

# Análise de custo-efetividade de tocilizumabe como primeira linha de tratamento biológico para pacientes com artrite reumatoide, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil

*Cost-effectiveness analysis of tocilizumab as first-line biological treatment for patients with rheumatoid arthritis, from the perspective of Brazilian public healthcare system (SUS)*

Tatiana Matsumoto<sup>1</sup>, Camila Rufino<sup>2</sup>, Ellen Paula<sup>3</sup>, Marcia Alves<sup>4</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v8.n3.p185-191

## Palavras-chave:

análise de custo-efetividade, artrite reumatoide, monoterapia

## Keywords:

cost-effectiveness analysis, rheumatoid arthritis, monotherapy

## RESUMO

**Objetivo:** A presente avaliação tem como finalidade determinar o custo-efetividade do tratamento de tocilizumabe em monoterapia como primeira linha de tratamento biológico em pacientes com artrite reumatoide (AR), sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS). **Método:** Foi elaborado um modelo de custo-efetividade com intuito de acompanhar os pacientes em tratamento após a falha de um medicamento modificador do curso da doença MMCD sintético, durante um horizonte de 24 semanas. O cenário-base avaliou a comparação direta de tocilizumabe *versus* adalimumabe, devido à existência de um estudo *head-to-head*. O cenário secundário avaliou tocilizumabe *versus* certolizumabe pegol e etanercepte indiretamente, por meio de uma metanálise de comparação indireta, devido à ausência de estudos *head-to-head*. A estimativa de custos médicos diretos totais para o tratamento de AR foi elaborada por opinião de especialistas e coletada de bases de dados secundárias. **Resultados:** O resultado do cenário-base do modelo evidenciou ganhos em efetividade com menor custo de tratamento, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) dominante. O resultado do cenário secundário, comparação indireta, indicou que tocilizumabe foi mais eficaz que seus comparadores, sugerindo necessidade de investimento quando comparado a certolizumabe, que pode variar entre R\$ 1.449,46 e R\$ 18.934,62, e uma RCEI dominante quando comparado a etanercepte. **Conclusão:** A presente análise conclui que a monoterapia com tocilizumabe possui benefícios clínicos e econômicos no tratamento de AR, em pacientes que não podem manter a terapia com MMCD sintéticos e oferece alternativas aos sistemas de saúde no que se refere à alocação de recursos para sustentabilidade do sistema.

## ABSTRACT

**Objective:** This evaluation aimed to determine the cost-effectiveness of tocilizumab in monotherapy as first-line biological treatment for patients with rheumatoid arthritis (RA), from the perspective of the National Health System of Brazil (SUS). **Method:** A cost-effectiveness model was developed to follow patients after synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (sDMARD) treatment failure, during a 24-weeks follow-up. The base scenario evaluated the direct comparison of tocilizumab *versus* adalimumab due to existence of a head-to-head study. The secondary scenario evaluated tocilizumab *versus* certolizumab pegol and etanercept indirectly through a meta-analysis of indirect

Recebido em: 10/11/2016. Aprovado para publicação em: 08/12/2016

1. Estagiária de Estratégia de Valor, F. Hoffmann-La Roche Ltd, São Paulo, SP, Brazil.

2. Analista de Estratégia de Valor, F. Hoffmann-La Roche Ltd, São Paulo, SP, Brazil.

3. Gerente de Estratégia de Valor, F. Hoffmann-La Roche Ltd, São Paulo, SP, Brazil.

4. Analista de Projetos, Sense Company, São Paulo, SP, Brazil.

**Instituição onde o trabalho foi executado:** F. Hoffmann-La Roche Ltd, São Paulo, SP, Brazil.

**Financiamento:** Este estudo foi financiado pela Roche Brasil.

**Conflitos de interesse:** F. Hoffmann-La Roche Ltd é detentora dos direitos de comercialização e promoção de tocilizumabe no Brasil. O desenvolvimento deste manuscrito foi feito por F. Hoffmann-La Roche Ltd sob colaboração da Sense Company.

