabe pegol; TCZ: tocilizumabe.

#### **4.2.1 Modelo de comparação direta**

No modelo de comparação direta foram comparados apenas o tocilizumabe e o adalimumabe devido ao fato de existirem dados de comparação direta entre os dois tratamentos, os demais tratamentos foram comparados com dados de uma comparação indireta na seção 4.2.2.

O demandante apresentou os resultados de sua análise na forma de custo por resposta em um período de 24 semanas. Os dados de eficácia da análise foram obtidos a partir do estudo de Gabay, 2013[8] (Tabela 6), já os custos de tratamento considerados foram aqueles descritos anteriormente.



**TABELA 6. DADOS DE EFICÁCIA UTILIZADOS NO MODELO DE COMPARAÇÃO DIRETA**

Tipo de Resposta	TCZ	ADA	P-valor
Redução da pontuação DAS28	-3,3	-1,8	< 0,001
DAS28 <= 2,6 (remissão)	39,9%	10,5%	<0,001
DAS28 <= 3,2 (baixa atividade)	51,5%	19,8%	<0,001
ACR20	65,0%	49,4%	<0,001
ACR50	47,2%	27,8%	<0,001
ACR70	32,5%	17,9%	<0,001
EULAR Boa	51,5%	19,8%	<0,001
EULAR Moderada/Boa	77,9%	54,9%	<0,001

ADA: adalimumabe; TCZ: tocilizumabe; DAS28: índice de atividade de doença baseado em 28 articulações; EULAR: *European League Against Rheumatism*; ACR: Colégio Americano de Reumatologia.

A partir destes dados foi possível calcular os custos de tratamento e compara-los pelas respostas obtidas em cada desfecho analisado nos estudos. Os resultados estão descritos na tabela X.

**TABELA 7. RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO POR RESPOSTA, EM COMPARAÇÃO DIRETA.**

	TCZ	ADA	Incremental	RCEI
<b>Custo Total</b>	R\$ 8.236,70	R\$ 9.824,27	-R\$ 1.587,57	-
<b>Efetividade</b>				
<b>Remissão Clínica (DAS28 &lt;2,6)</b>	39,9%	10,5%	29%	<b>Dominante</b>
<b>Doença de baixa atividade (DAS 28 &lt;3,2)</b>	51,5%	19,8%	32%	<b>Dominante</b>
<b>ACR 20</b>	65,0%	49,4%	16%	<b>Dominante</b>
<b>ACR 50</b>	47,2%	27,8%	19%	<b>Dominante</b>
<b>ACR 70</b>	32,5%	17,9%	15%	<b>Dominante</b>
<b>Resposta EULAR Alta</b>	51,5%	19,8%	32%	<b>Dominante</b>
<b>Resposta EULAR Moderada/Alta</b>	77,9%	54,9%	23%	<b>Dominante</b>

ADA: adalimumabe; TCZ: tocilizumabe; DAS28: índice de atividade de doença baseado em 28 articulações; EULAR: *European League Against Rheumatism*; ACR: Colégio Americano de Reumatologia; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.



Foi apresentada também uma análise de sensibilidade variando os dados de custos em  $\pm 20\%$ , e variando os dados de eficácia de acordo com o intervalo de confiança de 95% obtido no estudo. Os resultados da análise de sensibilidade estão descritos na Tabela 8.

**TABELA 8.** RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE, EM COMPARAÇÃO DIRETA.

Parâmetros	RCEI (Limite inferior)	RCEI (Limite superior)
<b>Custos</b>		
<b>Tocilizumabe</b>		
Remissão clínica (DAS28 < 2,6)	Dominante	R\$ 181,52
Doença de baixa atividade (DAS 28 < 3,2)	Dominante	R\$ 168,35
ACR 20	Dominante	R\$ 342,10
ACR 50	Dominante	R\$ 275,09
ACR 70	Dominante	R\$ 365,53
Resposta EULAR alta	Dominante	R\$ 168,35
Resposta EULAR moderada/alta	Dominante	R\$ 232,03
<b>Adalimumabe</b>		
Remissão clínica (DAS28 < 2,6)	R\$ 1.269,07	Dominante
Doença de baixa atividade (DAS 28 < 3,2)	R\$ 1.177,00	Dominante
ACR 20	R\$ 2.391,72	Dominante
ACR 50	R\$ 1.923,24	Dominante
ACR 70	R\$ 2.555,53	Dominante
Resposta EULAR alta	R\$ 1.177,00	Dominante
Resposta EULAR moderada/alta	R\$ 1.622,21	Dominante

ADA: adalimumabe; TCZ: tocilizumabe; DAS28: índice de atividade de doença baseado em 28 articulações; EULAR: European League Against Rheumatism; ACR: Colégio Americano de Reumatologia; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

#### **4.2.2 Modelo de comparação indireta**

O modelo de comparação indireta comparou o tocilizumabe ao certolizumabe e etanercepte, os dados de eficácia utilizados foram retirados do estudo de Stevenson, 2013[24]. Foram analisados dois cenários, um deles assumindo o custo de tratamento nas primeiras 24



semanas e outro assumindo o custo de tratamento de 24 semanas em manutenção, isso porque o tratamento com o certolizumabe necessita de uma dose de ataque maior que a dose de manutenção, os custos considerados foram derivados da Tabela 3, Tabela 4 e Tabela 5. Já a diferença de eficácia entre os tratamentos considerada está presente na Tabela 9.

