

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – TOCILIZUMAB

Medicamento	Apresentação	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
ROACTEMRA	Embalagem contendo 1 frasco de 4 ml de concentrado para solução para perfusão, doseado a 20 mg/ml	*	*	Roche Registration, Ltd.
	Embalagem contendo 4 frascos de 4 ml de concentrado para solução para perfusão, doseados a 20 mg/ml	*	*	
	Embalagem contendo 1 frasco de 10 ml de concentrado para solução para perfusão, doseado a 20 mg/ml	*	*	
	Embalagem contendo 4 frascos de 10 ml de concentrado para solução para perfusão, doseados a 20 mg/ml	*	*	
	Embalagem contendo 1 frasco de 20 ml de concentrado para solução para perfusão, doseado a 20 mg/ml	*	*	
	Embalagem contendo 4 frascos de 20 ml de concentrado para solução para perfusão, doseados a 20 mg/ml	*	*	

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

Data de autorização de utilização – 14-09-2010

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de Agosto

Indicações terapêuticas constantes do RCM - RoActemra, em associação com metotrexato (MTX), é indicado no tratamento da artrite reumatóide (AR) activa, moderada a grave, em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada ou foram intolerantes a terapêutica prévia com um ou mais fármacos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARDs) ou antagonistas do factor de necrose tumoral (TNF). Nestes doentes, RoActemra pode ser usado em monoterapia em caso de intolerância a MTX ou quando o uso continuado de MTX é inapropriado.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O tocilizumab tem valor terapêutico acrescido nos doentes que já foram tratados com DMARDs biológicos que neutralizem o TNFalfa (anticorpos monoclonais ou receptores modificados). O tratamento com tocilizumab apresenta custos inferiores ao do comparador seleccionado e, portanto, vantagem económica *versus* essa alternativa.

2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA¹

O tocilizumab é um agente imunossupressor, inibidor da interleucina 6.

Em termos de mecanismo de acção, o tocilizumab liga-se especificamente a receptores IL-6 solúveis e de membrana (sIL-6R e mL-6R). Tocilizumab demonstrou inibir a sinalização mediada por sIL-6R e mL-6R. A

IL-6 é uma citocina pleiotrópica pró-inflamatória produzida por uma variedade de tipos de células, incluindo linfócitos T e B, monócitos e fibroblastos. A IL-6 está envolvida em diversos processos fisiológicos, tais como a activação dos linfócitos T, a indução da secreção de imunoglobulinas, a indução de síntese de proteínas hepáticas de fase aguda e a estimulação da hematopoiese. A IL-6 tem sido implicada na patogénese de diversas doenças, incluindo patologias inflamatórias, osteoporose e neoplasia.

Em estudos clínicos com tocilizumab observou-se um rápido decréscimo da PCR, da velocidade de sedimentação dos eritrócitos e da seroproteína A amiloide (SAA). O tratamento com tocilizumab foi associado à redução do número de plaquetas dentro do intervalo normal. Com tocilizumab observou-se um aumento dos níveis de hemoglobina através da diminuição dos efeitos da IL-6 na secreção hepática de hepcidina com o consequente aumento da disponibilidade de ferro.

A farmacocinética de tocilizumab foi determinada com recurso a uma análise farmacocinética populacional numa base de dados constituída por 1.793 doentes com AR tratados com uma perfusão de uma hora de 4 e 8 mg/kg de tocilizumab, de 4 em 4 semanas, durante 24 semanas.

Os seguintes parâmetros (média previsível \pm DP) foram estimados para uma dose de 8 mg/kg de tocilizumab, administrada de 4 em 4 semanas: área sob a curva (AUC) em estado estacionário = 35000 ± 15500 h· μ g/ml, concentração mínima (C_{min}) = $9,74 \pm 10,5$ μ g/ml

e concentração máxima (C_{max}) = $183 \pm 85,6$ μ g/ml; os rácios de acumulação para a AUC e C_{max} foram pequenos, 1,22 e 1,06, respectivamente. O rácio de acumulação para a C_{min} foi superior (2,35). O estado estacionário foi atingido após a primeira administração para a C_{max} e após 8 e 20 semanas para a AUC e C_{min} , respectivamente.

Em termos de distribuição, em doentes com AR o volume de distribuição central foi de 3,5 l, o volume de distribuição periférico foi de 2,9 l, resultando num volume de distribuição em estado estacionário de 6,4 l.

Em termos de eliminação, após a administração intravenosa, o tocilizumab sofre uma eliminação bifásica da circulação. A depuração total de tocilizumab foi dependente da concentração e é a soma da depuração linear e não-linear. A depuração linear foi um parâmetro estimado na análise farmacocinética populacional e foi de 12,5 ml/h. A depuração não-linear, dependente da concentração, desempenha um papel principal com baixas concentrações de tocilizumab. Quando a via de depuração não-linear é saturada, com concentrações maiores de tocilizumab, a depuração é principalmente determinada pela depuração linear.

O $t_{1/2}$ de tocilizumab foi dependente da concentração.

