

Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Medicamentos Biológicos
(infliximabe, etanercepte,
adalimumabe, rituximabe,
abatacepte, tocilizumabe,
golimumabe e certolizumabe
pegol) para o tratamento da
Artrite Reumatóide

Julho de 2012

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 12

2012 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, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie

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 a 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 a 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.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida por uma das unidades da 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.

Todos 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
2.	A TECNOLOGIA	5
3.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	9
4.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	12
5.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	13
6.	CONSULTA PÚBLICA.....	14
7.	DELIBERAÇÃO FINAL	16
8.	DIRETRIZES DE USO.....	16
9.	DECISÃO	17
10.	REFERÊNCIAS	18

1. A DOENÇA

A artrite reumatóide (AR) é uma doença autoimune inflamatória e crônica, caracterizada por poliartrite periférica e simétrica, que leva à deformidade e destruição das articulações devido à erosão da cartilagem e do osso¹. Acomete articulações de pequenas dimensões, como as das mãos e pés, mas qualquer articulação sinovial do corpo pode ser acometida².

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 doença³.

Apesar de ainda ser de etiologia desconhecida, evidências apontam que na AR distúrbios em componentes do sistema imunológico levam ao desenvolvimento anormal de auto anticorpos que mediam reações inflamatórias, particularmente nas articulações². Além disto, estudos têm demonstrado que a superposição de fatores hormonais, ambientais, imunológicos e genéticos é determinante para o seu desenvolvimento³.

A prevalência é duas vezes maior em mulheres do que em homens⁴, e a incidência aumenta com a idade, sendo o pico entre 30 e 70 anos⁵. No Brasil, um estudo de 2004⁶ 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 brasileiras⁷.

Os tratamentos farmacológicos são a principal terapia para os pacientes com AR ativa e objetivam induzir a remissão clínica e inibir a progressão de danos articulares estruturais e funcionais. Atualmente, existem cinco classes de medicamentos que apresentam efeitos benéficos: analgésicos, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), corticosteroides, drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARD) – metotrexato (MTX), sulfassalazina, ciclosporina, hidroxicloroquina, cloroquina e leflunomida – e terapia alvo com agentes biológicos^{1,8}.

2. A TECNOLOGIA

Tipo: medicamentos biológicos.

Demandante: vários foram os demandantes que solicitaram a incorporação dos medicamentos biológicos no SUS, dentre eles, algumas empresas fabricantes e a

Associação Nacional de Grupos de Pacientes Reumáticos – Anapar. Nem todos os medicamentos biológicos foram demandados, no entanto, a CONITEC decidiu fazer uma avaliação conjunta de todos os atualmente registrados no Brasil. Desta maneira, garante-se a eficiência de avaliação da incorporação de tecnologias e da revisão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatóide.

Nome comercial: Cimzia

Fabricante: Astrazeneca Brasil Ltda.

Data da solicitação: 26/01/2012.

Nome comercial: Orenzia

Fabricante: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.

Data da solicitação: 14/03/2012.

Nome comercial: Actemra

Fabricante: Roche Diagnóstica Brasil Ltda

Data da solicitação: 16/05/2012

Nome comercial: Mabthera

Fabricante: Roche Diagnóstica Brasil Ltda

Data da solicitação: 16/05/2012

Nome comercial: Simponi

Fabricante: Janssen-Cilag Farmacêutica

Data da solicitação: 21/06/2012

Nome do princípio ativo: os agentes biológicos que estão atualmente registrados no Brasil para tratamento da AR estão apresentados no quadro abaixo (Quadro I). Dentre eles, os agentes atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) são infliximabe, adalimumabe e etanercepte¹.

Quadro I: Medicamentos biológicos registrados no Brasil para tratamento da Artrite Reumatoide

MEDICAMENTO (PRINCÍPIO ATIVO)	MECANISMO DE AÇÃO
Abatacepte	Inibe a ativação dos linfócitos T
Adalimumabe	Anti-TNF: inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) ao se ligar aos receptores de TNF na superfície celular
Certolizumabe pegol	Anti-TNF: inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) ao se ligar às formas de TNF α solúvel e associada à membrana
Etanercepte	Anti-TNF: inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) ao se ligar à forma solúvel do TNF α e ao TNF α ligado à superfície celular
Golimumabe	Anti-TNF: inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) ao se ligar às formas solúvel e transmembrana de TNF α
Infliximabe	Anti-TNF: inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) ao se ligar às formas solúvel e transmembrana de TNF α
Tocilizumabe	Inibe a sinalização mediada pelos receptores de interleucina-6 (IL-6)
Rituximabe	Provoca a destruição dos linfócitos B ao se ligar aos marcadores CD20 na superfície dessas células

Indicação aprovada na ANVISA: os oito medicamentos biológicos descritos acima, exceto o rituximabe, são indicados para o tratamento de adultos com AR ativa de intensidade moderada a grave, com resposta anterior inadequada à terapia com DMARDs, e devem ser usados preferencialmente de forma concomitante aos DMARDs. Abatacepte e tocilizumabe são indicados também em caso de resposta inadequada aos anti-TNF (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe)^{9,10}. O rituximabe é indicado somente em combinação com MTX para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatóide ativa que tiveram resposta inadequada ou intolerância a uma ou mais terapias anti-TNF¹¹. (Quadro II)

Apresentações disponíveis: Adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte e golimumabe são apresentados na forma farmacêutica solução injetável para administração subcutânea. Abatacepte, infliximabe, rituximabe e tocilizumabe são apresentados como solução injetável para infusão intravenosa¹².

Via de Administração e Posologia: Vide Quadro II.