**TABELA 9. DADOS DE EFICÁCIA UTILIZADOS NO MODELO DE COMPARAÇÃO INDIRETA**

TCZ vs. ...	ACR 20	ACR 50	ACR 70
CZP	17%	16%	11%
ETN	8%	5%	8%

CZP: certolizumabe pegol; ETN: etanercepte; TCZ: tocilizumabe; ACR: Colégio Americano de Reumatologia.

A partir desses dados foi possível calcular o custo por resposta adicional do tratamento com Tocilizumabe. Resultados que estão descritos na Tabela 10 e Tabela 11, apresentado os resultados para as primeiras 24 semanas de tratamento e para 24 semanas em manutenção, respectivamente.

**TABELA 10. RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO POR RESPOSTA PARA AS PRIMEIRAS 24 SEMANAS DE TRATAMENTO.**

RCEI – TCZ vs...	ACR 20	ACR 50	ACR 70
CZP	R\$ 3.675,46	R\$ 3.905,17	R\$ 5.680,25
ETN	Dominante	Dominante	Dominante

CZP: certolizumabe pegol; ETN: etanercepte; TCZ: tocilizumabe; ACR: Colégio Americano de Reumatologia

**TABELA 11. RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO POR RESPOSTA PARA 24 SEMANAS DE TRATAMENTO EM MANUTENÇÃO.**

RCEI – TCZ vs...	ACR 20	ACR 50	ACR 70
CZP	R\$ 14.838,52	R\$ 15.765,92	R\$ 22.932,25
ETN	Dominante	Dominante	Dominante

CZP: certolizumabe pegol; ETN: etanercepte; TCZ: tocilizumabe; ACR: Colégio Americano de Reumatologia

Portanto os resultados apresentados sugerem que o tocilizumabe apresenta um menor custo e maior efetividade comparado ao etanercepte. Comparado ao o certolizumabe os resultados, em relação ao tocilizumabe, variam entre R\$ 3.675,46 adicionais para obter uma resposta em ACR20 e R\$ 22.932,25 a mais para obter uma resposta em ACR 70.



A análise de sensibilidade realizada variou os parâmetros de eficácia obtidos no estudo de comparação direta em seus limites superiores e inferiores, apresentados na Tabela 12. Além disso foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística para calcular a probabilidade do tocilizumabe em ser superior ao seus comparadores. A análise foi feita utilizando o método de *bootstrap* a partir de 1.000 iterações, seus resultados estão descritos na Tabela 13.

**TABELA 12.** RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA NO MODELO DE COMPARAÇÃO INDIRETA.

RCEI	Limite inferior	Limite superior	<i>Spread</i>
<b>ACR 20 – Indução (TCZ vs...)</b>			
CZP	R\$ 4.806,37	R\$ 3.288,57	R\$ 1.517,80
ETN	Dominante	Dominante	R\$ 5.304,53
<b>ACR 20 – Manutenção (TCZ vs...)</b>			
CZP	R\$ 19.404,21	R\$ 13.276,57	R\$ 6.127,65
ETN	Dominante	Dominante	R\$ 5.304,53
<b>ACR 50 – Indução (TCZ vs...)</b>			
CZP	R\$ 6.248,28	R\$ 2.840,13	R\$ 3.408,15
ETN	Dominante	Dominante	R\$ 79.567,91
<b>ACR 50 – Manutenção (TCZ vs...)</b>			
CZP	R\$ 25.225,48	R\$ 11.466,13	R\$ 13.759,35
ETN	Dominante	Dominante	R\$ 79.567,91
<b>ACR 70 – Indução (TCZ vs...)</b>			
CZP	R\$ 12.496,55	R\$ 2.840,13	R\$ 9.656,43
ETN	Dominante	Dominante	R\$ 17.018,69
<b>ACR 70 – Manutenção (TCZ vs...)</b>			
CZP	R\$ 50.450,95	R\$ 11.466,13	R\$ 38.984,83
ETN	Dominante	Dominante	R\$ 17.018,69

TCZ: tocilizumabe; ETN: etanercepte; CZP: certolizumabe pegol; ACR: Colégio Americano de Reumatologia; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.



**TABELA 13.** RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA NO MODELO DE COMPARAÇÃO INDIRETA.

Probabilidade de TCZ ser superior a...	ACR 20 (IC 95%)	ACR 50 (IC 95%)	ACR 70 (IC 95%)
CZP	84,6% [82%; 87%]	77,3% [75%; 80%]	68,9% [66%; 72%]
ETN	66,2% [63%; 69%]	59,3% [56%; 62%]	62,2% [59%; 65%]

TCZ: tocilizumabe; ETN: etanercepte; CZP: certolizumabe pegol; ACR: Colégio Americano de Reumatologia.

