

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

ROACTEMRA (TOCILIZUMAB)

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

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

28/01/2022

Roactemra (Tocilizumab)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 08/12/2021

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Tocilizumab

Nome do medicamento: Roactemra

Apresentação(ões):

- Embalagens de 4 canetas pré-cheias, contendo solução injetável a 162 mg/0.9 ml de tocilizumab – registo n.º 5751177
- Embalagens de 4 canetas seringas-cheias, contendo solução injetável a 162 mg/0.9 ml de tocilizumab – registo n.º 5603758

Titular da AIM: Roche Registration GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Roactemra é indicado no tratamento da Arterite das Células Gigantes (ACG) em doentes adultos.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Roactemra (tocilizumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento da Arterite das Células Gigantes em doentes adultos.

Face a melhores cuidados de suporte concluiu-se que o medicamento apresenta VTA major.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Roactemra (tocilizumab) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características especificadas do medicamento e da doença em causa.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A Arterite de Células Gigantes (ACG) é uma vasculite granulomatosa idiopática crónica que afeta vasos de médio e grande calibre. Trata-se da vasculite mais comum em pessoas com ≥ 50 anos, sendo 2-3x mais frequente em mulheres. A incidência anual da ACG varia entre 15-25 casos por 100 000¹, sendo mais elevada nos países escandinavos. No sul da Europa, concretamente em Espanha a incidência de ACG é de 10.1/100 000 indivíduos com ≥ 50 anos². No que diz respeito à prevalência, as estimativas reportadas para os países da Europa continental variam entre 44 (Alemanha) e 88 (Itália) casos por 100 000 habitantes com idade ≥ 50 anos³. Aplicadas à população residente em Portugal, estas estimativas originam um número de casos prevalentes entre 1913 e 3827.

Os vasos tipicamente atingidos são os ramos da carótida e das artérias vertebrais, mas outras artérias podem estar envolvidas, nomeadamente a aorta ou as artérias axilares.

Os sintomas cranianos são os mais característicos, particularmente a cefaleia intensa de difícil controlo, claudicação dos masséteres, hiperestesia do couro cabeludo e alterações da visão, associadas a sintomas constitucionais e elevação de parâmetros laboratoriais. Contudo, podem ocorrer formas menos típicas e esta doença apresentar-se como febre de origem indeterminada, claudicação dos membros, sopros, assimetria do pulso ou insuficiência aórtica. A biópsia da artéria temporal superficial é ainda o gold-standard para estabelecer este diagnóstico, mas cada vez mais tende a ser substituída por métodos não invasivos como seja a ecografia ou a PET⁴.

Importância social da doença

A ACG apresenta uma elevada morbidade principalmente devido à diminuição da visão (15-25% dos doentes) e amaurose definitiva em 9% dos casos⁵. Adicionalmente, o risco de desenvolver aneurismas e dissecção da aorta é substancialmente mais elevado do que nos indivíduos do mesmo sexo e idade⁶. Em termos de impacto individual da doença, que é frequentemente indistinguível dos efeitos da corticoterapia associada, os doentes tipicamente referem dor, desconforto, fadiga, perturbações da visão e do sono, baixa qualidade de vida, perturbações afetivas e custos com perdas de produtividade [Liddle, 2017, doi: 10.1136/bmjopen-2017-017073]. No que diz respeito em particular aos custos diretos, num estudo recente realizado em França estimou-se um custo incremental, quando comparado com controlos sem a doença, de 6406 euros aos 3 anos e 7236 euros aos 5 anos, sendo significativamente mais elevado durante os primeiros 3 anos de seguimento e justificado sobre tudo por procedimentos médicos e paramédicos, internamentos e medicação [Mounié, 2018, doi: 10.1002/acr.23429]. Nos EUA, o custo incremental mediano da doença ao longo dos primeiros cinco anos foi estimado em 4662 dólares [Koster, 2017, doi: 10.3899/jrheum.161516].

O tratamento, baseado na corticoterapia prolongada e em doses elevadas (0,75 – 1 mg/kg/dia, associada ou não a pulsos de metilpredisolona ev), tem consequências negativas para a maioria destes doentes de idade avançada⁷. As estratégias para minorar os efeitos adversos da corticoterapia não têm sido eficazes, concretamente a utilização de metotrexato, de inibidores do TNF ou da Interleucina(IL)-1 têm mostrado benefícios marginais e inconsistentes [Yates, 2014, doi: 10.1007/s10067-013-2384-2].

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O tocilizumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado inibidor do recetor da IL-6 humana, produzido em células de ovário de hamster chinês. Está indicado em associação com o metotrexato no tratamento da artrite reumatoide ativa, nas formas poliarticular, e oligoarticular estendida de artrite idiopática juvenil (AIJ) e em monoterapia na AIJ sistémica. Mais recentemente obteve indicação na ACG, em associação a um regime de redução progressiva de corticoterapia.

Os glucocorticoides constituem o tratamento padrão da ACG, apesar dos efeitos secundários associados. Para minimizar esses efeitos secundários devem ser utilizadas as menores doses possíveis e durante um período mais curto possível. Contudo as estratégias para poupar corticoides não se têm mostrado eficazes, existindo uma lacuna terapêutica, que o tocilizumab poderá vir a colmatar.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o benefício adicional do tocilizumab na indicação ‘tratamento da Arterite das Células Gigantes (ACG) em doentes adultos’.