**Autor correspondente:** Camila Rufino. Av. Engenheiro Billings, 1729 – Jaguaré, São Paulo/SP – 05321-900. E-mail: camila.rufino@roche.com

comparison, due to the absence of head-to-head studies. The estimate of total direct medical costs for the RA treatment was developed by expert opinion and collected from secondary databases. **Results:** The result of the model's baseline scenario showed gains in effectiveness with lower treatment cost, resulting in a dominant ratio of incremental cost effectiveness (ICER). The secondary scenario result, showed that tocilizumab was more effective than their comparators, indicating a need for investment when compared to certolizumab, varying between R\$ 1,449.46 and R\$ 18,934.62, and with a dominant ICER when compared to etanercept. **Conclusion:** This analysis concludes that tocilizumab monotherapy has clinical and economic benefits in the treatment of RA in patients who cannot maintain therapy with synthetic MMCD and also offers alternatives to health systems as regards allocation of resources for system sustainability.

## Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória, crônica e sistêmica que afeta as articulações do corpo revestidas pela membrana sinovial, podendo haver comprometimento extra-articular e levar à incapacidade e ao desenvolvimento de deformidades, devido ao seu processo inflamatório (Smolen *et al.*, 2007).

Além disso, é uma doença multifatorial e poligênica que envolve a interação entre fatores como: estilo de vida, meio ambiente e genética, contudo, o agente causador e a relação exata entre os fatores genéticos e ambientais ainda não são completamente esclarecidos (Figura 1) (Evans *et al.*, 1995; Silman *et al.*, 1996; Silman *et al.*, 2002). De acordo com as evidências, a causa mais importante para o desenvolvimento da AR é a predisposição genética.

Por razões desconhecidas, alguns pacientes com AR sofrem inflamação constante, enquanto outros (20-30%) experimentam períodos de remissão, entre as fases de exacerbação da doença (Ministério da Saúde, 2006). Em alguns casos, a progressão da doença pode ser lenta, causando deficiência limitada mesmo depois de muitos anos; no entanto, para muitos pacientes, a AR é agressiva e rapidamente incapacitante (O'Dell, 2004).

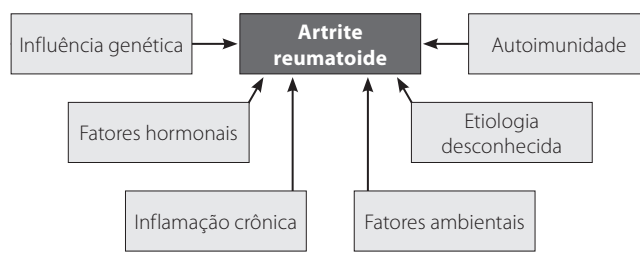
Além disso, a taxa de mortalidade em pacientes com AR é duas a três vezes maior do que na população em geral, e a expectativa de vida é reduzida em 3 a 10 anos em razão da doença e dos eventos adversos (EA) relacionados ao tratamento (Besada, 2014; Alamanos & Drosos, 2005).

Estima-se uma prevalência da doença entre 0,5% e 1,0% nos países ocidentais (Kvien, 2004). No Brasil, verificou-se prevalência da AR em adultos variando entre 0,2% e 1% nas macrorregiões (Neto *et al.*, 1993). A maior incidência da AR ocorre na faixa etária de 30-50 anos, atingindo principalmente o sexo feminino (2 a 3 vezes em relação ao sexo masculino) (da Mota *et al.*, 2012).

O diagnóstico da AR é estabelecido com base em achados clínicos e exames complementares, e o diagnóstico diferencial deve considerar artrites secundárias a infecções, neoplasias e artrite psoriásica, dentre outras. O objetivo pri-

mário do tratamento da AR é a obtenção da remissão e qualidade de vida dos seus portadores. As opções de tratamento medicamentoso para a AR incluem o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), glicocorticoides, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) – sintéticos e biológicos – e imunossuppressores (Ministério da Saúde, 2013).