### Limitações do modelo

O estudo utilizado para subsidiar os dados de eficácia no modelo de comparação indireta (Stevenson, 2013[24]) foi incluído no dossiê pelo demandante, porém não foi descrito na seção “análise da evidência” e não ficando claro como o demandante encontrou o estudo, já que não foi apresentado na busca pelas evidências. Além disso, questiona-se a escolha do demandante em apresentar uma análise de custo por resposta quando comparado ao certolizumabe e etanercepte, visto que o estudo de comparação indireta não apresenta superioridade estatisticamente significativa do tocilizumabe.

Apesar do demandante, no momento da submissão da demanda, ter obtido os dados de custos de compras governamentais, no momento de elaboração do presente relatório já estavam disponíveis novos dados de custos. Estes dados estão descritos na Tabela 14.

**TABELA 14.** CUSTOS ATUALIZADOS DOS TRATAMENTOS ANALISADOS.

Tratamento	Preço unitário	Custo 1º Ano	Custo anos seguintes	Posologia (paciente adulto 70kg, sem fracionamento)*
Certolizumabe Pegol 200mg/ml	R\$ 466,56 (DOU 06/08/2015)	R\$ 13.063,68	R\$ 11.197,44	3 x 400mg no primeiro mês, 2 x 200mg nos meses seguintes
Etanercepte 50mg	R\$ 357,68 (DOU 28/12/2015)	R\$ 18.599,36	R\$ 18.599,36	50mg/semana
Adalimumabe	R\$ 776,09 (DOU 17/12/2015)	R\$ 18.626,16	R\$ 18.626,16	2 x 40mg/mês
Tocilizumabe	R\$ 180,49	R\$ 15.161,16	R\$ 15.161,16	8mg/kg/dose por mês

\* Posologias recomendadas no PCDT da Artrite Reumatoide[1].



### 4.3 Análise de Impacto Orçamentário

Para estimar o impacto orçamentário da incorporação do tocilizumabe na 2ª etapa de tratamento de artrite reumatoide (MMCD biológicos) moderada a grave em monoterapia para pacientes intolerantes e/ou contraindicados ao metotrexato, a empresa construiu um modelo que considerou além do tocilizumabe, o adalimumabe, o certolizumabe e o etanercepte.

Para estimar a população elegível ao tratamento, foram considerados: a população adulta (> 18 anos), de acordo com dados do IBGE de 2013, e a prevalência da artrite reumatoide no Brasil [3]; como também os percentuais de: pacientes diagnosticados [18], pacientes tratados com biológicos, pacientes atendidos pelo SUS, e pacientes tratados em primeira indicação de tratamento [19]. Foi considerado um percentual de pacientes em monoterapia, e também um quantitativo de pacientes acumulados que poderiam permanecer em tratamento por mais de um ano. Esses dados e suas respectivas fontes estão resumidos na tabela a seguir. Para o cálculo do market-share considerou-se que o tocilizumabe ocuparia uma fração de 50% do mercado em relação a todos os outros biológicos da mesma etapa administrado em monoterapia. Um sub-cenário base foi construído com uma fração de market-share no valor de 75%.



**TABELA 15. PRESSUPOSTOS DO MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.**

Tratamento	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Fonte
<b>População adulta</b>	146.746.201	148.993.416	151.223.622	153.424.622	155.633.541	157.777.008	IBGE - 2013
<b>Prevalência de AR no Brasil</b>	0,61%	0,62%	0,63%	0,64%	0,65%	0,66%	(125)
<b>Pacientes diagnosticados no Brasil</b>	25,00%	25,00%	25,00%	25,00%	25,00%	25,00%	(7)
<b>Tratados com biológicos</b>	27,70%	30,12%	32,48%	34,68%	36,76%	38,73%	(126)
<b>Atendidos pelo SUS</b>	87,90%	87,90%	87,90%	87,90%	87,90%	87,90%	(126)
<b>Em 1ª linha de tratamento</b>	75,30%	72,30%	69,70%	67,40%	65,40%	63,60%	(126)
<b>População elegível com AR 1 linha de biológicos</b>	41.030	44.423	47.539	50.508	53.419	56.230	<b>Calculado</b>

SUS: sistema único de saúde; AR: Artrite reumatoide.





**TABELA 16. MARKET SHARE PROJETADO NO MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

<i>Market Share</i> após a incorporação	2016	2017	2018	2019	2020
ADA	26,9%	26,9%	26,9%	26,9%	26,9%
CZP	2,6%	2,6%	2,6%	2,6%	2,6%
ETN	20,4%	20,4%	20,4%	20,4%	20,4%
TCZ	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%

ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETN: etanercepte; TCZ: tocilizumabe.

**TABELA 17. PACIENTES ELEGÍVEIS ACUMULADOS COM A INCORPORAÇÃO (50%) DO TOCILIZUMABE**

Pacientes Atual	2016	2017	2018	2019	2020
ADA	1.104	2.007	2.760	3.399	3.946
CZP	108	196	270	332	386
ETN	837	1.522	2.092	2.577	2.991
TCZ	2.049	3.725	5.121	6.308	7.323

ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETN: etanercepte; TCZ: tocilizumabe.