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
1	Doentes com ACG com risco elevado ou que desenvolveram complicações da corticoterapia (ex de população de alto risco: diabetes descompensada, osteoporose fracturária ou infeções recorrentes)	Tocilizumab	Melhores cuidados de suporte em adição a corticoterapia	Prática clínica
2	Doentes com ACG com baixo risco de desenvolver complicações da corticoterapia	Tocilizumab	Melhores cuidados de suporte em adição a corticoterapia	

Tabela 2 - Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Tocilizumab solução injectável doseada a 162 mg administrado por via sc uma vez por semana
	Medicamento comparador	Melhores cuidados de suporte

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela 2. Estes *outcomes* foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Tabela 3 - Outcomes e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Medidas de eficácia	
Controlo clínico da ACG (por ex. redução de <i>flares envolvendo a visão</i>)	Crítico
Redução do consumo de corticoides	Importante
Redução de complicações da corticoterapia (fraturas osteoporóticas, catarata, etc)	Crítico
Remissão sustentada sem corticoides	Crítico
Qualidade de vida	Crítico
Medidas de Segurança	
Eventos adversos	Importante
Eventos adversos graves	Crítico
Infeções graves e oportunistas	Crítico
Taxas de descontinuação por EA	Crítico
Reações alérgicas	Importante
Morte	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

Ensaio GiACTA²

Estudos excluídos da avaliação:

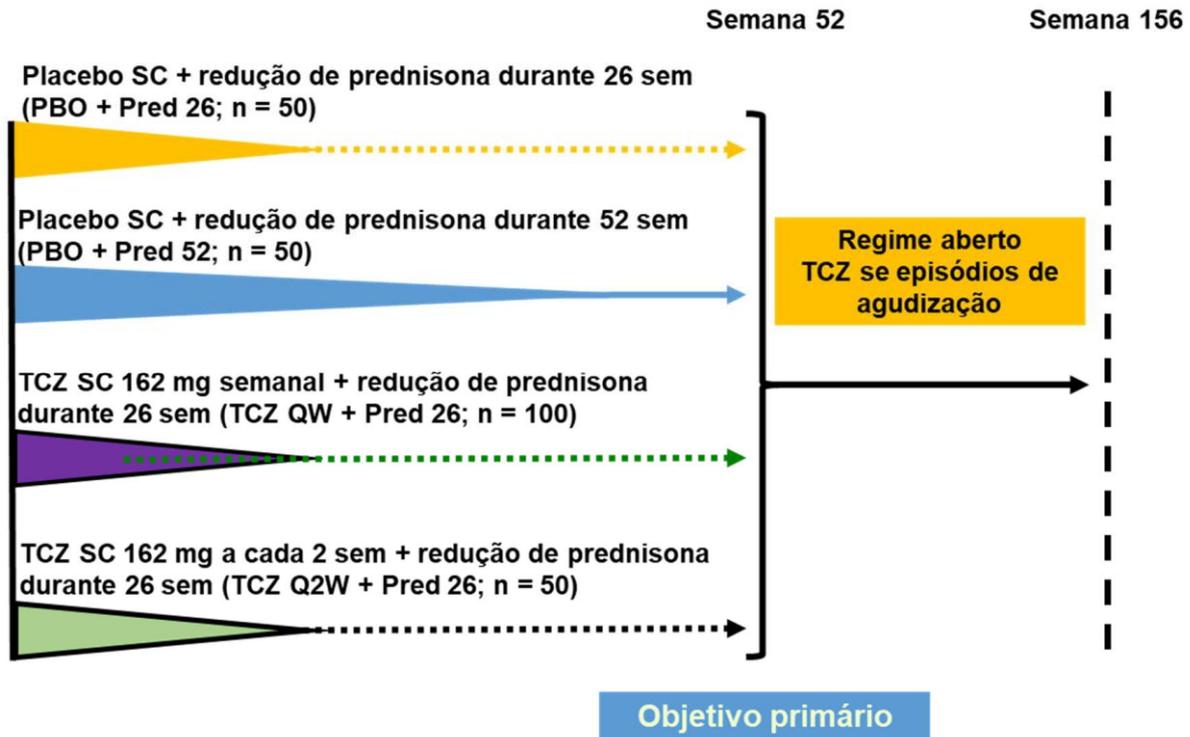
Nenhum

Estudos incluídos na avaliação:

Ensaio GiACTA²

Desenho de estudo

Ensaio clínico de fase III, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com placebo, com quatro braços, que avaliou a utilização de tocilizumab 162 mg de 1-1 semana, tocilizumab 162 mg de 2-2 semanas, ou placebo (os 3 em associação a um esquema de desabitação de corticoterapia de 26 semanas). Um quarto braço cumpriu placebo em associação a um esquema de desabitação de 52 semanas.



SC, subcutâneo; PBO, placebo; sem, semana; TCZ, tocilizumab; Q2W, de 2 em 2 semanas; QW, uma vez por semana

Figura 1 - Desenho do ensaio GiACTA (fonte: referência 2).

Critérios de inclusão

Foram incluídos doentes ≥ 50 anos que apresentaram arterite de células gigantes (ACG) nas 6 semanas prévias à *baseline*, que tinham antecedentes de aumento de velocidade de sedimentação atribuído a ACG. A atividade da doença foi definida como prova inequívoca de sintomas cranianos de ACG ou polimialgia reumática e aumento da concentração de reagentes de fase aguda.

O diagnóstico de ACG foi baseado nos resultados de biopsia da artéria temporal com características de ACG ou evidência de vasculite de grandes vasos na angiografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética ou tomografia por emissão de positrões (PET). Eram elegíveis doentes com diagnóstico de novo de ACG ou com doença recidivante.

Os critérios de exclusão foram: 1) cirurgia major nas 8 semanas prévias ou planeada nos 12 meses seguintes à aleatorização 2) transplante de órgão (exceto córnea) 3) evento isquémico major nas 12 semanas prévias 4) tratamento prévio com outros fármacos sob investigação nas 12 semanas prévias 5) tratamento prévio com terapias depletoras de células 6) tratamento prévio com gama-globulina IV nos 6

meses desde a *baseline* 7) tratamento prévio com agentes alquilantes 8) tratamento prévio com tocilizumab 9) imunização com vacina viva atenuada nas 4 semanas prévias 10) tratamento com hidroxicloroquina, ciclosporina, azatioprina ou metotrexato nas 4 semanas prévias 11) tratamento prévio com agentes biológicos em períodos de tempo definidos segundo as respectivas semi-vidas 12) tratamento com ciclofosfamida nos 6 meses prévios 13) necessidade de corticoterapia sistémica por outras patologias que não ACG 14) uso crónico de corticoides > 4 anos ou não-elegibilidade para descontinuação por insuficiência adrenal 15) antecedentes de reações alérgicas ou anafiláticas a anticorpos monoclonais ou prednisona 16) doença médica concomitante grave 17) doença hepática ativa 18) antecedentes de diverticulite ou doença inflamatória intestinal 19) antecedentes de infeção recorrente ou infeção atual 20) episódio major de infeção necessitando de internamento ou tratamento EV nas 4 semanas prévias ou tratamento oral nas 2 semanas prévias.