Quadro II: Indicações e Posologias dos medicamentos biológicos registrados no Brasil para tratamento da Artrite Reumatóide

MEDICAMENTO	INDICAÇÕES	VIA DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA
Abatacepte ¹⁰	AR ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada a DMARDs ou aos anti-TNF – pode ser usado em associação com DMARD ou em monoterapia.	Infusão IV – Doses variam de acordo com o peso corporal: 500mg (pacientes com < 60 Kg); 750mg (60 a 100 kg); 1g (> 100 Kg). Administração nas semanas 0, 2 e 4 e, em seguida, a cada 4 semanas.
Adalimumabe ¹³	AR ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada a DMARDs. AR grave, ativa e progressiva, em pacientes não tratados com MTX previamente. Pode ser usado em associação com DMARD ou em monoterapia.	Injeção SC – 40mg a cada 14 dias, por tempo indeterminado.
Certolizumabe pegol ¹⁴	AR ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada a DMARDs – pode ser usado em associação com DMARD ou em monoterapia.	Injeção SC – Dose de 400mg nas semanas 0, 2 e 4 e, em seguida, 200mg a cada 14 dias. Dose de manutenção: 400mg a cada 4 semanas.
Etanercepte ^{8,15}	AR ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada a DMARDs. AR grave em pacientes não tratados previamente com MTX – pode ser iniciado em associação com MTX ou em monoterapia.	Injeção SC – 25mg 2 vezes por semana ou 50mg semanalmente, por tempo indeterminado.
Golimumabe ¹⁶	AR ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada a DMARDs – deve ser usado em associação com MTX. AR grave, ativa e progressiva, em pacientes não tratados previamente com MTX.	Injeção SC – Dose de 50 mg uma vez por mês.
Infliximabe ^{8,17}	AR ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada a DMARDs – deve ser usado em associação com MTX, a não ser que seu uso seja inapropriado. AR grave, ativa e progressiva, em pacientes não tratados previamente com MTX.	Infusão IV – doses de 3mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 e, em seguida, a cada 8 semanas como dose de manutenção.
Tocilizumabe ⁹	AR ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta	Infusão IV – 8 mg/kg, administrada uma vez a cada 4 semanas.

	inadequada a DMARDs ou anti-TNF – pode ser usado em associação com DMARD ou em monoterapia.	
Rituximabe ^{8,11}	AR ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais anti-TNF – deve ser usado em associação com MTX.	Infusão IV – Curso de tratamento de 2 infusões de 1.000mg cada, com 2 semanas de intervalo entre elas. Não deve se administrar um segundo curso nas 16 semanas após a primeira infusão.
AR = artrite reumatóide; DMARDs = drogas antirreumáticas modificadoras da doença; MTX = metotrexato; IV = intravenosa; SC = subcutânea; TNF = fator de necrose tumoral		

3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Os medicamentos biológicos atualmente disponíveis no SUS para o tratamento da AR são infliximabe, adalimumabe e etanercepte¹. A CONITEC decidiu avaliar todos os oito medicamentos biológicos, registrados no Brasil para tratamento dessa doença, para verificar se um traz algum benefício sobre outro com relação à eficácia e segurança. No entanto, não há ensaios clínicos publicados que comparem diretamente todos os oito biológicos.

Com isso, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou uma busca na literatura com o objetivo de encontrar revisões sistemáticas de estudos de comparação indireta entre esses medicamentos. As bases pesquisadas foram Medline (via PubMed)¹⁸, The Cochrane Library (via Bireme)¹⁹, EMBASE²⁰ e Biblioteca Virtual em Saúde²¹. Foram considerados os estudos publicados até o dia 23/05/2012, nos idiomas inglês, português ou espanhol. (ver Anexo I – Busca)

Foram excluídos os estudos que apresentaram somente os resultados combinados dos anti-TNF e os que não incluíram todos os oito biológicos. Assim, foram incluídos neste relatório três estudos: dois a respeito da eficácia – Devine *et al.* (2011)²² e Turkstra *et al.* (2011)²³, e um sobre segurança – Singh *et al.* (2011)²⁴. (ver Anexo II – Tabela de estudos selecionados)

A eficácia foi medida, nos estudos Devine *et al.* (2011)²² e Turkstra *et al.* (2011)²³, pelo critério ACR (*American College of Rheumatology*). O critério ACR é utilizado para avaliar os desfechos em AR medidos em ensaios clínicos e avalia a melhora na contagem de articulações dolorosas e edemaciadas e a melhora em pelo menos três dos cinco parâmetros a seguir^{25,26}:

- Avaliação global da doença pelo paciente;
- Avaliação global da doença pelo médico;

- Avaliação da dor por meio de escala;
- Avaliação física por meio de questionário sobre incapacidade funcional;
- Melhora em uma das duas provas inflamatórias de fase aguda (taxa de sedimentação eritrocitária ou proteína-C reativa).

Os critérios ACR 20, ACR 50 e ACR 70, encontrados nos estudos, indicam melhora em 20%, 50% e 70%, respectivamente, na contagem de articulações dolorosas e edemaciadas e de 20%, 50% e 70%, respectivamente, em pelo menos três dos cinco parâmetros citados²⁶.

O estudo de Devine *et al.* (2011)²² avaliou a resposta terapêutica, em seis meses, medida por ACR 50 dos oito biológicos em pacientes com AR ativa que haviam apresentado falha de resposta ao tratamento prévio com MTX e não encontrou diferença significativa entre eles neste desfecho.

O estudo de Turkstra *et al.* (2011)²³ avaliou os desfechos de eficácia ACR 20, ACR 50 e ACR 70 dos oito biológicos em pacientes com AR ativa, apesar de tratamento prévio com DMARDs, e mostrou que o certolizumabe pegol pode ser mais eficaz que os outros biológicos. No entanto, os resultados do certolizumabe pegol foram imprecisos (grande intervalo de confiança para a estimativa de efeito).

Devido à diferença entre os resultados das comparações indiretas realizadas por Devine *et al.* (2011)²² e Turkstra *et al.* (2011)²³, todos os estudos primários incluídos por eles foram analisados. A maioria dos estudos incluídos coincidiu. No caso do certolizumabe pegol, foram utilizados 3 ECRs, sendo 2 deles considerados por Turkstra *et al.* e Devine *et al.* (RAPID 2²⁷ e FAST4WARD²⁸) e um somente por Turkstra *et al.* (RAPID 1²⁹). Foi observado que nos ensaios RAPID 1²⁹ e RAPID 2²⁷, os pacientes que não apresentaram pelo menos 20% de melhora no ACR 20, nas semanas 12 ou 14, foram excluídos do estudo e foram considerados como “não respondedores”. Este critério de exclusão desequilibrou os grupos comparados, levando a uma perda de pacientes maior no grupo placebo (63% e 79% para os estudos RAPID 1²⁹ e RAPID 2²⁷, respectivamente) do que no grupo do certolizumabe pegol (20% e 21%, respectivamente). A resposta do grupo placebo nesses dois estudos (<15% para o desfecho ACR 20) foi bem menor do que a observada nos demais estudos com os outros biológicos (de 15% a 49%), e os pacientes que receberam certolizumabe pegol haviam utilizado menor número de DMARDs. Além disso, os pacientes nos ensaios clínicos do golimumabe que não atingiram uma resposta mínima nas semanas 12 ou 14 tiveram suas doses aumentadas. Essas diferenças nos desenhos dos estudos do golimumabe e do certolizumabe pegol podem ter alterado suas taxas de resposta relativa, enquanto que as taxas de resposta absoluta dos braços de tratamento ativo não foram

diferentes dos outros biológicos, o que poderia explicar a heterogeneidade entre os ensaios clínicos dos anti-TNFs, observada nas comparações indiretas.