A administração de MMCD sintético deve ser iniciada no momento do diagnóstico de AR, sendo a primeira etapa de tratamento. O metotrexato (MTX) é o medicamento padrão dessa primeira etapa, devendo ser iniciado tão logo o diagnóstico seja definido, porém, o uso de MTX está relacionado a problemas hepáticos, necessitando da avaliação periódica. Os pacientes que não respondem aos MMCD sintéticos, ou que são incapazes de utilizar estes medicamentos devido a várias condições, como a intolerância, os EAs, e as comorbidades existentes, criam uma necessidade por novas terapias no tratamento da AR. O protocolo clínico de diretrizes terapêuticas (PCDT) do SUS recomenda a utilização dos MMCD sintéticos na primeira etapa de tratamento, seguidos pelos MMCD biológicos, na segunda etapa (Ministério da Saúde, 2013). Portanto, pacientes não responsivos à primeira etapa de tratamento migram para a utilização de um MMCD biológico (segunda etapa), sendo que as opções de tratamento com biológicos inibidores de TNF incluem infliximabe, adalimumabe, golimumabe, certolizumabe pegol e etanercepte (Tanaka *et al.*, 2014). Desses, atualmente, apenas adalimumabe, certolizumabe pegol e etanercepte têm indicação em bula para tratamento em monoterapia.



**Figura 1.** Expressão clínica da artrite reumatoide depende da interação de múltiplos fatores.

O tratamento com tocilizumabe foi introduzido como uma nova abordagem para o tratamento da AR, uma vez que atua na inibição da via da IL-6, uma importante interleucina envolvida na patogênese da doença (Shetty, 2014). Tocilizumabe em monoterapia foi demonstrado como sendo mais eficaz em comparação tanto com MTX, quanto com o adalimumabe em monoterapia. A evidência clínica disponível sugere ainda que tocilizumabe, em monoterapia, tem eficácia comparável ao tocilizumabe utilizado em combinação com MTX (Gabay, 2014).

Contudo, sabendo da eficácia de tocilizumabe, avaliou-se o custo-efetividade do uso de tocilizumabe, em monoterapia, como primeira linha de tratamento biológico (segunda etapa) comparado com adalimumabe (ADA), certolizumabe pegol (CTZ) e etanercepte (ETN) em pacientes com AR moderada a grave.

## Métodos

### Uso de recursos e custos

Os preços dos medicamentos utilizados na análise para o cálculo do custo de tratamento foram extraídos de compras feitas pelo Ministério da Saúde, publicadas no Diário Oficial da União (DOU), e os custos de exames de acompanhamentos foram obtidos por meio do sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (Ministério da Saúde, 2015). Para se determinar o padrão de uso de recursos no tratamento medicamentoso, utilizaram-se as recomendações do PCDT de AR publicado pelo Ministério da Saúde, bem como a forma de cálculo do custo total de tratamento aplicado pela CONITEC nas últimas avaliações de MMCD biológicos (Ministério da Saúde, 2014; Ministério da Saúde, 2013).

### Tipo de estudo e intervenções

O tipo de análise desenvolvida foi a análise de custo-efetividade, considerando a resposta clínica ACR20, ACR50 e ACR70 (20%, 50% e 70% de resposta no critério da American College of Rheumatology, respectivamente) como desfecho clínico. Para o desenvolvimento desse modelo matemático foram elaboradas duas análises, sendo elas a comparação direta de tocilizumabe *versus* adalimumabe e uma análise de comparação indireta comparando tocilizumabe aos outros anti-TNFs com indicação em bula para monoterapia (etanercepte e certolizumabe pegol). Tal análise não foi realizada para os outros anti-TNFs (golimumabe e infliximabe), uma vez que estes apresentam, como indicação de bula, seu uso em combinação com metotrexato apenas, sem a possibilidade de monoterapia.

Tal estratégia foi adotada, dada a existência de um estudo clínico randomizado em que tocilizumabe foi comparado diretamente a adalimumabe em uma população de pacientes

adultos intolerantes ou refratários a MTX (Gabay *et al.*, 2013). Para a comparação com os outros anti-TNFs, uma análise de custo por resposta foi realizada com base nos resultados de uma metanálise de comparação indireta (Stevenson *et al.*, 2013), na qual os anti-TNFs com indicação para monoterapia foram avaliados. Como não existe, até o momento, estudo clínico randomizado que avalie diretamente a eficácia e a segurança de tocilizumabe em relação ao certolizumabe pegol e ao etanercepte, optou-se pelo uso dos resultados desta metanálise de custo por resposta, com posterior avaliação destes em análise de sensibilidade.