Aleatorização e ocultação

Os doentes foram aleatorizados numa proporção de 2:1:1:1 para: 1) tocilizumab 162 mg de 1-1 semana, 2) tocilizumab 162 mg de 2-2 semanas, 3) placebo (os 3 em associação a um esquema de desabitação de corticoterapia de 26 semanas). Um quarto braço cumpriu placebo em associação a um esquema de desabitação de 52 semanas.

A aleatorização foi estratificada de acordo com a dose basal de prednisona (≤ 30 ou > 30 mg por dia).

Não é referido o método de aleatorização nem se a mesma foi ocultada.

Os doentes, clínicos e avaliadores de *outcomes* estavam cegos para o braço de estudo.

Procedimentos

Foi iniciada corticoterapia para ACG ou continuada a dose prévia à escolha do investigador, até um máximo de 100mg diários EV.

A dose de prednisona foi reduzida semanalmente, de acordo com o protocolo. Doses > 20 mg eram administradas de forma *open-label*, mas menores que 20mg eram ocultadas. Uma vez atingidos os 0mg/dia, era usado placebo para manter a ocultação.

A atividade da doença foi avaliada a cada visita e determinado se a doença estava em remissão e se o doente podia prosseguir com a descontinuação de corticoterapia. Um *flare* era definido como recorrência de sinais e sintomas de ACG ou uma elevação de VS para 30mm/h ou mais, atribuível a ACG.

Se o doente se encontrasse em *flare*, a dose de prednisona era aumentada e retirado da ocultação, mas mantinha a terapêutica de base (tocilizumab ou placebo). A remissão era definida como ausência de *flare* e normalização da proteína C reativa (PCR).

Outcomes

O *endpoint* primário foi a proporção de doentes que alcançou remissão sustentada, da semana 12 à semana 52, e a adesão a uma redução padronizada de glucocorticoide durante 26 semanas (esquema curto), com tocilizumab em comparação com placebo.

O *endpoint* secundário principal foi avaliar a proporção de doentes em remissão sustentada da semana 12 à semana 52 com tocilizumab associado a prednisona em desmame durante 26 semanas versus placebo associado a prednisona em desmame durante 52 semanas (esquema longo).

Outros objetivos secundários foram a dose cumulativa de prednisona após 52 semanas, o tempo até ao primeiro *flare* após remissão, qualidade de vida e a avaliação global do doente da atividade da doença através de uma escala visual analógica (VAS). Foi ainda avaliada a incidência, natureza e gravidade dos efeitos adversos.

Análise estatística

Foi calculada uma dimensão amostral de 100 doentes no grupo sob tocilizumab semanal e 50 doentes nos restantes grupos, de modo a que o estudo tivesse 90% de poder estatístico para detetar uma diferença da percentagem de doentes com remissão mantida na semana 52 de 40%, a um nível de significância estatística de 0.01. A eficácia foi analisada na população *intention-to-treat*. Os *endpoints* secundários foram testados hierarquicamente para controlar a taxa de erro tipo I.

A comparação entre os grupos de tocilizumab e placebo foi realizada através de um teste de Cochran-Mantel-Haenszel de acordo com a dose basal de prednisolona.

O tempo até ao primeiro *flare* foi resumido através de curvas de Kaplan-Meier. Os grupos foram comparados através do uso de modelos de riscos proporcionais de Cox.

Resultados

Fluxo de doentes

De julho de 2013 a abril de 2015 foram aleatorizados 100 doentes ao grupo sob tocilizumab semanal, 50 ao grupo sob tocilizumab 2-2 semanas, 50 ao grupo placebo em esquema de descontinuação de 26 semanas e 51 ao grupo placebo em esquema de descontinuação de 52 semanas. Um total de 86% dos doentes completou 52 semanas de tratamento. A Figura 2 descreve o fluxo global de doentes.