Para avaliar os biológicos incorporados em outros países, foi realizada uma busca nos sítios dos órgãos de avaliação e incorporação de tecnologias em saúde do Reino Unido, Canadá e Austrália (*National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE*³⁰, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH*³¹ e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC*³², respectivamente) e no *American College of Rheumatology (ACR)*³³. Em todos, os biológicos foram tratados como semelhantes em relação à eficácia, apresentando poucas diferenças em relação à linha de tratamento utilizada (ver Anexo III - Recomendações de agências internacionais e do *American College of Rheumatology - ACR*)

Segunda linha de tratamento (após falha dos DMARDs):

- Os anti-TNF adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe são recomendados por todas as agências pesquisadas e pelo ACR;
- Abatacepte é recomendado pelo CADTH, PBAC e ACR;
- Certolizumabe pegol é recomendado pelo NICE, PBAC e ACR e não é recomendado pelo CADTH, que considerou a qualidade metodológica dos estudos limitada;
- Tocilizumabe é recomendado pelo NICE e PBAC;
- Rituximabe é recomendado somente pelo ACR.

Terceira linha de tratamento (após falha dos anti-TNF):

- Rituximabe e tocilizumabe são recomendados por todas as agências pesquisadas e pelo ACR; no NICE, o rituximabe é recomendado como primeira opção nessa linha de tratamento, a não ser que seja contraindicado ou não seja tolerado.
- Adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe são recomendados pelo NICE e ACR;
- Certolizumabe pegol é recomendado somente pelo ACR;
- Abatacepte é recomendado por NICE, CADTH e ACR.

Com relação à segurança, o estudo de Singh *et al.* (2011)²⁴ encontrou os seguintes resultados para os desfechos avaliados:

1 – Eventos adversos graves: o certolizumabe pegol foi associado com maior número de eventos adversos graves em comparação com adalimumabe e abatacepte. Ao passo que o adalimumabe apresentou maior taxa de eventos adversos graves do que golimumabe. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os outros agentes biológicos para este desfecho.

2 - Infecções graves: o certolizumabe pegol foi associado com maior incidência em comparação ao abatacepte, adalimumabe, etanercepte, golimumabe e rituximabe.

3 - Total de eventos adversos: não houve diferenças estatisticamente significativas entre os biológicos.

4 - Abandono devido a eventos adversos: não houve diferenças estatisticamente significativas entre os biológicos quando utilizados na dose padrão.

4. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para comparar o gasto anual do tratamento, por paciente, com os oito medicamentos biológicos na AR, foram utilizados os preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e de compras do Ministério da Saúde.

Para o preço da CMED foram utilizados dados de 02/05/2012 e aplicou-se o desconto do Coeficiente de Adequação de Preço (CAP) de 21,87% e isenção de ICMS.

Tabela I: Preços dos medicamentos biológicos disponíveis no mercado para o tratamento da Artrite Reumatoide

PRINCÍPIO ATIVO	PMVG* DA APRESENTAÇÃO	PMVG UNITÁRIO	PREÇO MS***	PREÇO ADOTADO
ADALIMUMABE	R\$ 3.794,40	R\$ 1.897,20	R\$ 1.217,13	R\$ 1.217,13
INFLIXIMABE	R\$ 1.942,48	R\$ 1.942,48	R\$ 1.136,70	R\$ 1.136,70
ETANERCEPTE**	R\$ 2.258,19	R\$ 1.129,10	R\$ 616,00	R\$ 616,00
ABATACEPTE	R\$ 925,13	R\$ 925,13	-	R\$ 925,13
CERTOLIZUMABE PEGOL	R\$ 1.134,20	R\$ 567,10	-	R\$ 567,10
GOLIMUMABE	R\$ 2.160,23	R\$ 2.160,23	-	R\$ 2.160,23
TOCILIZUMABE	R\$ 360,94	R\$ 360,94	-	R\$ 360,94
RITUXIMABE	R\$ 4.034,04	R\$ 4.034,04	R\$ 2.050,00	R\$ 2.050,00

* Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) = Preço Fábrica (PF) – CAP

**O Etanercepte não permite aplicação do Coeficiente de Adequação de Preço (CAP) por decisão judicial, onde foi estabelecido um Acórdão em que a indústria produtora reduziria em 25% os respectivos Preços Fábrica definidos pela CMED.

*** Valor da última aquisição centralizada pelo MS para o adalimumabe, etanercepte e infliximabe e valor acordado do rituximabe entre MS e a empresa produtora para indicação de Linfoma Não Hodgkin para 2012.

Tabela II: Gasto anual por paciente com cada medicamento biológico para o tratamento da Artrite Reumatóide

PRINCÍPIO ATIVO	POSOLOGIA	GASTO ANUAL POR PACIENTE			
		UNIDADES	70 KG	UNIDADES	110 KG
ADALIMUMABE	40mg a cada 2 semanas	24	R\$ 29.211,12	24	R\$ 29.211,12
INFLIXIMABE	3mg/Kg a cada 8 semanas (tratamento de manutenção)	18	R\$ 20.460,60	24	R\$ 27.280,80
ETANERCEPTE	50mg/semana	48	R\$ 29.568,00	48	R\$ 29.568,00
ABATACEPTE	750mg (< 100 Kg) ou 1000mg (> 100 Kg) a cada 4 semanas - dose de manutenção	36	R\$ 33.304,84	48	R\$ 44.406,46
CERTOLIZUMABE PEGOL	200mg a cada 2 semanas	24	R\$ 13.610,44	24	R\$ 13.610,44
GOLIMUMABE	50mg/mês (< 100kg); 100mg/mês (> 100 Kg)	12	R\$ 25.922,76	24	R\$ 51.845,51
TOCILIZUMABE	8mg/Kg a cada 4 semanas (dose de manutenção)	84	R\$ 30.319,36	132	R\$ 47.644,72
RITUXIMABE	Máximo de 2.000 mg a cada 6 meses	8	R\$ 16.400,00	8	R\$ 16.400,00

Pressupostos: Todos os meses com 4 semanas; um ano contendo 48 semanas.