### Estrutura do modelo

A análise de comparação direta utilizou um modelo de custo-efetividade, no qual os custos incrementais de tratamento, num horizonte de 24 semanas, foram avaliados em relação à eficácia incremental neste mesmo período, sendo o principal desfecho o de remissão da doença (Disease Activity Score 28 – DAS28 menor ou igual a 2,6). Dessa forma, o resultado é uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) que indica o volume de investimento necessário ou economia de recursos apresentada, para que se atinja um caso de remissão por paciente. O modelo seguiu a mesma estratégia adotada pelo estudo econômico publicado por Sarabia *et al.* (Sarabia *et al.*, 2013) e os resultados dos escores foram retirados do estudo ADACTA (Gabay *et al.*, 2013).

Para a comparação indireta, utilizou-se o mesmo desenho estrutural aplicado à comparação direta. Porém, esta análise baseou-se em dados de eficácia obtidos de uma publicação do NICE (Stevenson *et al.*, 2013) que avaliou os diversos tratamentos atualmente disponíveis em AR em muitos cenários, entre eles, numa população com uso prévio de MMCD sintéticos em monoterapia. Para elaboração desta metanálise, os seguintes estudos foram incluídos:

- ADA vs. Placebo: Van de Putte (Van de Putte *et al.*, 2003; Van de Putte *et al.*, 2004).
- ADA vs. TOCILIZUMABE: Gabay, 2013 (Gabay *et al.*, 2013).
- ETN vs. Placebo: Moreland, 1999 (Moreland *et al.*, 1999).
- CZP vs. Placebo: Fleischman, 2009 (Fleischman *et al.*, 2009).

Os custos totais de tratamento em um ano e em 24 semanas, bem como o padrão de uso de recursos, estão apresentados nas Tabelas 1 e 2, para o primeiro ano de tratamento (indução) e para os anos subsequentes (manutenção), respectivamente.

## Resultados

### Análise de comparação direta

O modelo de custo-efetividade acompanhou os pacientes adultos tratados com tocilizumabe e adalimumabe por um

**Tabela 1.** Custo de tratamento com medicamentos comparadores – 1º ano de tratamento

	Custo anual de tratamento	Custo de tratamento em 24 semanas
ADA	R\$ 15.832,32	R\$ 7.916,16
ETN	R\$ 17.204,20	R\$ 7.940,40
CZP	R\$ 12.854,80	R\$ 7.345,60
TOCILIZUMABE	R\$ 15.161,16	R\$ 7.580,58

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

**Tabela 2.** Custo de tratamento com medicamentos comparadores – Anos subsequentes

	Custo anual de tratamento	Custo de tratamento em 24 semanas
ADA	R\$ 15.832,32	R\$ 7.916,16
ETN	R\$ 17.204,20	R\$ 7.940,40
CZP	R\$ 11.018,40	R\$ 5.509,20
TOCILIZUMABE	R\$ 15.161,16	R\$ 7.580,58

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

horizonte de tempo de 24 semanas, avaliando a resposta final do período, apresentada na Tabela 3.

O resultado da análise demonstra que, comparado a adalimumabe, o tratamento com tocilizumabe em monoterapia em pacientes intolerantes e/ou contraindicados a MTX traz economia de recursos com ganhos significativos em eficácia. Vale ressaltar que em todos os escores avaliados a diferença foi significativa, demonstrando assim a superioridade de tocilizumabe, em monoterapia, comparado a adalimumabe. Apesar de não haver estudos comparativos entre tocilizumabe e as alternativas terapêuticas, uma hipótese que pode ser levantada, dada a evidência da equivalência terapêutica entre os anti-TNFs em associação ao MTX, é que a superioridade terapêutica apresentada por tocilizumabe em relação ao adalimumabe se estenda aos outros anti-TNFs. Porém, estudos adicionais ainda são necessários para a validação dessa hipótese.

### Análise de comparação indireta

Os resultados das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela RCEI. Os resultados de custo foram separados em indução e manutenção, como demonstrado na Tabela 4.

Com base nos resultados de eficácia apresentados na metanálise, foi possível calcular a eficácia incremental dos comparadores (etanercepte e certolizumabe pegol) em relação ao tocilizumabe, conforme apresentado na Tabela 5.