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO

1-16

O tocilizumab demonstrou ser eficaz na melhoria dos sinais e sintomas da AR, proporcionando remissão da doença (descrita como um objectivo de tratamento muito

ambicioso - high hurdle endpoint) em cerca de um terço dos doentes, independentemente dos tratamentos farmacológicos anteriormente instituídos.

Demonstrou actuar quer na componente articular (dor e a tumefacção), quer na componente sistémica da AR (anemia, fadiga crónica e inflamação generalizada). Adicionalmente, o tocilizumab demonstrou ter um efeito rápido, significativo e mantido na diminuição dos níveis de proteína c-reativa, importante marcador de inflamação, para valores dentro do intervalo normal.

O tocilizumab corrige a anemia associada à AR, normalizando os níveis de hemoglobina ao fim de 10 semanas de tratamento, o que se traduz numa melhoria importante da capacidade física dos doentes.

O tocilizumab oferece aos doentes uma probabilidade significativamente maior de atingirem remissão DAS28 (DAS < 2.6) ou uma resposta ACR significativa (ACR70), comparativamente aos anti-TNFs:

- Aproximadamente metade dos doentes tratados com tocilizumab atingiram uma baixa actividade da doença, independentemente da população de doentes estudada e, mais importante, aproximadamente um terço atingiu remissão DAS28.
- De acordo com uma análise Mixed Treatment Comparison, os doentes tratados com tocilizumab têm uma probabilidade significativamente maior de atingirem uma resposta ACR70 do que os doentes tratados com anti-TNFs. Estima-se que 28% dos

doentes tratados com tocilizumab obtenham uma resposta ACR70, enquanto que com o tratamento com anti-TNFs a estimativa é de 15%. A resposta ACR70 é frequentemente descrita como um objectivo de tratamento muito ambicioso (high hurdle endpoint), uma vez que representa uma melhoria muito significativa dos sinais e sintomas da doença.

Para além de proporcionar os importantes benefícios clínicos acima descritos, o tocilizumab demonstra eficácia noutros parâmetros clínicos chave, nomeadamente respostas ACR20 e ACR50: de acordo com os resultados de uma comparação indirecta entre tocilizumab e outros DMARDs, conclui-se que tocilizumab atinge respostas ACR20 (65% vs. 64% para os anti-TNFs) e ACR 50 (42% vs. 40% para os anti-TNFs) comparáveis aos outros DMARDs.

O tocilizumab constitui uma alternativa terapêutica para os doentes com AR refractária aos anti-TNF, tendo sido observada resposta ACR superior à alternativa disponível.

Como conclusão da avaliação do valor terapêutico acrescentado, o tocilizumab é uma alternativa válida face ao comparador (abatacept), podendo haver doentes que, por intolerância ou eventuais reacções adversas, não possam ser tratados com abatacept, mas sim com tocilizumab. O medicamento apresenta valor terapêutico acrescido, face ao comparador, nos doentes que já foram tratados com DMARDs biológicos que

neutralizem o TNFalfa (anticorpos monoclonais ou receptores modificados).

4. VANTAGEM ECONÓMICA

O tratamento com tocilizumab tem um custo inferior ao tratamento com abatacept. Assim, a intervenção terapêutica associada ao tocilizumab apresenta vantagem económica face à intervenção terapêutica associada ao medicamento comparador.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objecto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 10 do art. 4.º e do art. 5.º, do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ RCM do tocilizumab

² Assessment report for RoActemra®, EMEA /26276/2009

³ Scientific discussion Enbrel®, EMEA/ 2004

⁴ Scientific discussion Orencia®, EMEA/ 2007

⁵ Resumo das Características do Medicamento RoActemra

⁶ Resumo das Características do Medicamento Orencia

⁷ Drugdex drug evaluation: Etanercept. Thomson Healthcare series, 2008

⁸ Drugdex drug evaluation: Abatacept. Thomson Healthcare series, 2008

⁹ Smolen J. et al, Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo controlled, randomized trial, *The Lancet* Vol371 March 22, 2008

¹⁰ Nishimoto N., Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6

inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x-ray reader-blinded randomized controlled trial of tocilizumab, *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162-67

¹¹ Genovese M. et al, Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs, *Arthritis & Rheumatism* Vol58, No10, October 2008

¹² Emery P. Et al, IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor biologicals: results from 24-week multicentre randomized placebo-controlled trial, *Ann Rheum Dis* 2008;67;1516-1523, July 14

¹³ Genovese M. et al, Efficacy and safety of selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy, *Ann Rheum Dis* 2008;67: 527-554, October 5

¹⁴ Genovese M. et al. Etanercept versus Methotrexate in patients with Early Rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum* 2002, 46 (6): 1443-1450

¹⁵ Genovese M. et al. Etanercept versus Methotrexate in patients with Early Rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum* 2002, 46 (6): 1443-1450

¹⁶ Van Der Heide D Inhibition of radiographic progression with combination etanerceptand methotrexate in patients with moderately active rheumatoid arthritis previously treated with monotherapy *Ann Rheum Diseases* published online 21 August 2008