Os medicamentos anti-TNFs têm maior experiência de uso no SUS (infiximabe, etanercepte, adalimumabe) para o tratamento da artrite reumatóide. Além destes, também estão disponíveis no Brasil, golimumabe e certolizumabe pegol. Nota-se que, apesar destes medicamentos biológicos possuírem eficácia semelhante, há uma grande variação de custo de tratamento por paciente entre eles, chegando até 117%.

5. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 01/06/2012 apreciaram a proposta de incorporação dos medicamentos biológicos para o tratamento da Artrite Reumatóide.

Os estudos de comparação indireta mostram que não há diferenças entre os medicamentos biológicos nos desfechos medidos pelo critério ACR, no tratamento de pacientes com artrite reumatoide ativa que apresentaram falha ao tratamento anterior com DMARDs. O estudo de Turkstra²³ apresentou uma diferença estatisticamente significativa a favor do certolizumabe pegol em relação aos outros biológicos, mas nos estudos primários desse medicamento, a retirada de

pacientes que não apresentaram resposta ACR 20 nas primeiras semanas pode ter provocado viés em seus resultados.

Até o momento, as evidências disponíveis que comparam os oito biológicos entre si mostram que estes possuem eficácia semelhante para o tratamento da Artrite Reumatoide, com diferenças em seus perfis de segurança. A escolha entre eles deverá ser baseada nas características do paciente, segurança, comodidade posológica, tratamentos prévios e concomitantes, conforme definição em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

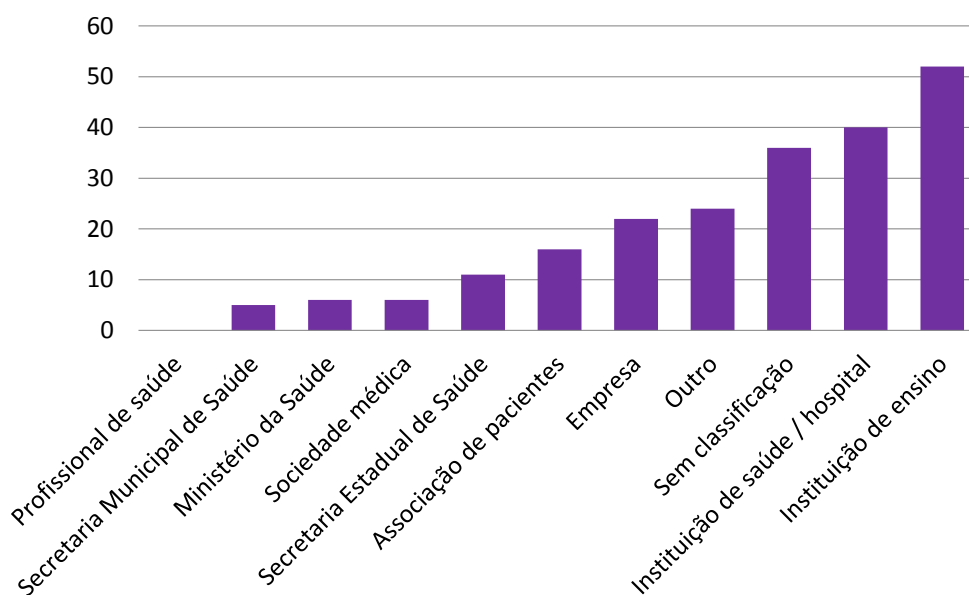
Assim, a CONITEC recomenda a incorporação no SUS dos medicamentos para AR: golimumabe, certolizumabe pegol, rituximabe, abatacepte e tocilizumabe, bem como a manutenção dos medicamentos infliximabe, adalimumabe e etanercepte no SUS, com as seguintes condições:

- a) Atualizar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde em conformidade com a deliberação da CONITEC;
- b) Não haver associação de agentes biológicos devido ao seu conhecido potencial de imunodepressão e eventos adversos;
- c) Reduzir o preço dos medicamentos biológicos, tendo em vista que a incorporação de todas as alternativas biológicas disponíveis no mercado para o tratamento da AR se dará exclusivamente se houver redução ao menor custo de tratamento.

6. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada do dia 15/06/2012 ao dia 24/06/2012. Foram enviadas 218 contribuições à consulta pública, tendo sido um número maior proveniente das instituições de ensino e de saúde/hospitais, como se segue:

218 Contribuições Consulta Pública - infliximabe, etanercepte, adalimumabe, rituximabe, abatacepte, tocilizumabe, golimumabe e certolizumabe pegol (Artrite Reumatoide)



A maioria das contribuições ressaltou a importância da incorporação de todos os biológicos para tratamento da artrite reumatoide e estava em concordância com a recomendação do relatório. Em síntese, as outras contribuições foram: solicitação de inclusão de dois medicamentos que não possuem registro na ANVISA (anakinra e canakinumab); solicitação de incorporação dos biológicos para outras doenças reumatológicas que não são objetos da análise deste relatório (psoríase, síndrome de Sjögren, artrite idiopática juvenil); contribuições sobre a escolha terapêutica de um biológico em detrimento de outro – linha de tratamento – (estas serão encaminhadas para análise pelo grupo elaborador do PCDT – Artrite Reumatoide); considerações a respeito da segurança de determinados medicamentos e cuidados com o seu uso (estas também serão encaminhadas ao grupo elaborador do PCDT – Artrite Reumatoide).