O custo anual de tratamento por paciente foi calculado de acordo com o ano de manutenção.

**TABELA 18. CUSTO ANUAL DE TRATAMENTO (MANUTENÇÃO)**

Tratamento	Custo anual de tratamento (manutenção)
ADA	R\$ 19.606,56
CZP	R\$ 11.386,32
ETN	R\$ 19.812,00
TCZ	R\$ 16.408,56

ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETN: etanercepte; TCZ: tocilizumabe.



O impacto da incorporação do tocilizumabe como opção na segunda etapa de tratamento biológico, em monoterapia, em pacientes não indicados ou intolerantes ao metotrexato apresentado pelo demandante está descrito na tabela a seguir.

**TABELA 19. ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

	2016	2017	2018	2019	2020	Total
Cenário Após Incorporação	R\$ 73.090.997	R\$ 132.861.246	R\$ 182.650.158	R\$ 224.991.339	R\$ 261.193.717	R\$ 874.787.456
Cenário Atual	R\$ 78.488.643	R\$ 142.672.825	R\$ 196.138.563	R\$ 241.606.570	R\$ 280.482.432	R\$ 939.389.033
Diferença (Após Incorporação - Atual)	-R\$ 5.397.647	-R\$ 9.811.579	-R\$ 13.488.406	-R\$ 16.615.230	-R\$ 19.288.715	-R\$ 64.601.576

O resultado do impacto orçamentário para o sub-cenário base que assumiu um market share para o tocilizumabe de 75% está descrito na tabela abaixo.

**TABELA 20. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO SUB-CENÁRIO BASE**

	2016	2017	2018	2019	2020	Total
Cenário Após Incorporação	R\$ 70.171.889	R\$ 127.555.034	R\$ 175.355.477	R\$ 216.005.636	R\$ 250.762.163	R\$ 839.850.199
Cenário Atual	R\$ 78.488.643	R\$ 142.672.825	R\$ 196.138.563	R\$ 241.606.570	R\$ 280.482.432	R\$ 939.389.033
Diferença (Após Incorporação - Atual)	-R\$ 8.316.755	-R\$ 15.117.790	-R\$ 20.783.087	-R\$ 25.600.933	-R\$ 29.720.268	-R\$ 99.538.834

### **Cenário alternativo**

O certolizumabe foi incorporado recentemente, deste modo um cenário alternativo foi criado a fim de considerar um potencial crescimento do seu market share ao longo do tempo, já que no caso base ele se mantém estável ao longo do horizonte temporal. A nova distribuição de market share segue demonstrada na tabela abaixo:



**TABELA 21. MARKET SHARE ALTERNATIVO PROJETADO NO MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

Market Share após a incorporação	2016	2017	2018	2019	2020
ADA	26,9%	26,5%	26,1%	25,6%	25,1%
CZP	2,6%	3,4%	4,2%	5,0%	5,9%
ETN	20,4%	20,1%	19,8%	19,4%	19,0%
TCZ	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%

ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETN: etanercepte; TCZ: tocilizumabe.

O resultado do impacto orçamentário dessa nova configuração segue abaixo:

**TABELA 22. ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO CENÁRIO ALTERNATIVO.**

	2016	2017	2018	2019	2020	Total
Cenário Após Incorporação	R\$ 73.090.997	R\$ 132.414.921	R\$ 181.358.804	R\$ 222.499.543	R\$ 257.189.743	R\$ 866.554.007
Cenário Atual	R\$ 78.488.643	R\$ 141.168.231	R\$ 191.942.604	R\$ 233.817.198	R\$ 268.397.293	R\$ 913.813.969
Diferença (Após Incorporação - Atual)	-R\$ 5.397.647	-R\$ 8.753.311	-R\$ 10.583.801	-R\$ 11.317.654	-R\$ 11.207.550	-R\$ 47.259.962

### **Análise de sensibilidade do impacto orçamentário**

Foi realizada uma análise de sensibilidade univariada considerando as incertezas envolvidas nos dados epidemiológicos, bem como as relacionadas ao regime de tratamento que impactam nos resultados finais do impacto orçamentário.

Os parâmetros foram variados dentro das faixas publicadas quando disponíveis. Em caso de não haver disponível publicado, os parâmetros foram variados num intervalo de  $\pm 20\%$  em relação ao cenário base.



**TABELA 23. PARÂMETROS AVALIADOS EM ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA.**

Parâmetro	Cenário base	Limite inferior	Limite Superior	Variação
Prevalência de AR	(0,61%-0,66%)	(0,49%-0,53%)	(0,73%-0,79)	±20%
Pacientes diagnosticados	25%	20,0%	30,0%	±20%
Tratados com biológicos	(27,7%-38,73%)	(22,2%-31%)	(33,2%-46,5%)	±20%
Em tratamento no SUS	87,9%	70,3%	100%*	±20%
Tratados em 1ª linha	(75,3%-63,6%)	(60,2%-50,8%)	(90,3%-76,3%)	±20%
Tratados com monoterapia	33%	26,4%	39,6%	±20%

\* O limite superior considerando uma variação de +20% daria 105%. Consideramos 100% por ser o valor

Os resultados foram representados pelo impacto incremental no primeiro ano após a incorporação e no total acumulado em 5 anos para os limites inferior e superior propostos em relação ao cenário base da análise (taxa de difusão de 50%). As variações referentes a prevalência, taxa de pacientes diagnosticados, tratados com biológicos, tratados na 2ª etapa e em monoterapia, foram agrupados na categoria “Outros Parâmetros”. Tais parâmetros como são interdependentes, a variação de 20% produz uma influencia igual no resultado final do modelo.