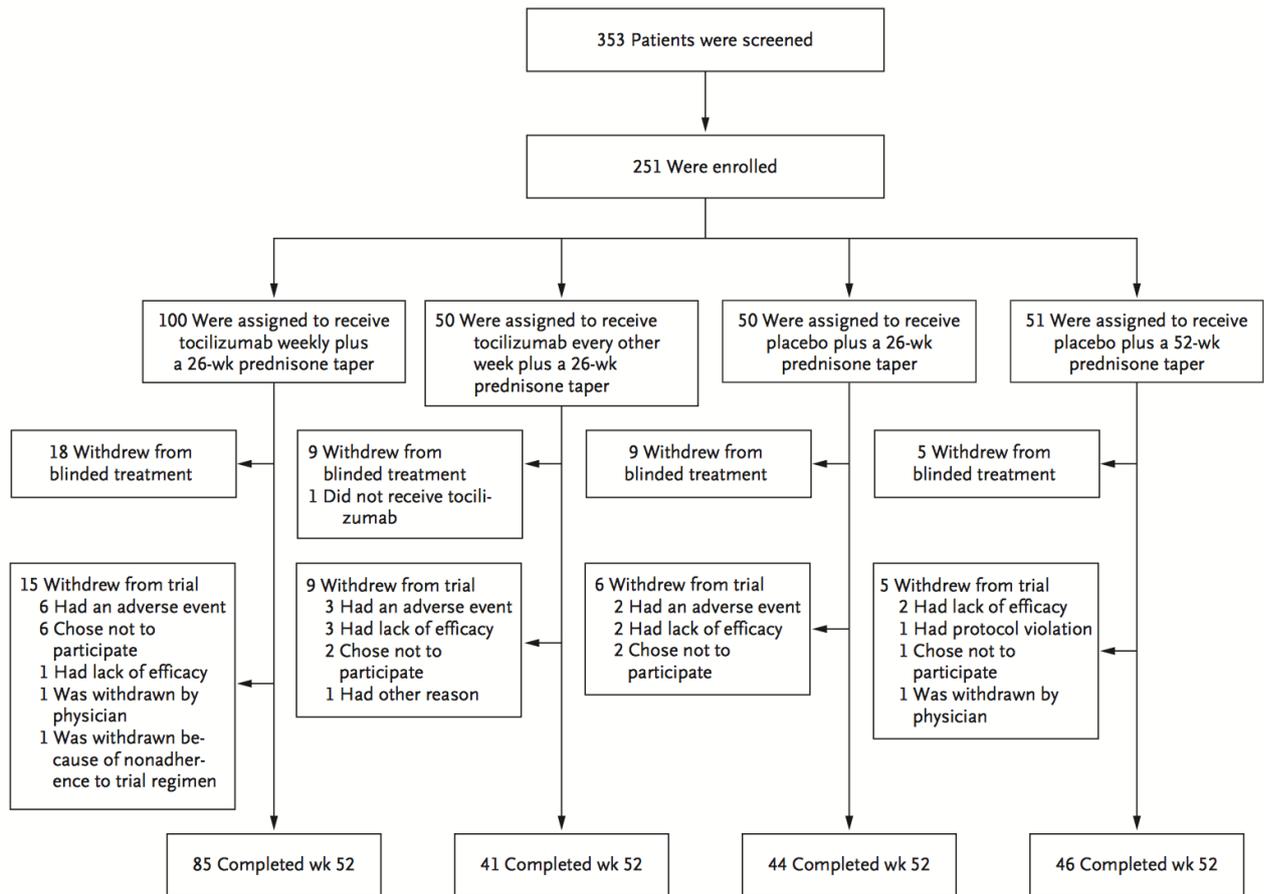


Figura 2 - Fluxo de doentes do ensaio GiACTA (fonte: extraído da referência 2).

Características basais dos doentes

As características basais dos doentes estão representadas na tabela 4, e são equilibradas entre os dois braços do ensaio.

Tabela 4 - Características basais dos doentes incluídos (fonte: extraído da referência 2).

Table 1. Demographic and Disease Characteristics of the Patients at Baseline.*				
Characteristic	Tocilizumab Weekly (N=100)	Tocilizumab Every Other Week (N=50)	Placebo + 26-Wk Taper (N=50)	Placebo + 52-Wk Taper (N=51)
Age — yr	69.5±8.5	69.4±8.2	69.3±8.1	67.8±7.7
Female sex — no. (%)	78 (78)	35 (70)	38 (76)	37 (73)
Race — no. (%)†				
Asian	0	1 (2)	0	0
Black	1 (1)	0	0	2 (4)
Other	1 (1)	1 (2)	0	0
White	97 (97)	47 (94)	50 (100)	49 (96)
Unknown	1 (1)	1 (2)	0	0
Weight — kg	69.8±13.8	70.8±16.1	70.1±15.8	73.1±15.3
Body-mass index‡	26.0±4.4	26.0±6.2	25.7±4.5	25.8±4.1
Giant-cell arteritis — no. (%)				
Newly diagnosed	47 (47)	26 (52)	23 (46)	23 (45)
Relapsing	53 (53)	24 (48)	27 (54)	28 (55)
Prednisone dose — no. (%)				
≤30 mg/day	52 (52)	25 (50)	27 (54)	26 (51)
>30 mg/day	48 (48)	25 (50)	23 (46)	25 (49)
Disease duration — days	307±564	258±501	365±570	255±436
Cranial signs or symptoms — no. (%)§	78 (78)	41 (82)	40 (80)	40 (78)
Symptoms of polymyalgia rheumatica — no. (%)¶	59 (59)	32 (64)	30 (60)	35 (69)
Erythrocyte sedimentation rate — mm/hr	24.6±18.7	20.8±18.1	28.8±25.4	24.2±18.2
Diagnosis — no. (%)				
By means of positive temporal-artery biopsy	57 (57)	34 (68)	36 (72)	29 (57)
By means of positive imaging	50 (50)	23 (46)	19 (38)	23 (45)

* Plus–minus values are means ±SD. There were no significant differences among the four trial groups.

† Race was reported by the patients and confirmed by the investigators during screening.

‡ The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

§ Cranial signs and symptoms were new-onset localized headache, scalp tenderness, temporal-artery tenderness, decreased pulsation, or jaw or mouth claudication.

¶ Symptoms of polymyalgia rheumatica were morning stiffness or pain in the shoulder or hip girdles.

|| The diagnosis could have been based on either or both types of assessment.

Eficácia

Controlo clínico da ACG (por ex. redução de *flares envolvendo a visão*)

Um total de 56% de doentes no grupo que recebeu tocilizumab semanal e 53% no grupo que recebeu tocilizumab a cada 2 semanas esteve em remissão sustentada entre a semana 12 e a semana 52, comparativamente a 14% no grupo placebo com redução da prednisona ao longo de 26 semanas ($p<0.001$) e 18% no grupo placebo com redução lenta de prednisona ao longo de 52 semanas ($p<0.001$).

Em todas as comparações o tocilizumab mostrou superioridade em relação ao placebo exceto no grupo que recebeu tocilizumab a cada 2 semanas quando comparado com o grupo placebo com redução lenta de prednisona (cumpru critérios de não inferioridade, mas não alcançou a superioridade).