**Tabela 3.** Resultado de custo-efetividade incremental (RCEI)

	TCZ	ADA	Incremental	RCEI
Custo total	R\$ 7.613,00	R\$ 7.937,15	-R\$ 324,15	-
<b>Efetividade</b>				
Remissão clínica (DAS28 < 2,6)	39,9%	10,5%	29%	Dominante
Doença de baixa atividade (DAS 28 < 3,2)	51,5%	19,8%	32%	Dominante
ACR 20	65,0%	49,4%	16%	Dominante
ACR 50	47,2%	27,8%	19%	Dominante
ACR 70	32,5%	17,9%	15%	Dominante
Resposta EULAR alta	51,5%	19,8%	32%	Dominante
Resposta EULAR moderada/alta	77,9%	54,9%	23%	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.

**Tabela 4.** Resultados de custo – período de indução (24 semanas)

Indução	Custo Total	Incremental
TCZ	R\$ 7.613,00	-
CZP	R\$ 7.366,59	R\$ 246,41
ETN	R\$ 7.961,39	-R\$ 348,39
Manutenção	Custo total	Incremental
TCZ	R\$ 7.613,00	-
CZP	R\$ 5.530,19	R\$ 2.082,81
ETN	R\$ 7.961,39	-R\$ 348,39

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

**Tabela 5.** Resultados de eficácia incrementais (24 semanas)

	ACR 20	ACR 50	ACR 70
TOCILIZUMABE versus CZP	17%	16%	11%
TOCILIZUMABE versus ETN	8%	5%	8%

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

As Tabelas 6 e 7 apresentam a RCEI para as comparações de tocilizumabe com certolizumabe pegol e etanercepte para os três desfechos avaliados (ACR 20, 50 e 70) em relação ao ano de indução (primeiro ano) e manutenção (anos subsequentes), respectivamente.

Os resultados da análise demonstram que, para o cenário-base, tocilizumabe é uma alternativa de tratamento mais eficaz que seus comparadores. Tocilizumabe apresentou um custo incremental superior na comparação com certolizumabe pegol, tanto para o período de indução, quanto de

**Tabela 6.** RCEI – Primeiro ano de tratamento

	16,167	ACR 50	ACR 70
TOCILIZUMABE versus CZP	R\$ 1.449,46	R\$ 1.540,05	R\$ 2.240,07
TOCILIZUMABE versus ETN	Dominante	Dominante	Dominante

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

**Tabela 7.** RCEI – Anos subsequentes

	ACR 20	ACR 50	ACR 70
TOCILIZUMABE versus CZP	R\$ 12.251,81	R\$ 13.017,55	R\$ 18.934,62
TOCILIZUMABE versus ETN	Dominante	Dominante	Dominante

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

manutenção, resultando numa RCEI que pode variar entre R\$ 1.449,46 e R\$ 18.934,62, de acordo com o período terapêutico (indução ou manutenção) e o tipo de resposta selecionado. Apesar de não haver um limite de disposição a pagar predefinido e de o limiar baseado no PIB *per capita* nacional aplicar-se somente a desfechos medidos em relação à qualidade de vida, é importante mencionar que os resultados obtidos na comparação entre tocilizumabe e certolizumabe pegol permanecem abaixo do limite hipotético de três vezes o PIB *per capita* nacional, equivalente a aproximadamente R\$ 82 mil. Já em relação à comparação de tocilizumabe com etanercepte, tocilizumabe mostrou-se capaz de proporcionar economia de recursos com ganhos em eficácia, em relação a todos os desfechos avaliados, sendo assim uma opção terapêutica dominante em relação ao etanercepte.

### Análise de sensibilidade probabilística

Uma análise probabilística, baseada no método de *bootstrap*, foi realizada com o objetivo de se determinar a probabilidade de tocilizumabe ser uma alternativa terapêutica superior a seus comparadores. O método baseia-se nos resultados ACR, seus respectivos intervalos de confiança e em uma distribuição de probabilidade adequada (Beta). A cada iteração um valor é sorteado para cada comparador, de acordo com sua respectiva distribuição de probabilidade, e, ao final da simulação, é calculada a probabilidade de uma intervenção ser superior à outra conforme os valores simulados.