**TABELA 24. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA.**

Parâmetros	1º ano após a incorporação		Total acumulado em 5 anos	
	Limite inferior	Limite superior	Limite inferior	Limite superior
Outros parâmetros	-R\$ 4.318.117	-R\$ 6.477.176	-R\$ 51.681.261	-R\$ 77.521.892
Tratados no SUS	-R\$ 4.318.117	-R\$ 6.140.667	-R\$ 51.681.261	-R\$ 73.494.399

SUS: Sistema único de saúde.

Para essa análise, adotou-se para o cenário base os custos relativos ao regime de manutenção como alternativa conservadora, pois o certolizumabe possui um custo maior quando considerado em regime de indução, devido a necessidade do uso de dose de ataque.



Desse modo, foi realizada uma análise de sensibilidade utilizando os custos de indução. Resultado expressos nas tabelas a seguir:

**TABELA 25. CUSTO ANUAL DE TRATAMENTO (INDUÇÃO)**

Tratamento	Custo anual de tratamento (indução)
ADA	R\$ 19.606,56
CZP	R\$ 13.284,04
ETN	R\$ 19.812,00
TCZ	R\$ 16.408,56

ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETN: etanercepte; TCZ: tocilizumabe.

**TABELA 26. ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO CONSIDERANDO CUSTOS DE INDUÇÃO.**

	2016	2017	2018	2019	2020	Total
<b>Cenário Projetado</b>	R\$ 73.295.880	R\$ 133.233.673	R\$ 183.162.149	R\$ 225.622.018	R\$ 261.925.875	R\$ 877.239.593
<b>Cenário Atual</b>	R\$ 78.882.948	R\$ 143.389.573	R\$ 197.123.909	R\$ 242.820.334	R\$ 281.891.497	R\$ 944.108.261
<b>Incremental</b>	-R\$ 5.587.069	-R\$ 10.155.901	-R\$ 13.961.760	-R\$ 17.198.316	-R\$ 19.965.622	-R\$ 66.868.668



#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O demandante solicitou a incorporação do tocilizumabe em monoterapia no tratamento da artrite reumatoide moderada a grave, como uma das primeiras opções de tratamento com biológicos em pacientes com contraindicação aos MMCDs sintéticos, ou seja, mesma etapa de tratamento dos agentes biológicos anti-TNF já incorporados no SUS. Apesar de não estar explicitamente delimitada no PCDT vigente, o demandante restringe sua indicação e comparação aos agentes anti-TNF (adalimumabe, etanercepte e certolizumabe pegol) com indicação de uso em monoterapia prevista em bula.

Foram apresentadas evidências de comparação direta e indireta. Os estudos de comparação indireta concluem que o uso de biológicos anti-TNF em monoterapia apresenta desempenho inferior ao seu uso combinado com MMCD sintético e retratam uma potencial superioridade do tocilizumabe frente aos demais comparadores com base nos dados dos rankings de probabilidade de ser o melhor tratamento. Todavia, tais estudos possuem limitações importantes que reduzem a confiança sobre a interpretação de suas estimativas. Dentre as evidências submetidas, destaca-se um ensaio clínico randomizado com baixo risco de viés que comparou o tocilizumabe em monoterapia com o agente anti-TNF adalimumabe. Seus resultados mostram uma superioridade do tocilizumabe de forma consistente em variados desfechos relevantes no acompanhamento da artrite reumatoide. Seu período de seguimento é um fator limitante sobre os dados de segurança com o uso em longo prazo e deve ser considerado na elaboração de recomendações.

Em relação à avaliação econômica, o demandante realizou uma comparação de custos por resposta. As análises comparando o tocilizumabe com o adalimumabe e o etanercepte apontaram que o tratamento com tocilizumabe apresentou custos menores e uma eficácia maior. Já quando comparado ao certolizumabe, o tocilizumabe apresentou uma eficácia maior, mas também um custo de tratamento superior.

Os modelos de impacto orçamentário apresentados estimam que, 5 anos após de incorporação, pode haver uma redução de gastos de aproximadamente R\$ 64.601.576,00.



## 5. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC:

Na 45ª reunião da CONITEC, realizada nos dias 04 e 05/05 de 2016, a demanda de tocilizumabe para o tratamento da artrite reumatoide moderada a grave na etapa de tratamento com biológicos em monoterapia foi apreciada inicialmente pelo membros do plenário, que após discussão considerou que há uma falta de evidências diretas que comprovem superioridade terapêutica do tocilizumabe comparado à alternativa de menor custo no SUS (certolizumabe pegol). Somente isso justificaria um preço mais elevado para o tocilizumabe e o *market share* de 50% adotado no estudo de impacto orçamentário.