A proporção de doentes que teve um *flare* no grupo que recebeu tocilizumab semanal foi de 23%, no grupo que recebeu tocilizumab a cada 2 semanas foi de 26% e nos grupos placebo com redução rápida e lenta de prednisona foi de 68% e de 49%, respetivamente. O tocilizumab reduziu significativamente a chance de *flare*, sendo o HR 0.23 (IC95% 0.12 a 0.66) para a administração semanal e o HR 0.28 (IC 95% 0.12 a 0.66) para a administração a cada 2 semanas, relativamente ao placebo com redução rápida de prednisona ($p < 0.001$ para ambas as comparações).

Foi obtido um resultado semelhante quando se analisou separadamente o grupo de doentes com recidiva da ACG. Nestes 131 doentes o risco de flare também foi inferior quando receberam tocilizumab semanal comparado com o grupo que recebeu placebo e reduziu prednisona ao longo de 26 semanas (HR 0.23; IC 95% 0.09 a 0.61; $p < 0.001$) e com o grupo com redução lenta de prednisona (HR 0.36; IC95% 0.13 a 1; $p = 0.01$). Neste grupo não houve diferença estatisticamente significativa na ocorrência de flares entre os doentes que receberam tocilizumab a cada 2 semanas e os que receberam placebo com redução rápida de corticoide ($p = 0.05$) ou redução lenta de corticoide ($p = 0.37$).

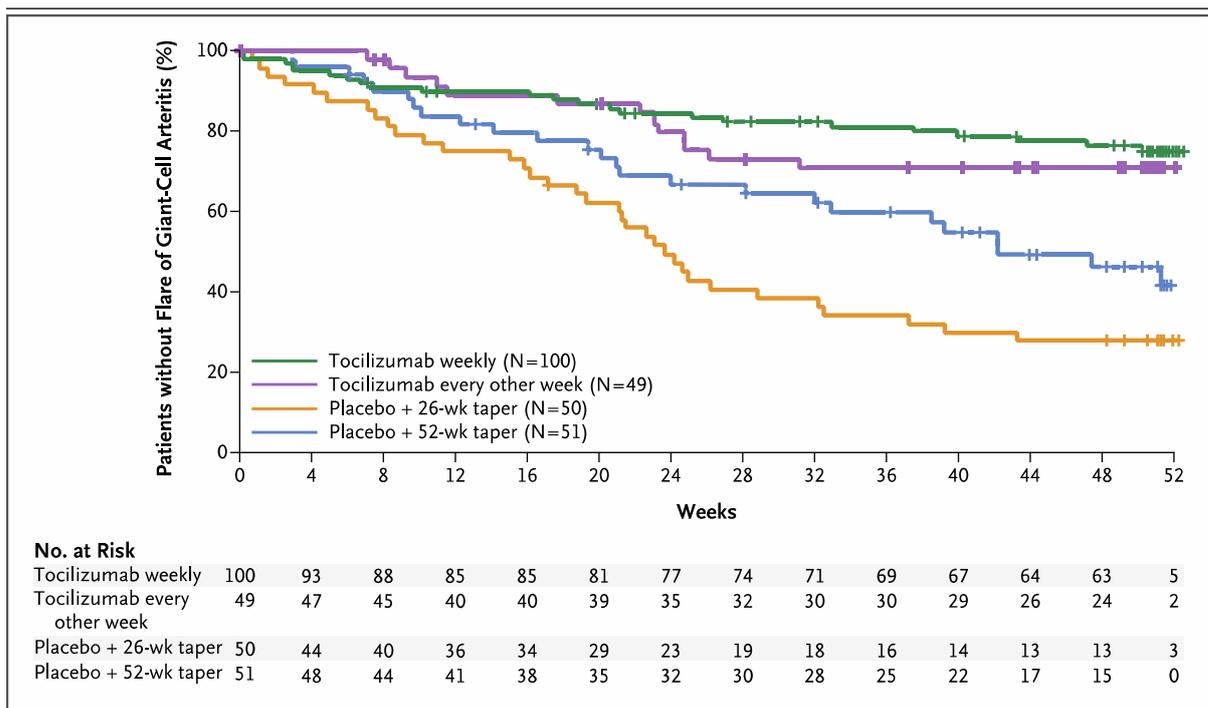


Figura 3 - Tempo até ao primeiro flare (fonte: referência 2).

Redução do consumo de corticoides

O consumo de corticoides ao longo das 52 semanas do estudo foi inferior nos doentes que receberam tocilizumab comparativamente aos que receberam placebo: 1862 mg (IC 95%, 1582 a 1942) no grupo que recebeu tocilizumab semanal, 1862 mg (IC 95%, 1568 a 2240) no grupo tratado com tocilizumab a

cada 2 semanas, 3296 mg (IC 95%, 2730 a 4024) no grupo placebo com redução rápida de prednisona e 3818 mg (IC 95%, 2818 a 4426) no grupo placebo com redução lenta de prednisona ($p < 0.001$ para todas as comparações entre tocilizumab e placebo).