Alguns questionamentos foram feitos com relação à exclusão dos estudos que apresentaram somente os resultados combinados dos anti-TNF e os que não incluíram todos os oito biológicos. A Secretaria Executiva da CONITEC esclarece que o objetivo da análise foi comparar os oito medicamentos entre si. Então, os estudos que agruparam os anti-TNF comparavam o grupo com apenas um biológico, e por isso não poderiam dar a informação de superioridade entre eles. O mesmo não seria possível nos estudos nos quais faltava um dos agentes.

Por fim, algumas contribuições questionaram a suposta similaridade biológica entre os oito medicamentos em questão. Com relação a isso, a CONITEC esclarece que em nenhum momento a questão da biossimilaridade foi discutida neste

relatório. A conclusão deste, após a análise da evidência, foi que os oito medicamentos biológicos atualmente registrados no Brasil possuem eficácia semelhante para o desfecho ACR em pacientes com AR. Entendendo que o texto da recomendação do relatório da consulta pública provocou ambiguidade, o mesmo foi alterado neste relatório final.

7. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 05/07/2012, por unanimidade, ratificaram a deliberação de recomendar a incorporação dos medicamentos para AR: golimumabe, certolizumabe pegol, rituximabe, abatacepte e tocilizumabe, bem como a manutenção dos medicamentos infliximabe, adalimumabe e etanercepte no SUS, com as seguintes condições: atualizar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde em conformidade com a deliberação da CONITEC; não haver associação de agentes biológicos devido ao seu conhecido potencial de imunodepressão e eventos adversos; reduzir o preço dos medicamentos biológicos, tendo em vista que a incorporação de todas as alternativas biológicas disponíveis no mercado para o tratamento da AR se dará exclusivamente se houver redução ao menor custo de tratamento.

O Conselho Nacional de Saúde se absteve de votar conforme posição acordada pelo Plenário do CNS.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 10/2012.

8. DIRETRIZES DE USO

Os biológicos são indicados para os pacientes com artrite moderada a grave, que não respondem mais a pelo menos dois esquemas com DMARDs sintéticos (fármacos antirreumáticos modificadores da doença).

Eles são administrados por via intravenosa ou subcutânea e não podem ser associados entre si em nenhuma hipótese. O medicamento biológico deve ser prescrito sempre em associação a um DMARDs, preferencialmente o metotrexato.

Recomenda-se pela experiência mundial que se inicie pelos biológicos anti-citocinas do grupo dos anti-TNFs (certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte ou adalimumabe). A escolha entre eles no momento da prescrição deve ser feita considerando os diferentes perfis de toxicidade, eventos adversos e menor custo de tratamento por paciente.

Na falha ou contra-indicação dos anti-TNFs, recomenda-se a utilização de rituximabe, tocilizumabe ou abatacepte, considerando a segurança e o menor custo de tratamento.

9. DECISÃO

PORTARIA SCTIE-MS N.º 24, DE 10 DE SETEMBRO DE 2012

Torna pública a decisão de incorporar os medicamentos golimumabe, certolizumabe pegol, rituximabe, abatacepte e tocilizumabe, bem como a manutenção dos medicamentos infliximabe, adalimumabe e etanercepte para o tratamento da Artrite Reumatóide (AR) no Sistema Único de Saúde (SUS).

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 Ficam incorporados no SUS os medicamentos para o tratamento da Artrite Reumatóide (AR) golimumabe, certolizumabe pegol, rituximabe, abatacepte e tocilizumabe, bem como ficam mantidos os medicamentos infliximabe, adalimumabe e etanercepte, com as seguintes condições: atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde em conformidade com a deliberação da CONITEC; não associação de agentes biológicos, devido ao seu conhecido potencial de imunodepressão e eventos adversos, e redução do preço dos medicamentos biológicos, tendo em vista que a incorporação de todas as alternativas biológicas disponíveis no mercado para o tratamento da AR se dará exclusivamente se houver redução de custo de tratamento.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646, as áreas técnicas do Ministério da Saúde terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar a oferta ao SUS. A documentação objeto desta decisão está à disposição dos interessados no endereço eletrônico:

http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

10. REFERÊNCIAS

1. BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria SCTIE nº 66 de 06 de novembro de 2006. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Reumatoide. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_artrite_reumatoide_2006.pdf. Acessado em: 10 de março de 2012.
2. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Rheumatoid arthritis: national clinical guideline for management and treatment in adults. London: Royal College of Physicians, February 2009.
3. Goeldner I, et al. Artrite reumatoide: uma visão atual. J Bras Patol Med Lab (2011). 47(5): 495-503.
4. Canadian Agency for Drugs and Technology in Health. Rituximab for Rheumatoid Arthritis. Issues in Emerging Health Technologies, 2006. Disponível em: <http://www.cadth.ca> Acessado em: 18/12/2011.
5. Sociedade Brasileira De Reumatologia. Artrite Reumatóide: Diagnóstico e Tratamento. 2002. Disponível em: www.projetodiretrizes.org.br. Acessado em: 17 de janeiro de 2012.
6. Senna, De Barros *et al.* Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. J Rheumatol 2004; 31(3): 594-7.
7. Marques Neto JF, Gonçalves ET; Langen, Leila FOB, et al. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. Rev Bras Reum 1993; 33(5):169-73.
8. Malotki 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. 2011 Mar;15(14):1-278.
9. Bula ACTEMRA® (tocilizumabe). Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Disponível em: <http://www.dialogoroche.com.br/fmfiles/re7196006/pdf/Bulas/actemra-geral-20111101.pdf> Acessado em 05/01/2012.
10. Bula do medicamento Oencia® (abatacepte). Disponível em: <http://www.bristol.com.br/produtos.aspx> Acessado em: 03/02/2012.
11. Bula Mabthera® (rituximabe). Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Disponível em: <http://www.dialogoroche.com.br/fmfiles/re7196006/pdf/Bulas/mabthera-profissional-20120119.pdf> Acessado em: 03/02/2012.
12. Consulta produto. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentos.asp Acessado em: 04/01/2012.
13. Bula HUMIRA® (adalimumabe). Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[34626-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[34626-1-0].PDF) Acessado em 09/02/2012.
14. Bula CIMZIA® (certolizumabe pegol). Astrazeneca. (processo de incorporação).