A matéria foi disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável.

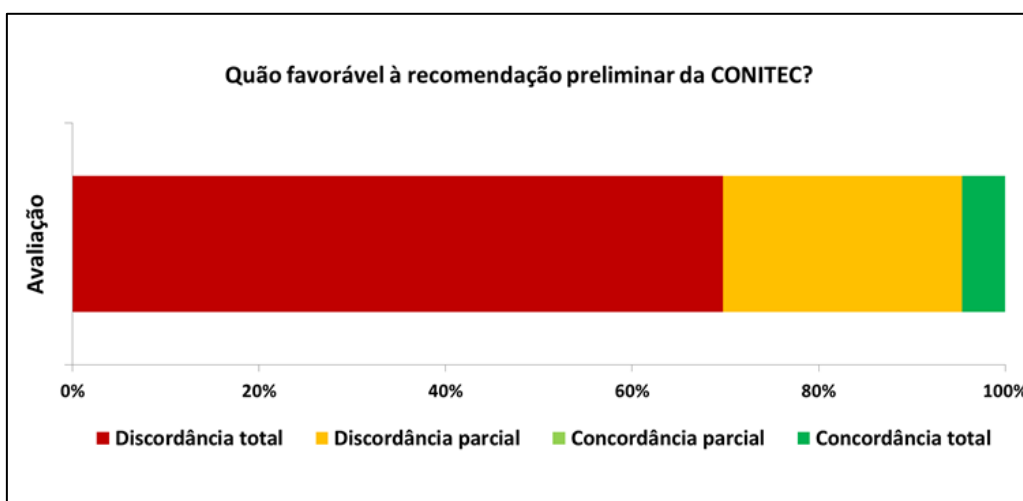


## 6. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 08/2016 foi realizada entre os dias 15/03/2016 e 04/04/2016. Foram recebidas 46 contribuições de cunho técnico-científico e 206 contribuições de experiência ou opinião.

### 6.1 Contribuições técnico-científicas

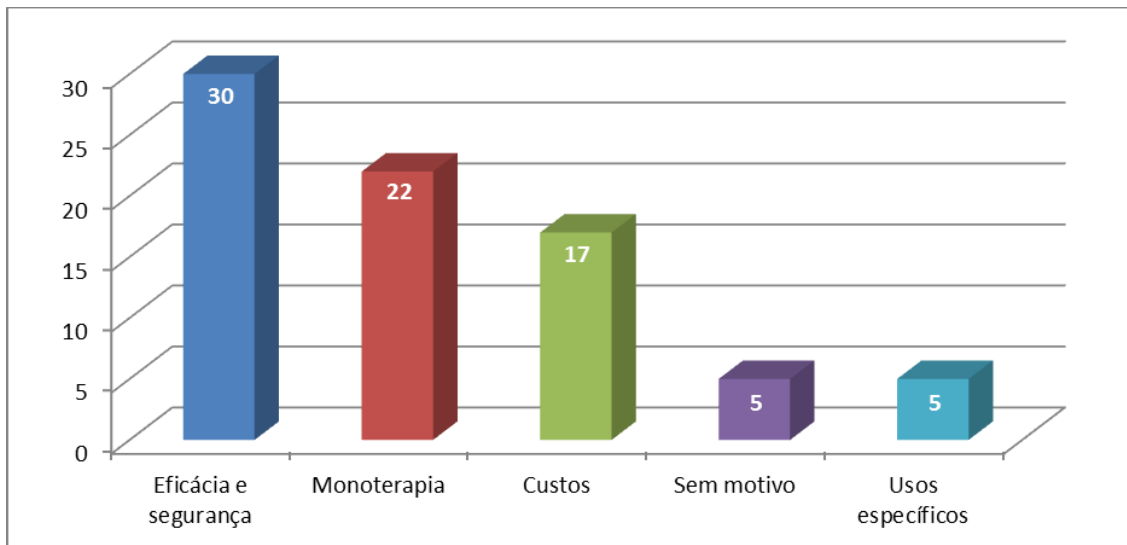
De acordo com a análise inicial, a maioria das 43 contribuições se declararam de forma discordante da recomendação preliminar da Conitec (Figura 8).



**FIGURA 8.** CONDORDÂNCIA DECLARADA SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC DAS CONSTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS (N=43).

Na análise do teor, das 43 contribuições recebidas, duas foram excluídas por se tratar de duplicação de outra contribuição e por estar sem conteúdo. Dentre as motivações das contribuições, 12% não apresentaram motivo técnico, 73% falaram sobre a eficácia e segurança do medicamento, 54% sobre a possibilidade de utilização em monoterapia, 12% sobre o uso em pacientes com condições específicas (ex: indivíduos com tuberculose) e 41% versaram sobre os custos de tratamento mais favoráveis .