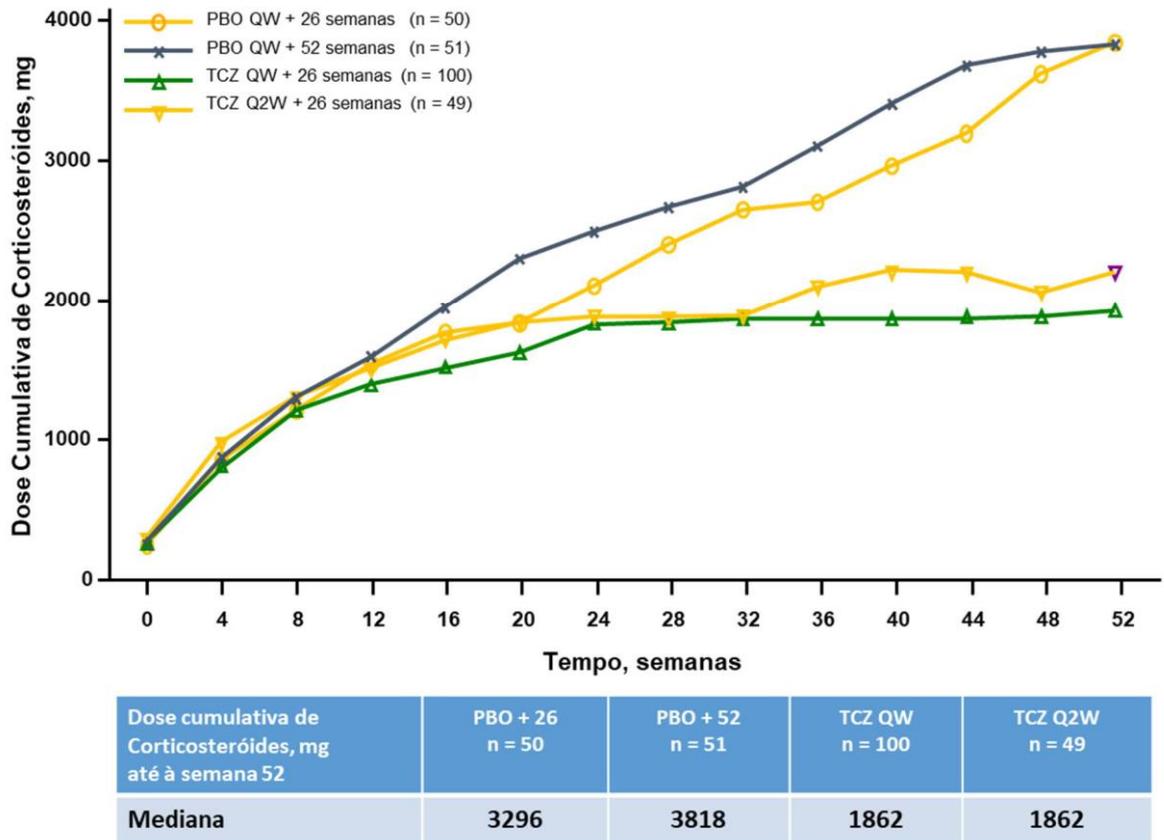


Figura 4 - Dose cumulativa de corticoterapia (fonte: referência 2).

Qualidade de vida

A melhoria da qualidade de vida avaliada pela componente física do SF-36 foi significativamente superior nos doentes que receberam tocilizumab semanal (aumento de 4.10) e tocilizumab a cada 2 semanas (aumento de 2.76), enquanto no grupo placebo verificou-se um agravamento desta condição (- 0.28 no grupo com redução rápida de prednisona e -1.49 no grupo com redução lenta de prednisona). A diferença entre o tocilizumab semanal e o placebo com redução lenta de prednisona foi de 5.59 pontos (IC 99%, 0.86 a 10.32; $p = 0,002$). As diferenças entre os grupos que receberam tocilizumab a cada 2 semanas e cada um dos grupos placebo não alcançou significado estatístico no que respeita à componente física do SF-36. Também não houve diferença significativa na componente mental do SF-36 entre o grupo que recebeu tocilizumab semanal (aumento do score de

7.28) ou o grupo que recebeu tocilizumab a cada 2 semanas (6.12) e os grupos placebo com redução rápida de prednisona (6.67) ou com redução lenta de prednisona (2.84).

No que respeita à avaliação global da doença pelo doente numa escala visual analógica houve uma melhoria significativa no grupo que recebeu tocilizumab semanal (-19.0) e a cada 2 semanas (-25.3) em comparação com os grupos placebo (-3.4 nos que reduziram prednisona ao longo de 26 semanas e -7.2 nos que reduziram ao longo de 52 semanas; $p < 0.05$ para todas as comparações entre tocilizumab semanal e placebo; $p < 0.01$ para todas as comparações entre tocilizumab a cada 2 semanas e placebo)

Segurança

Eventos adversos

O número de eventos adversos por 100 doentes-ano foi numericamente inferior nos doentes tratados com tocilizumab: 872.0 (813.0–934.2) no grupo tocilizumab semanal, 948.0 (860.7–1041.7) no grupo tocilizumab a cada 2 semanas, 990.8 (903.2–1084.5) no grupo placebo com redução rápida de corticoides e 1011.2 (923.3–1105.3) no grupo placebo com redução lenta de corticoides

Eventos adversos graves

Também menos doentes reportaram eventos adversos graves no grupo que recebeu tocilizumab semanal (15%) ou a cada 2 semanas (14%) comparativamente ao grupo placebo com redução rápida de corticoides (22%) ou redução lenta de corticoides (25%).

Infeções graves e oportunistas

As infeções foram o evento adverso mais comum. Infeções graves ocorreram em 7% dos doentes tratados com tocilizumab semanal, 4% no grupo que recebeu tocilizumab a cada 2 semanas, 4% no grupo placebo com redução rápida de corticoides e 12% com redução lenta de corticoides.

Taxas de descontinuação por EA

Ocorreram 6% de descontinuações por EA nos 2 grupos que receberam tocilizumab, em 4% dos que receberam placebo e esquema de redução rápida de corticoides e em nenhum dos que tiveram um esquema de redução lenta de corticoides em associação com placebo.

Reações alérgicas

Reações no local da injeção foram reportadas em 7% dos doentes que receberam tocilizumab semanal, 14% com tocilizumab a cada 2 semanas, 10% no grupo placebo com redução rápida de corticoides e 2% com redução lenta de corticoides.

Não ocorreram óbitos nas 52 semanas do estudo.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Controlo clínico da ACG

A proporção de doentes que teve um flare no grupo que recebeu tocilizumab semanal foi de 23%, no grupo que recebeu tocilizumab a cada 2 semanas foi de 26% e nos grupos placebo com redução rápida e lenta de prednisona foi de 68% e de 49%, respetivamente. O tocilizumab reduziu significativamente o risco de flare, sendo o HR 0.23 (IC95% 0.12 a 0.66) para a administração semanal e o HR 0.28 (IC 95% 0.12 a 0.66) para a administração a cada 2 semanas, relativamente ao placebo com redução rápida de prednisona ($p < 0.001$ para ambas as comparações).