Um valor aleatório foi gerado com base numa distribuição beta para cada um dos comparadores e, a partir de um total de 1.000 iterações, pode-se calcular a probabilidade de tocilizumabe ser uma alternativa mais eficaz que certolizumabe pegol e etanercepte.

Os resultados desta análise estão apresentados na Tabela 8.

**Tabela 8.** Resultados da análise probabilística

Probabilidade de TOCILIZUMABE 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%]

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

Os resultados da análise probabilística apontam que tocilizumabe é uma alternativa amplamente superior a certolizumabe pegol, com uma probabilidade de superioridade que varia entre 69% e 85% (ACR 70 e 20, respectivamente). Já a comparação com etanercepte apresenta resultados que variam entre 59% e 66% (ACR 50 e 20, respectivamente), sendo ainda uma alternativa terapêutica mais econômica.

### Discussão

Com os avanços no tratamento da AR, produtos biológicos visando diferentes citocinas pró-inflamatórias podem oferecer novas opções terapêuticas em pacientes contraindicados ou que falharam a tratamentos anteriores com MMCD sintéticos. Entretanto, o MTX, utilizado frequentemente em combinação com produtos biológicos, possui eventos adversos consideráveis. Quando considerada a monoterapia com MMCD biológicos, anti-TNFs mostram uma baixa eficácia ao serem comparados com o uso em combinação com MTX. Tocilizumabe, em monoterapia, foi demonstrado como tendo eficácia comparável ao tocilizumabe utilizado em combinação com MTX.

Do ponto de vista clínico, o estudo ADACTA de comparação direta (Gabay *et al.*, 2013) mostrou que o tratamento com tocilizumabe, em monoterapia, foi superior à monoterapia com adalimumabe para a redução dos sinais e sintomas da AR em pacientes para os quais o MTX foi considerado inadequado. Na análise de comparação indireta de Orme *et al.* (Orme *et al.*, 2012), tocilizumabe foi a estratégia com maior *odds ratio* (OR) em comparação ao placebo, nos modelos de efeitos fixos e efeitos aleatórios. Ainda, na comparação indireta realizada, a OR para etanercepte, em monoterapia, *versus* tocilizumabe, em monoterapia, indicou uma melhora maior nos desfechos ACR20/50/70 para tocilizumabe. Jansen *et al.*, (Jansen *et al.*, 2014) verificaram que tocilizumabe, em monoterapia, gerou melhores resultados nos desfechos relatados pelo paciente avaliados em comparação à monoterapia com anti-TNFs. Além disso, os resultados foram comparáveis entre o tratamento com e sem MTX, o que não ocorreu com os anti-TNFs.



Os resultados da análise econômica foram favoráveis ao tratamento com tocilizumabe quando comparado aos anti-TNFs com indicação em monoterapia. A análise, que foi dividida em uma comparação direta *versus* adalimumabe, baseada nos resultados do estudo ADACTA, e uma comparação indireta *versus* os outros anti-TNFs com indicação em monoterapia (certolizumabe pegol e etanercepte), demonstrou a capacidade de tocilizumabe em reduzir custos com ganhos significativos em eficácia, em relação à comparação direta com adalimumabe, e na comparação indireta com etanercepte. Já na comparação indireta *versus* certolizumabe pegol, tocilizumabe apresentou custo superior. Em ambas as comparações, tocilizumabe se mostrou mais eficaz que seus comparadores. Apesar de a comparação indireta não mostrar ganhos estatisticamente significativos, os resultados de eficácia foram trabalhados em análise de sensibilidade, na qual tocilizumabe apresentou probabilidade de ser mais eficaz variando entre 62% e 66% para etanercepte, e 69% e 85% para certolizumabe pegol, de acordo com a resposta ACR. Dessa forma, apesar de não haver diferenças estatisticamente significantes, há uma alta probabilidade de o tratamento com tocilizumabe se apresentar de maneira mais eficaz, quando aplicado em mundo real. Destaca-se que, apesar de não haver estudos comparativos entre tocilizumabe e as demais alternativas terapêuticas, dada a evidência da equivalência terapêutica entre os anti-TNF em associação ao MTX, a hipótese de que a superioridade terapêutica apresentada por tocilizumabe em relação ao adalimumabe se estenda aos outros anti-TNF pode ser levantada, visto que se trata de uma mesma classe terapêutica. Porém, estudos adicionais ainda são necessários para a validação dessa hipótese.

