

## RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Tocilizumab

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5170857		Embalagem contendo 1 frasco de 4 ml de concentrado para solução para perfusão, doseado a 20 mg/ml	
5170865		Embalagem contendo 4 frascos de 4 ml de concentrado para solução para perfusão, doseado a 20 mg/ml	
5170873	Roactemra	Embalagem contendo 1 frasco de 10 ml de concentrado para solução para perfusão, doseado a 20 mg/ml	Roche Registration GmbH
5170907		Embalagem contendo 4 frascos de 10 ml de concentrado para solução para perfusão, doseado a 20 mg/ml	
5170915		Embalagem contendo 1 frasco de 20 ml de concentrado para solução para perfusão, doseado a 20 mg/ml	
5170923		Embalagem contendo 4 frascos de 20 ml de concentrado para solução para perfusão, doseado a 20 mg/ml	

**Data de autorização:** 14/09/2010 / 20/05/2019\*

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita alínea c) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

**Medicamento órfão:** Sim  Não

**Classificação Farmacoterapêutica:** 16.3 - Imunomoduladores

**Indicações terapêuticas constantes do RCM:**

Roactemra, em associação com metotrexato (MTX), é indicado no:

- tratamento da artrite reumatoide (AR) grave, ativa e progressiva em doentes adultos não tratados previamente com MTX.
- tratamento da AR ativa, moderada a grave, em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada ou foram intolerantes a terapêutica prévia com um ou mais fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) ou antagonistas do fator 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.

Roactemra demonstrou reduzir a taxa de progressão de lesão articular, avaliada por radiografia convencional, e melhorar a função física, quando administrado em associação com metotrexato.

Roactemra é indicado no tratamento da artrite idiopática juvenil sistémica (AIJs) ativa em doentes com 2 ou mais anos de idade que responderam inadequadamente a terapêutica prévia com AINEs e corticosteroides sistémicos. Roactemra pode ser administrado em monoterapia (em caso de intolerância a MTX ou quando o tratamento com MTX é inapropriado) ou em associação a MTX.

Roactemra, em associação com metotrexato (MTX), é indicado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp; fator reumatoide positivo ou negativo e oligoartrite estendida) em doentes com 2 ou mais anos de idade que responderam inadequadamente a terapêutica prévia com MTX. Roactemra pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância a MTX ou quando o tratamento com MTX é inapropriado.

RoActemra é indicado no tratamento do síndrome de libertação de citocinas (SLC) grave ou potencialmente fatal induzido por células T modificadas com recetor antigénio quimérico (chimeric antigen receptor, CAR) em doentes adultos e pediátricos com 2 ou mais anos de idade.

RoActemra é indicado no tratamento da Arterite das Células Gigantes (ACG) em doentes adultos.

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação** - RoActemra, em associação com metotrexato (MTX), é indicado no tratamento da artrite reumatóide (AR) ativa, moderada a grave, em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada ou foram intolerantes a terapêutica prévia com um ou mais fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) ou antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF).

\*RoActemra é indicado no tratamento do síndrome de libertação de citocinas (SLC) grave ou potencialmente fatal induzido por células T modificadas com recetor antigénio quimérico (chimeric antigen receptor, CAR) em doentes adultos e pediátricos com 2 ou mais anos de idade.

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

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

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

## 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O tocilizumab tem valor terapêutico acrescido nos doentes que já foram tratados com DMARDs biológicos que neutralizam 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. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

<b>Propriedades farmacológicas</b>	<p>O tocilizumab é um inibidor competitivo da ligação da IL-6 aos seus recetores, tanto solúvel como transmembranar (sIL-6R e mIL-6R)<sup>51</sup>, e inibe a sinalização mediada por estes recetores, reduzindo a atividade pro-inflamatória da IL-6. A IL-6 é uma citocina pleiotrópica pró-inflamatória produzida por uma variedade de tipos de células, incluindo células T e B, monócitos e fibroblastos. A IL-6 está envolvida em diversos processos fisiológicos, tais como ativação das células T, indução da secreção de imunoglobulinas, indução de síntese de proteínas hepáticas de fase aguda e estimulação da hematopoiese.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<b>Valor terapêutico acrescentado</b>	<p>O tocilizumab demonstrou ser eficaz na melhoria dos sinais e sintomas da AR, bem como proporcionou 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.</p> <p>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-reactiva, importante marcador de</p>

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).

---

### 3. AVALIAÇÃO 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 objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo da legislação em vigor

---

### 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

<sup>1</sup> RCM do tocilizumab

<sup>2</sup> Assessment report for RoActemra®, EMEA /26276/2009

<sup>3</sup> Scientific discussion Enbrel®, EMEA/ 2004

<sup>4</sup> Scientific discussion Orencia®, EMEA/ 2007

<sup>5</sup> Resumo das Características do Medicamento RoActemra

<sup>6</sup> Resumo das Características do Medicamento Orencia

<sup>7</sup> Drugdex drug evaluation: Etanercept. Thomson Healthcare series, 2008

<sup>8</sup> Drugdex drug evaluation: Abatacept. Thomson Healthcare series, 2008

<sup>9</sup> 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

<sup>10</sup> 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

<sup>11</sup> 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

<sup>12</sup> 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

<sup>13</sup> 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

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

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

<sup>16</sup> 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