Redução do consumo de corticóides

O consumo de corticoides ao longo das 52 semanas do estudo foi inferior nos doentes que receberam tocilizumab comparativamente aos que receberam placebo: 1862 mg (IC 95%, 1582 a 1942) no grupo que recebeu tocilizumab semanal, 1862 mg (IC 95%, 1568 a 2240) no grupo tratado com tocilizumab a cada 2 semanas, 3296 mg (IC 95%, 2730 a 4024) no grupo placebo com redução rápida de prednisona e 3818 mg (IC 95%, 2818 a 4426) no grupo placebo com redução lenta de prednisona ($p < 0.001$ para todas as comparações entre tocilizumab e placebo).

Remissão sustentada sem corticóides

Um total de 56% de doentes no grupo que recebeu tocilizumab semanal e 53% no grupo que recebeu tocilizumab a cada 2 semanas esteve em remissão sustentada entre a semana 12 e a semana 52, comparativamente a 14% no grupo placebo com redução da prednisona ao longo de 26 semanas ($p < 0.001$) e 18% no grupo placebo com redução lenta de prednisona ao longo de 52 semanas ($p < 0.001$).

Qualidade de vida

A melhoria da qualidade de vida avaliada pela componente física do SF-36 demonstrou uma diferença entre o tocilizumab semanal e o placebo com redução lenta de prednisona de 5.59 pontos (IC 99%, 0.86 a 10.32; $p = 0.002$), sendo que a MCID desta componente está descrita como 5.1 pontos^{4,5}. Não houve diferenças estatisticamente significativas na componente mental do SF-36.

No que respeita à avaliação global da doença pelo doente numa escala visual analógica houve uma melhoria significativa no grupo que recebeu tocilizumab semanal (-19.0) e a cada 2 semanas (-25.3) em comparação com os grupos placebo (-3.4 nos que reduziram prednisona ao longo de 26 semanas e -7.2 nos que reduziram ao longo de 52 semanas; $p < 0.05$ para todas as comparações entre

tocilizumab semanal e placebo; $p < 0.01$ para todas as comparações entre tocilizumab a cada 2 semanas e placebo). A diferença clínica minimamente significativa nesta escala é de 10 pontos⁵, e não são fornecidos os intervalos de confiança desta variação.

Frequência de eventos adversos (global) e eventos adversos graves

O número de eventos adversos por 100 doentes-ano foi numericamente inferior nos doentes tratados com tocilizumab: 872.0 (813.0–934.2) no grupo tocilizumab semanal, 948.0 (860.7–1041.7) no grupo tocilizumab a cada 2 semanas, 990.8 (903.2–1084.5) no grupo placebo com redução rápida de corticoides e 1011.2 (923.3–1105.3) no grupo placebo com redução lenta de corticoides.

Também menos doentes reportaram eventos adversos graves no grupo que recebeu tocilizumab semanal (15%) ou a cada 2 semanas (14%) comparativamente ao grupo placebo com redução rápida de corticoides (22%) ou redução lenta de corticoides (25%).

Infeções graves e oportunistas

As infeções foram o evento adverso mais comum. Infeções graves ocorreram em 7% dos doentes tratados com tocilizumab semanal, 4% no grupo que recebeu tocilizumab a cada 2 semanas, 4% no grupo placebo com redução rápida de corticoides e 12% com redução lenta de corticoides.

Reações alérgicas

Reações no local da injeção foram reportadas em 7% dos doentes que receberam tocilizumab semanal, 14% com tocilizumab a cada 2 semanas, 10% no grupo placebo com redução rápida de corticoides e 2% com redução lenta de corticoides.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Não ocorreram óbitos nas 52 semanas do estudo.

Descontinuação por eventos adversos

Ocorreram 6% de descontinuações por EA nos 2 grupos que receberam tocilizumab, em 4% dos que receberam placebo e esquema de redução rápida de corticoides e em nenhum dos que tiveram um esquema de redução lenta de corticoides em associação com placebo.

7. Qualidade da evidência submetida

O risco de viés do ensaio GiACTA2 foi considerado como baixo, através do uso da *Cochrane's Risk of bias tool*.

A qualidade da evidência foi classificada através da metodologia GRADE como baixa para os outcomes de eficácia e muito baixa para os outcomes de segurança.

Tabela I - Avaliação do risco de viés do ensaio RAINBOW de acordo com a *Cochrane's Risk of bias tool*.

Randomisation	Allocation concealment	Blinding	Atrition bias	Selective Reporting	Others
Low	Unclear	Low	Low	Low	

Tabela II - Avaliação da qualidade da evidência segundo a metodologia GRADE. (a - dados de apenas 1 ensaio clínico)

Outcomes	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Risco de viés	Classificação outcomes	Nº estudos	Qualidade
Controlo clínico	Não	Não	NA	Não	Crítico	1	++++
Remissão sustentada sem corticoides	Não	Não	NA	Não	Crítico	1	++++
Qualidade de vida	Não	Grave ^a	NA	Não	Crítico	1	+++
Eventos adversos graves	Não	Grave ^a	NA	Não	crítico	1	+++
Mortalidade relacionada com o tratamento	Não	Muito grave ^a	NA	Não	crítico	1	++

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional do tocilizumab na indicação ‘tratamento da Arterite das Células Gigantes em doentes adultos.’