Ainda vale ressaltar que tocilizumabe possui duas apresentações, sendo elas a intravenosa (IV) e a subcutânea (SC). O estudo realizado por Burmester *et al.* (Burmester *et al.*, 2014; Burmester *et al.*, 2015) evidenciou que a apresentação de tocilizumabe SC 162 mg semanalmente demonstrou eficácia comparável à formulação IV, com perfil de segurança consistente com o perfil conhecido e bem estabelecido de tocilizumabe IV. Além disso, a eficácia e a segurança da formulação SC foi mantida e comparável ao tocilizumabe IV em longo prazo (Burmester *et al.*, 2015). Dessa forma, acredita-se que a monoterapia com tocilizumabe vem melhorar a terapêutica da AR, além de disponibilizar mais de uma apresentação, SC e IV, para a decisão compartilhada entre médico e paciente.

## Conclusão

A presente análise conclui que a monoterapia com tocilizumabe possui benefícios clínicos e econômicos no tratamento da AR, em pacientes que são intolerantes à terapia com MMCD sintéticos, seja por evento adverso ou por presença

de comorbidades. Tocilizumabe oferece alternativas aos sistemas de saúde para otimizar a alocação de recursos, o que leva à sustentabilidade do sistema.

## Referências bibliográficas

- Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2005;4(3):130-6.
- Besada E. Potential patient benefit of a subcutaneous formulation of tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis: a critical review. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:1051-9.
- Burmester G, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid art. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):69-74.
- Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patients with RA at week 97 (SUMMACTA). *Ann Rheum Dis.* 2015;1-7.
- da Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LLR, Bertolo MB, et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2012 para o tratamento de artrite reumatoide. *Rev Bras Reum.* 2012;52(2):152-74.
- Evans TI, Han J, Singh R, Moxley G. The genotypic distribution of shared-epitope DRB1 alleles suggests a recessive mode of inheritance of the rheumatoid arthritis disease-susceptibility gene. *Arthritis Rheum.* 1995;38(12):1754-61.
- 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;68(6):805-11.
- 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;318(9877):1541-50.
- Gabay C, Hasler P, Kyburz D, So A, Villiger P, von Kempis J, et al. Biological agents in monotherapy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w13950.
- 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.
- Kvien T. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics.* 2004;22(2 Suppl 1):1-12.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 66, de 1º de novembro de 2006. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para artrite reumatoide. 2006. p. 21.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) – Artrite Reumatoide. 2013. p. 1-51.
- Ministério de Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Tocilizumabe para o tratamento da artrite reumatoide – 1ª linha de tratamento com biológicos após falha a MMCDs sintéticos. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. p. 1-21.

- Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (Datasus). Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet]. 2015 [citado 2015 fev. 6]. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br>>.
- Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):478-86.
- Neto JFM, Gonçalves HT, Langen LFD, Cunha MD, Radominski S, Oliveira SM, et al. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatoide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reum.* 1993;33(5):169-73.
- O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350(25):2591-602.
- Orme ME, MacGilchrist KS, Mitchell S, Spurdin D, Bird A. 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;6:429-64.
- Sarabia F, Blanco F, Gracia J, García J. Evaluación económica de la monoterapia con tocilizumab frente a adalimumab en artritis reumatoide. *Rev Esp Salud Pública.* 2013;87:343-50.
- Shetty A, Hanson R, Korsten P, Shawagfeh M, Arami S, Volkov S, et al. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis and beyond. *Drug Des Devel Ther.* 2014;28(8):349-64.
- Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum.* 1996;39(5):732-5.
- Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002;4(Suppl 3):S265-72.
- Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2007;370(9602):1861-74.
- Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016;20(35):1-610.
- Tanaka T, Hishitani Y, Ogata A. Monoclonal antibodies in rheumatoid arthritis: comparative effectiveness of tocilizumab with tumor necrosis factor inhibitors. *Biol Targets Ther.* 2014;8:141-53.
- van de Putte LBA, Rau R, Breedveld FC, Kalden JR, Malaise MG, van Riel PL, et al. Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(12):1168-77.
- van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell A, van Riel PL, et al. 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;63(5):508-16.