15. Bula ENBREL® (etanercepte). Disponível em:
<<http://www.pfizer.com.br/produtos.aspx?Acessibilidade=false>> Acessado em:
09/02/2012.
16. Bula SIMPONI® (golimumabe): Disponível em:
<http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf> Acessado em: 06/02/2012.
17. Bula REMICADE® (infliximabe). Disponível em:
<http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf> Acessado em 09/02/2012.
18. MEDLINE, via Pubmed. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>>
Acessado em 15/02/2012.
19. THE Cochrane LIBRARY. Disponível em:
<<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lang=pt&lib=COC>> Acessado em
15/02/2012.
20. EMBASE. Disponível em: < <http://www.embase.com/>> Acessado em 15/02/2012.
21. Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Disponível em:
<<http://regional.bvsalud.org/php/index.php>> Acessado em 15/02/2012.
22. Devine EB, Alfonso-Cristancho R, Sullivan SD. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparisons approach. *Pharmacotherapy*. 2011 Jan;31(1):39-51.
23. Turkstra E, Ng SK, Scuffham PA. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin*. 2011 Oct;27(10):1885-97.
24. Singh JA et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 05, Art. No. CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.
25. Felson, DT. ACR Preliminary Definition of Improvement in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism Official Journal of the American College of Rheumatology*. Vol. 38, No. 6, June 1995. Disponível em:
<http://www.rheumatology.org/practice/clinical/response/205070.asp>
26. ACR Definition of Improvement in RA Trials." *Johns Hopkins Arthritis*. 17 Nov 2006
http://www.hopkins-arthritis.som.jhmi.edu/edu/acr/acr.html#ra_trials
27. Smolen J et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):797-804.
28. Fleischmann R, Fleischmann R, Vencovsky J, Van Vollenhoven RF, 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;68:805-11
29. Keystone E et al. Certolizumab Pegol Plus Methotrexate Is Significantly More Effective Than Placebo Plus Methotrexate in Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3319-29.
30. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Disponível em:
<<http://www.nice.org.uk/>>

31. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Disponível em: <<http://www.cadth.ca/>>
32. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Department of Health and Ageing. Australian Government. Disponível em: <<http://www.health.gov.au/>>
33. Singh JA et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biological Agents in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research* (2012). Vol 64(5):625-639.

ANEXO I – Busca

Abatacepte		
Base de dados	Termos de Pesquisa	Resultados
Medline (via Pubmed)	("abatacept" [Supplementary Concept]) AND "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] Data da busca: 01/02/2011	250
	("abatacept" [Supplementary Concept]) AND "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] Limites: meta-análise, humanos Data da busca: 01/02/2011	5
	("abatacept" [Supplementary Concept]) AND "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] Limite: revisão sistemática Data da busca: 01/02/2011	17
Embase	'abatacept'/exp AND 'rheumatoid arthritis'/exp AND ([meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim Data: 28/03/2012	89
Biblioteca Virtual em saúde	Arthritis AND abatacept Em: revisão sistemática Data: 28/03/2012	5
The Cochrane Library (via Bireme)	Arthritis AND abatacept Em: Revisão sistemática completa Data da Busca: 29/03/2012	7

Adalimumabe		
Base de dados	Termos de Pesquisa	Resultados
Medline (via Pubmed)	("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) AND "adalimumab" [Supplementary Concept] Data: 29/03/2012	712
	("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) AND "adalimumab" [Supplementary Concept] Limite: Meta-análise Data: 29/03/2012	0
	("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) AND "adalimumab" [Supplementary Concept] Limite: revisão sistemática Data: 29/03/2012	45
Embase	'adalimumab'/exp AND 'rheumatoid arthritis'/exp Data da busca: 02/04/2012	4733
	'adalimumab'/exp AND 'rheumatoid arthritis'/exp AND [systematic review]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim	195

	Data da busca: 02/04/2012	
Biblioteca virtual em saúde	arthritis AND adalimumab Limites: revisão sistemática Data da Busca: 02/04/2012	11
The Cochrane Library (via Bireme)	arthritis AND adalimumab Limites: revisão sistemática completa Data da Busca: 02/04/2012	18

Golimumabe		
Base de dados	Termos	Resultados
Medline (via Pubmed)	("golimumab" [Supplementary Concept]) AND "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] Data da busca: 31/01/2012	52
	("golimumab" [Supplementary Concept]) AND "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] Limites: meta-análise, humanos Data da busca: 31/01/2012	5
	("golimumab" [Supplementary Concept]) AND "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] Limite: revisão sistemática Data da busca: 31/01/2012	11
Embase	'golimumab'/exp AND 'rheumatoid arthritis'/exp AND ([meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim Data da busca: 31/01/2012	40
Biblioteca Virtual em Saúde	Golimumab AND arthritis Em: revisão sistemática Data da busca: 28/03/2012	4
The Cochrane Library (via Bireme)	"Golimumab" Em: revisões sistemáticas completas Data da busca: 12/04/2012	5

Infliximabe		
Base de dados	Termos de pesquisa	Resultados
Medline (via Pubmed)	("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) AND "infliximab" [Supplementary Concept] Data da Busca:27/03/2012	1647
	("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) AND "infliximab" [Supplementary Concept] Limite: Meta-análise Data da Busca:27/03/2012	18
	("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) AND "infliximab" [Supplementary Concept] Data da Busca:27/03/2012	60
	("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) AND "infliximab"	48

	[Supplementary Concept] Limits Activated: English, Spanish, Portuguese, Systematic Reviews Data da Busca: 27/03/2012	
Embase	'infliximab'/exp AND 'rheumatoid arthritis'/exp Data da Busca: 27/03/2012	7678
	'infliximab'/exp AND 'rheumatoid arthritis'/exp AND [meta analysis]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim Data da Busca: 27/03/2012	179
The Cochrane Library (via Bireme)	infliximab and arthritis Em: Revisões sistemáticas completas Data da Busca: 27/03/2012	47
Biblioteca Virtual em saúde	infliximab and arthritis Limite: Revisão sistemática Data da Busca: 28/03/2012	15