**FIGURA 9.** DISTRIBUIÇÃO DOS MOTIVOS PARA POSIÇÃO CONTRÁRIA DE CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS (N=41)

#### **Eficácia e segurança do medicamento**

A maioria das contribuições que falaram sobre a eficácia do medicamento, ressaltam o estudo ADACTA [8], que demonstra a superioridade do tocilizumabe em relação ao adalimumabe em monoterapia. Além disso, foram apresentados estudos de comparação indireta que demonstram, no mínimo, similaridade de efeito com os comparadores anti-TNFs. Em relação à segurança e uso em longo prazo, foram recebidas contribuições de estudos de seguimento que dão suporte a um perfil semelhante aos demais agentes. Após discussão com o plenário da Conitec, o presente relatório foi atualizado com tais dados no item “ dados de seguimento”.

#### **Custos**

Ressaltou-se que o Tocilizumabe possui um custo de tratamento menor que os medicamentos mais utilizados na etapa de tratamento proposta para incorporação. Foi levantado também que uma comparação apenas com o certolizumabe não seria adequada, a não ser que o certolizumabe fosse obrigatório como primeiro medicamento biológico para AR em todos os casos.

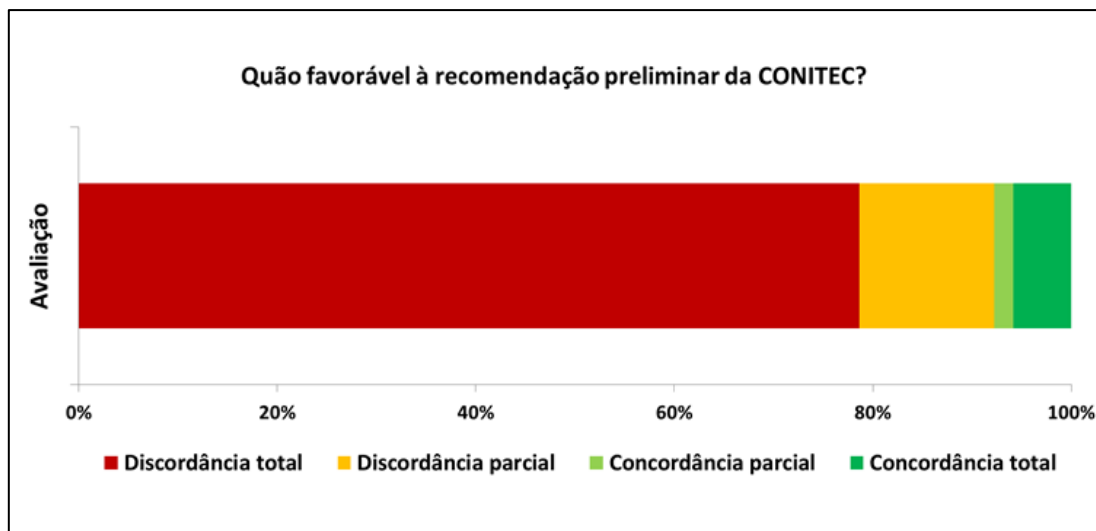
Em relação ao *market share* adotado no estudo de impacto orçamentário apresentado pela empresa, foi justificado que, com base na superioridade em relação adalimumabe, a



empresa assumiu que o tocilizumabe atingiria um market share equivalente ao seu comparador. De qualquer forma, novos estudos de impacto orçamentário foram apresentados com market share reduzido de 25% e 15% onde o tocilizumabe ainda apresentou uma economia de recursos como resultado.

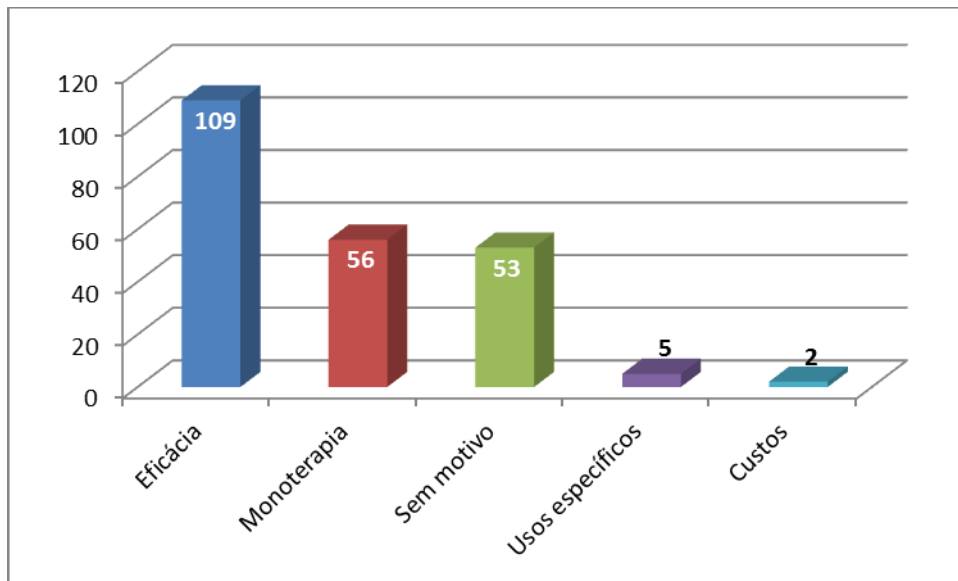
## 6.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

De acordo com a análise inicial, a maioria das 206 contribuições se declararam de forma discordante da recomendação preliminar da Conitec (Figura 10).