Neste contexto, foi considerado que o estudo relevante para a avaliação comparativa é o ensaio GiACTA. Neste ensaio, a proporção de doentes que manteve remissão sem corticoterapia foi significativamente superior no grupo sob tocilizumab semanal em relação aos grupos placebo (54% vs. 14% e 18%, $p < 0.001$). Foi considerado que este era o outcome mais de eficácia mais relevante, pelo que se calculou o risco relativo (RR) da comparação entre o grupo sob tocilizumab semanal e o grupo sob placebo em descontinuação lenta (52 semanas) de corticoterapia, correspondendo a um RR de 0.53 (IC 95% 0.41 to 0.69).

O grupo sob tocilizumab apresentou ainda um menor consumo de corticoides nas comparações com os dois grupos placebo ($p < 0.001$).

Relativamente à segurança, o grupo sob tocilizumab semanal apresentou menos efeitos adversos globais do que os grupos sob placebo, e os doentes reportaram eventos adversos graves no grupo que recebeu tocilizumab semanal (15%) comparativamente ao grupo placebo com redução rápida de corticoides (22%) ou redução lenta de corticoides (25%).

Conclusões

O estudo relevante para a avaliação comparativa é o ensaio GiACTA.

Os resultados do estudo sugerem que o tocilizumab é superior aos melhores cuidados de suporte em termos de controlo clínico, remissão sustentada e redução do consumo de corticoides. Relativamente à segurança, o fármaco também apresentou menos efeitos adversos globais e graves face ao comparador.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- No ensaio GiACTA, a proporção de doentes que manteve remissão sem corticoterapia foi significativamente superior no grupo sob tocilizumab semanal em relação aos grupos placebo (54% vs. 14% e 18%, $p < 0.001$). O tocilizumab reduziu significativamente o risco de *flare*, sendo o HR 0.23 (IC95% 0.12 a 0.66) para a administração semanal e o HR 0.28 (IC 95% 0.12 a 0.66) para a administração a cada 2 semanas, relativamente ao placebo com redução rápida de prednisona ($p < 0.001$ para ambas as comparações). O grupo sob tocilizumab apresentou ainda um menor consumo de corticoides nas comparações com os dois grupos placebo ($p < 0.001$).

- Relativamente à segurança, o grupo sob tocilizumab semanal apresentou menos efeitos adversos globais do que os grupos sob placebo, e os doentes reportaram eventos adversos graves no grupo que recebeu tocilizumab semanal (15%) comparativamente ao grupo placebo com redução rápida de corticoides (22%) ou redução lenta de corticoides (25%).

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do tocilizumab na indicação ‘tratamento da Arterite das Células Gigantes em doentes adultos, tendo sido considerado que o tocilizumab apresenta Valor Terapêutico Acrescentado major em relação ao comparador.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do tocilizumab no tratamento da artrite de células gigantes (ACG) em doentes adultos, em comparação com o regime de redução de dose de prednisona de 52 semanas (PP-52), considerado mais conservador do que a redução de 26 semanas (PP-26), na perspetiva do SNS.

Não foi desenvolvido nenhum modelo pelo facto de o horizonte temporal estar limitado a um ano, que corresponde à duração do ensaio clínico de referência. Foi utilizada como fonte de medição da efetividade o ensaio GiACTA, avaliado pela CE-CATS. Trata-se de um ensaio de fase III aleatorizado e controlado por placebo com regime de prednisona em redução de dose (n=251, com idade igual ou superior a 50 anos). Os doentes foram avaliados cada 4 semanas, e seguidos durante 52 semanas. Após este período, o tratamento foi suspenso. Por razões técnicas relacionadas com a duração do ensaio, os autores optaram por manter este horizonte temporal, assumindo a ausência de efeitos a longo prazo.

No ensaio GIACTA, foi medida uma melhoria da qualidade de vida, através do SF-36, nas doses semanal (TCZ-S) e cada duas semanas (TCZ-2S), quando piorava nos grupos tratados com o placebo + prednisona em redução de dose com PP-52 e com PP-26. Os resultados do SF-36 foram convertidos em utilidades com o algoritmo específico para Portugal.

11. Conclusões

Concluiu-se que, na população de doentes adultos com Arterite das Células Gigantes, tocilizumab apresenta Valor Terapêutico Acrescentado major em relação aos melhores cuidados de suporte.

Esta conclusão é baseada no seguinte:

- No ensaio GiACTA, a proporção de doentes que manteve remissão sem corticoterapia foi significativamente superior no grupo sob tocilizumab semanal em relação aos grupos placebo (54% vs. 14% e 18%, $p < 0.001$). O tocilizumab reduziu significativamente o risco de *flare*, sendo o HR 0.23 (IC95% 0.12 a 0.66) para a administração semanal e o HR 0.28 (IC 95% 0.12 a 0.66) para a administração a cada 2 semanas, relativamente ao placebo com redução rápida de prednisona ($p < 0.001$ para ambas as comparações). O grupo sob tocilizumab apresentou ainda um menor consumo de corticoides nas comparações com os dois grupos placebo ($p < 0.001$).
- Relativamente à segurança, o grupo sob tocilizumab semanal apresentou menos efeitos adversos globais do que os grupos sob placebo, e os doentes reportaram eventos adversos graves no grupo que recebeu tocilizumab semanal (15%) comparativamente ao grupo placebo com redução rápida de corticoides (22%) ou redução lenta de corticoides (25%).

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

12. Referências bibliográficas

1. Lucas R, Santos MJ,. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório Farmacoterapêutico (Tocilizumab). INFARMED IP. 6 de março de 2019.
2. GiACTA - Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis (Stone HJ et al N Engl J Med. 2017 Jul 27;377(4):317-328).
3. Relatório de VTA submetido pelo titular de AIM.
4. Information NC for B, Pike USNL of M 8600 R, MD B, Usa 20894. Validity of Outcome Measures [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 [cited 2019 Mar 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534061/>
5. Strand V, Dimonaco S, Tuckwell K, Klearman M, Collinson N, Stone JH. Health-related quality of life in patients with giant cell arteritis treated with tocilizumab in a phase 3 randomised controlled trial. Arthritis Res Ther [Internet]. 2019 [cited 2019 Mar 18];21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6381622/>