Certolizumabe Pegol		
Base de dados	Termos de pesquisa	Resultados
Medline (via Pubmed)	Rheumatoid"[Mesh]) AND "certolizumab pegol" [Supplementary Concept] Data da busca: 26/01/2012	40
	Rheumatoid"[Mesh]) AND "certolizumab pegol" [Supplementary Concept] Limites: meta-análise Data da busca: 26/01/2012	3
	Rheumatoid"[Mesh]) AND "certolizumab pegol" [Supplementary Concept] Limites: revisão sistemática Data da busca: 26/01/2012	6
The Cochrane Library (via Bireme)	(certolizumab) and (arthritis) and (rheumatoid) Data da busca: 30/01/2012	7
Embase	'certolizumab pegol'/exp AND 'rheumatoid arthritis'/exp AND ([meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim Data da busca: 30/01/2012	44
Biblioteca Virtual em Saúde	certolizumab AND rheumatoid AND arthritis Data da busca: 23/05/2012 Em: revisões sistemáticas	1

Tocilizumabe		
Base de dados	Termos de busca	Resultados
Medline (via Pubmed)	(("tocilizumab" [Supplementary Concept] OR Actemra)) AND "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] Limits: Systematic Reviews Data da busca: 11/04/2012	26
Embase	'tocilizumab'/exp AND 'rheumatoid arthritis'/exp AND ([meta-analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim Data da busca: 23/05/2012	52
The Cochrane Library (via Bireme)	Tocilizumab Em: revisões sistemáticas completas Data da busca: 23/05/2012	4
Biblioteca Virtual em Saúde	Tocilizumab Em: revisões sistemáticas Data da busca: 23/05/2012	4

Etanercepte		
Base de dados	Termos de pesquisa	Resultados
Medline (via Pubmed)	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] AND etanercept Systematic Reviews, English, Portuguese, Spanish Data de busca: 23/05/2012	83
	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] AND etanercept Meta-Analysis, English, Portuguese, Spanish Data de busca: 23/05/2012	21
Embase	'etanercept'/exp AND 'rheumatoid arthritis'/exp AND ([meta-analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	273
Biblioteca Virtual em Saúde	etanercept AND rheumatoid AND arthritis Data da busca: 23/05/2012 Em: revisões sistemáticas	11
The Cochrane Library (via Bireme)	etanercept AND rheumatoid AND arthritis Em: revisões sistemáticas completas Data da busca: 23/05/2012	19

Comparações indiretas		
Base de dados	Termos de Pesquisa	Resultados
Medline (via Pubmed)	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] AND "indirect comparison" Data da busca: 16/04/2012	5
Embase	'rheumatoid arthritis'/exp AND 'indirect comparison' AND [embase]/lim Data da busca: 16/04/2012	30
Biblioteca Virtual em saúde	"rheumatoid arthritis" AND "indirect comparison" Data da busca: 16/04/2012	19

ANEXO II - Tabela de estudos selecionados

Referência	Resultado da análise	Justificativa
Turkstra E, <i>et al</i> 2011 ¹	Incluído	--
Devine EB, <i>et al</i> 2011 ²	Incluído	--
Singh JA, <i>et al</i> 2011 ³	Incluído	--
Salliot C, <i>et al</i> 2011 ⁴	Excluído	Anti-TNF agrupados
Bergman GJ, <i>et al</i> 2010 ⁵	Excluído	Anti-TNF agrupados
Singh JA, <i>et al</i> 2009 ⁶ Estudo duplicado: Singh JA, <i>et al</i> 2009 ⁷	Excluído	Não incluiu todos os medicamentos de interesse (faltou golimumabe, certolizumabe e tocilizumabe).
Gallego-Galisteo M, <i>et al</i> 2012 ⁸	Excluído	Não incluiu todos os medicamentos de interesse (faltou rituximabe)
Lee YH, <i>et al</i> 2008 ⁹	Excluído	Não incluiu todos os medicamentos de interesse (Só considerou 3 anti-TNFs)
Launois R, <i>et al</i> 2011 ¹⁰	Excluído	Não incluiu todos os medicamentos de interesse (faltou abatacepte e rituximabe)
Guyot P, <i>et al</i> 2011 ¹¹	Excluído	Fez comparação apenas do abatacepte com os outros biológicos e não entre eles.

¹ Turkstra E, Ng SK, Scuffham PA. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin.* 2011 Oct;27(10):1885-97.

² Devine EB, Alfonso-Cristancho R, Sullivan SD. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparisons approach. *Pharmacotherapy.* 2011 Jan;31(1):39-51.

³ Singh JA et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: The Cochrane Library, Issue 01, Art. No. CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.

⁴ Salliot C, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C, Keystone E. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Feb;70(2):266-71.

⁵ Bergman GJ, Hochberg MC, Boers M, Wintfeld N, Kielhorn A, Jansen JP. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum.* 2010 Jun;39(6):425-41.

⁶ Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Ghogomu ET, Tugwell P. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *CMAJ.* 2009 Nov 24;181(11):787-96.

⁷ Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Tanjong Ghogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD007848.

⁸ Gallego-Galisteo M, Villa-Rubio A, Alegre-Del Rey E, Márquez-Fernández E, Ramos-Báez JJ. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther.* 2012 Jun;37(3):301-7.

⁹ Lee Y.H., Woo J.H., Rho Y.H., Choi S.J., Ji J.D., Song G.G. Meta-analysis of the combination of TNF inhibitors plus MTX compared to MTX monotherapy, and the adjusted indirect comparison of TNF inhibitors in patients suffering from active rheumatoid arthritis. *Rheumatology International* 2008 28:6 (553-559)

¹⁰ Launois R, Avouac B, Berenbaum F, Blin O, Bru I, Fautrel B, Joubert JM, Sibilia J, Combe B. Comparison of certolizumab pegol with other anticytokine agents for treatment of rheumatoid arthritis: a multiple-treatment Bayesian metaanalysis. *J Rheumatol.* 2011 May;38(5):835-45.