**FIGURA 10.** CONDORDÂNCIA DECLARADA SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC DAS CONSTRIBUIÇÕES DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO (N=206).

Na análise do teor, das 206 contribuições recebidas, 31 foram excluídas por serem duplicadas ou em branco. Em relação à origem, 42 foram de experiência pessoal, 52 de experiência profissional e 81 foram contribuições sem experiência. Considerando seu teor, todos os relatos foram desfavoráveis à recomendação preliminar da CONITEC. Dentre os motivos, 30% não apresentavam motivação técnica, 62% relatavam a eficácia comprovada, 32% a possibilidade de uso em monoterapia, 3% falavam sobre o uso situações específicas, apenas 1% versou sobre os custos favoráveis.



**FIGURA 11.** DISTRIBUIÇÃO DOS MOTIVOS PARA POSIÇÃO CONTRÁRIA DE CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS (N=175).

## 7. DELIBERAÇÃO FINAL

Aos 29 (vinte e nove) dias do mês de junho de 2016, reuniu-se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC e os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do tocilizumabe para o tratamento da artrite reumatoide em pacientes que necessitem de medicamento modificador do curso da doença (MMCD) biológico em monoterapia, em 1ª linha de tratamento com biológico.

Recomendou, porém, que o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide do Ministério da Saúde seja atualizado e adequado no sentido do alinhamento de todos os MMCD biológicos em uma única etapa do tratamento posterior à falha aos agentes MMCD sintéticos (primeira etapa). A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 197/2016.



## 8. DECISÃO

### PORTARIA Nº 34, DE 20 DE SETEMBRO DE 2016

Torna pública a decisão de não incorporar o tocilizumabe para o tratamento da artrite reumatoide em pacientes que necessitem de medicamento modificador do custo da doença (MMCD) biológico em monoterapia, em 1ª linha de tratamento com biológico, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide será adequado no sentido do alinhamento de todos os MMCD biológicos em uma única etapa do tratamento.

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 em pacientes que necessitem de medicamento modificador do custo da doença (MMCD) biológico em monoterapia, em 1ª linha de tratamento com biológico, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide será adequado no sentido do alinhamento de todos os MMCD biológicos em uma única etapa do tratamento.

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/>.

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.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



## 9. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 996, de 30 de setembro de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Brasília: D.O.U.; 2015.
2. Goeldner I, Skare TL, Reason IT de M, Utiyama SR da R. Rheumatoid arthritis: a current view. *J Bras Patol e Med Lab. SBPC, SBP, SBC*; 47(5):495–503.
3. Senna ER, De Barros ALP, Silva EO, Costa IF, Pereira LVB, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004 Mar;31(3):594–7.
4. Marques-Neto JF, Gonçalves ET, Langen LFOB, Cunha M, Radominski S, Oliveira SM. Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. *Rev Bras Reum*. 1993;33(5):169–73.
5. Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(2 Suppl 1):1–12.
6. Malotki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman A, Liu Z, Routh K, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2011 Mar;15(14).
7. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Actemra (Tocilizumabe). Bula do medicamento.
8. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013 May;381(9877):1541–50.
9. MacGilchrist, Orme, Mitchell S, Spurden, Bird. Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: analysis of American College of Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70. *Biol Targets Ther*. 2012 Dec;429.
10. Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs – a systematic review and network meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12(1):102.
11. Buckley F, Finckh A, Huizinga TWJ, Dejonckheere F, Jansen JP. Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis. *J Manag care Spec Pharm*. 2015 May;21(5):409–23.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 72 p.



13. Curtis JR, Perez-Gutthann S, Suissa S, Napalkov P, Singh N, Thompson L, et al. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a case study of safety evaluations of a large postmarketing data set from multiple data sources. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Feb;44(4):381–8.
14. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Oct 1;68(10):1580–4.
15. 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. *Mod Rheumatol*. 2010 Jun 11;20(3):222–32.
16. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, Kremer J, Khraishi M, Gomez-Reino 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 1;40(6):768–80.
17. Yamamoto K, Goto H, Hirao K, Nakajima A, Origasa H, Tanaka K, et al. Longterm Safety of Tocilizumab: Results from 3 Years of Followup Postmarketing Surveillance of 5573 Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2015 Aug 1;42(8):1368–75.
18. Kremer JM, Blanco R, Halland A-M, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Mela CM, et al. Clinical efficacy and safety maintained up to 5 years in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in a randomised trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Apr 15;
19. Sakai R, Cho S-K, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Tanaka M, et al. Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry. *Arthritis Res Ther*. 2015 Dec 23;17(1):74.
20. van de Putte LBA. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis*. 2004 May 1;63(5):508–16.
21. van de Putte LBA. Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Ann Rheum Dis*. 2003 Dec 1;62(12):1168–77.
22. Moreland LW. Etanercept Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*. 1999 Mar 16;130(6):478.
23. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun 1;68(6):805–11.
24. Stevenson M, Archer R, Tosh J. Technology Assessment Report commissioned by the NIHR HTA Programme on behalf of the National Institute for Health and Clinical Excellence Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment. 2013.