¹¹ Guyot P, Taylor P, Christensen R, Pericleous L, Poncet C, Lebmeier M, Drost P and Bergman G. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. *Arthritis Research & Therapy* 2011, 13:R204

ANEXO III - Recomendações de agências internacionais e do *American College of Rheumatology (ACR)*

MEDICAMENTO	NICE ¹²	CADTH ¹³	PBAC ¹⁴	ACR ^{15,16}
Adalimumabe Etanercepte Infliximabe (anti-TNF)	<p><u>Segunda linha:</u> pacientes com intolerância ou falha de resposta aos DMARDS (sendo um deles o MTX). ADA e ETN podem ser administrados em monoterapia, caso MTX não seja tolerado.</p> <p><u>Terceira linha:</u> Em combinação com MTX no caso de falha de resposta ou intolerância aos DMARDS e pelo menos 1 anti-TNF nos pacientes que não possam receber RTX. ADA e ETN podem ser administrados como monoterapia no mesmo caso anterior, quando o pcte não puder receber RTX, devido à intolerância ao MTX</p>	<p><u>Segunda linha:</u> Em combinação a MTX no caso de resposta inadequada aos DMARDS.</p> <p><u>Terceira linha:</u> Falha de resposta ou intolerância ao primeiro anti-TNF.</p>	<p><u>Segunda linha:</u> Pacientes com intolerância ou falha de resposta aos DMARDS. INF em combinação com MTX.</p>	<p><u>Segunda linha:</u> pacientes com intolerância ou falha de resposta aos DMARDS.</p> <p><u>Terceira linha:</u> Pacientes com falha de resposta a anti-TNF ou não-TNF. Pacientes com eventos adversos não graves a anti-TNF ou com intolerância a não TNF.</p>
Abatacepte (inibe Linf T)	<p>NÃO é recomendado em segunda linha.</p> <p><u>Terceira linha:</u> Em combinação com MTX no caso de falha de resposta ou intolerância aos DMARDS e pelo menos 1 anti-TNF nos</p>	<p><u>Segunda linha:</u> Em combinação a MTX no caso de resposta inadequada aos DMARDS.</p> <p><u>Terceira linha:</u> Falha de resposta ou intolerância ao primeiro anti-TNF.</p>	<p><u>Segunda linha:</u> Em combinação a MTX em pacientes com intolerância ou falha de resposta aos DMARDS.</p>	<p><u>Segunda linha:</u> Pacientes com intolerância ou falha de resposta aos DMARDS.</p> <p><u>Terceira linha:</u> Pacientes com falha de resposta a anti-TNF ou</p>

¹² NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence <<http://www.nice.org.uk/>>

¹³ CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health <http://www.cadth.ca/>

¹⁴ PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Department of Health and Ageing. Australian Government. <http://www.health.gov.au/>

¹⁵ Singh JA et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biological Agents in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research* (2012). Vol 64(5):625-639.

¹⁶ Os medicamentos considerados anti-TNF pela ACR são: adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe; os medicamentos considerados não-TNF são: abatacepte, rituximabe e tocilizumabe.

	pacientes que não possam receber RTX.			outro não-TNF. Pacientes com intolerância (eventos adversos graves ou não) a anti-TNF ou a não-TNF.
Certolizumabe (anti-TNF)	<u>Segunda linha:</u> Pacientes com intolerância ou falha de resposta aos DMARDS (sendo um deles o MTX). Fabricante deve providenciar as primeiras 12 semanas de tratamento sem encargos para pacientes iniciando tto.	Não recomendado após falha de DMARDS. A qualidade dos ensaios foi considerada limitada.	<u>Segunda linha:</u> Em pacientes com intolerância ou falha de resposta aos DMARDS. Em combinação a MTX ou em monoterapia, no caso de intolerância ao MTX.	<u>Segunda linha:</u> Pacientes com intolerância ou falha de resposta aos DMARDS. <u>Terceira linha:</u> Pacientes com falha de resposta a anti-TNF ou não-TNF. Pacientes com eventos adversos não graves a anti-TNF ou com intolerância a não TNF.
Golimumabe (anti-TNF)	<u>Segunda linha:</u> Em combinação com MTX no caso de falha de resposta ou intolerância a um ou mais DMARDS, incluindo MTX. <u>Terceira linha:</u> Em combinação com MTX no caso de falha de resposta ou intolerância aos DMARDS e pelo menos 1 anti-TNF nos pacientes que não possam receber RTX. Fabricante deve oferecer a dose de 100mg pelo mesmo preço da de 50mg, em ambos os casos.	<u>Segunda linha:</u> Em combinação a MTX no caso de resposta inadequada aos DMARDS.	<u>Segunda linha:</u> Em combinação a MTX em pacientes com intolerância ou falha de resposta aos DMARDS.	<u>Segunda linha:</u> Pacientes com intolerância ou falha de resposta aos DMARDS. <u>Terceira linha:</u> Pacientes com falha de resposta a anti-TNF ou não-TNF. Pacientes com eventos adversos não graves a anti-TNF ou com intolerância a não TNF.
Rituximabe (inibe Linf B)	<u>Terceira linha:</u> Em combinação ao MTX no caso de falha de resposta ou intolerância aos DMARDS e pelo menos 1 anti-TNF	<u>Terceira linha:</u> Falha de resposta ou intolerância ao primeiro anti-TNF.	<u>Terceira linha:</u> Em combinação ao MTX no caso de falha de resposta ou intolerância aos DMARDS e pelo menos 1 anti-TNF	<u>Segunda linha:</u> pacientes com intolerância ou falha de resposta aos DMARDS. <u>Terceira linha:</u> Pacientes com falha de resposta a anti-TNF ou outro não-TNF. Pacientes com intolerância (eventos adversos

<p>Tocilizumabe (inibe sinalização mediada por IL-6)</p>	<p><u>Segunda linha:</u> Em combinação ao MTX no caso de resposta inadequada aos DMARDs. <u>Terceira linha:</u> No caso de falha de resposta aos DMARDs e a um anti-TNF, no caso do RTX ser contraindicado ou não tolerado.</p>	<p><u>Terceira linha:</u> Em combinação ao MTX ou monoterapia (caso MTX não tolerado) no caso de falha de resposta aos DMARDs e a um anti-TNF.</p>	<p><u>Segunda linha:</u> Em pacientes com intolerância ou falha de resposta aos DMARDs. Em combinação a MTX ou em monoterapia, no caso de intolerância ao MTX. <u>Terceira linha:</u> Falha de resposta ou intolerância a pelo menos um anti-TNF.</p>	<p>graves ou não) a anti-TNF ou a não- TNF. <u>Terceira linha:</u> Pacientes com falha de resposta a anti-TNF ou outro não-TNF. Pacientes com intolerância (eventos adversos graves ou não) a anti-TNF ou a não- TNF.</p>
---	---	--	---	---