

## **Exclusão dos medicamentos biológicos (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, golimumabe, rituximabe, abatacepte e tocilizumabe) para Doença Reumatoide do Pulmão e Vasculite Reumatoide**

**Demandante:** Departamento de Atenção Especializada/Secretaria de Atenção à Saúde – DAE/SAS/MS

### **1. Apresentação**

O uso de agentes biológicos no tratamento da doença reumatoide do pulmão e da vasculite reumatoide é referenciado por séries de casos. Alguns relatos descrevem sucesso terapêutico e outros associam o surgimento dessas manifestações durante o tratamento da artrite reumatoide com biológicos.

Em 24 de novembro de 2012 as seguintes buscas foram realizadas no PubMed/Medline:

- (("rheumatoid vasculitis"[MeSH Terms] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "vasculitis"[All Fields]) OR "rheumatoid vasculitis"[All Fields]) AND tnf[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms] = 85
- (("rheumatoid vasculitis"[MeSH Terms] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "vasculitis"[All Fields]) OR "rheumatoid vasculitis"[All Fields]) AND ("rituximab"[Supplementary Concept] OR "rituximab"[All Fields])) AND "humans"[MeSH Terms] = 60
- (("rheumatoid vasculitis"[MeSH Terms] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "vasculitis"[All Fields]) OR "rheumatoid vasculitis"[All Fields]) AND ("abatacept"[Supplementary Concept] OR "abatacept"[All Fields])) AND "humans"[MeSH Terms] = 3
- (("rheumatoid vasculitis"[MeSH Terms] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "vasculitis"[All Fields]) OR "rheumatoid vasculitis"[All Fields]) AND ("tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "tocilizumab"[All Fields])) AND "humans"[MeSH Terms] = 5

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 89**

- rheumatoid[All Fields] AND (("lung"[MeSH Terms] OR "lung"[All Fields]) OR ("lung"[MeSH Terms] OR "lung"[All Fields] OR "pulmonary"[All Fields])) AND tnf[All Fields] AND "humans"[MeSH Terms]= 179
- rheumatoid[All Fields] AND (("lung"[MeSH Terms] OR "lung"[All Fields]) OR ("lung"[MeSH Terms] OR "lung"[All Fields] OR "pulmonary"[All Fields])) AND ("rituximab"[Supplementary Concept] OR "rituximab"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms] = 22
- rheumatoid[All Fields] AND (("lung"[MeSH Terms] OR "lung"[All Fields]) OR ("lung"[MeSH Terms] OR "lung"[All Fields] OR "pulmonary"[All Fields])) AND ("abatacept"[Supplementary Concept] OR "abatacept"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms] = 8
- rheumatoid[All Fields] AND (("lung"[MeSH Terms] OR "lung"[All Fields]) OR ("lung"[MeSH Terms] OR "lung"[All Fields] OR "pulmonary"[All Fields])) AND ("tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "tocilizumab"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms] = 8

A partir desses resultados, foram selecionados os artigos que abordavam o tratamento da doença reumatoide do pulmão e da vasculite reumatoide com agentes biológicos (sucesso terapêutico) ou o surgimento destas manifestações em pacientes com artrite reumatoide (AR) que estavam em uso desses agentes (efeito adverso).

A doença reumatoide do pulmão foi tratada com sucesso, mas também associada ao uso de agentes anti-TNF (*tumor necrosis factor*; adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe e golimumabe), sem que houvesse mudança na mortalidade desses pacientes (1-19). O rituximabe foi benéfico para nodulose pulmonar, mas se associou a doença intersticial em pacientes com AR (18, 20, 21). Não foram encontrados relatos de doença reumatoide do pulmão tratada, nem associada ao uso de abatacepte. O tocilizumabe foi bem sucedido no tratamento da doença intersticial e dos nódulos reumatoides pulmonares, no entanto foi associado ao surgimento de pneumonia organizante em outra paciente com AR (22-24).

A vasculite reumatoide foi tratada com sucesso com anti-TNFs, mas há descrição de inúmeros casos de vasculite cutânea, neurológica e visceral associados ao uso desses medicamentos (7, 25-44). Em revisão sistemática, a vasculite foi mais incidente em indivíduos com AR que usaram anti-TNF do que naqueles que não usaram (35). O rituximabe foi bem sucedido em apenas algumas séries de casos com vasculite reumatoide (45-48). O abatacepte foi associado ao surgimento de vasculite

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 89**

cutânea em paciente portador de artrite reumatoide juvenil (49). O tocilizumabe foi utilizado com sucesso no tratamento de vasculite reumatoide sistêmica refratária a anti-TNF (50), mas, em revisão sistemática com mais de 3.300 participantes de 8 ensaios clínicos randomizados, Singh e colaboradores (51) estimaram uma probabilidade 11 vezes maior de os pacientes em uso de tocilizumabe na dose de 8 mg/kg atingirem remissão clínica do que os pacientes em uso de placebo, sem um poder suficientemente grande para conhecimento do perfil de segurança a longo prazo.

Diante dos resultados, recomenda-se a exclusão dos códigos da classificação internacional de doenças para agentes biológicos (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, golimumabe, rituximabe, abatacepte e tocilizumabe) no SUS como a seguir:

- M05.1 Doença reumatoide do pulmão
- M05.2 Vasculite reumatoide

## **2. Decisão**

### **PORTARIA Nº 60, DE 17 DE DEZEMBRO DE 2013**

Torna pública a decisão de excluir os medicamentos biológicos para doença reumatoide do pulmão (CID M051) e vasculite reumatoide (CID M052) no Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO SUBSTITUTO 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 excluídos os medicamentos biológicos para doença reumatoide do pulmão (CID M051) e vasculite reumatoide (CID M052) no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id\\_area=1611](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.

LEONARDO BATISTA PAIVA

**Publicação no Diário Oficial da União:** D.O.U. Nº 245, de 18 de dezembro de 2013, pág. 59.

### **3. Referências Bibliográficas**

1. Schultz R, Mattila J, Gappa M, Verronen P. Development of progressive pulmonary interstitial and intra-alveolar cholesterol granulomas (PICG) associated with therapy-resistant chronic systemic juvenile arthritis (CJA). *Pediatr Pulmonol.* 2001 Nov;32(5):397-402.
2. Vassallo R, Matteson E, Thomas CF, Jr. Clinical response of rheumatoid arthritis-associated pulmonary fibrosis to tumor necrosis factor-alpha inhibition. *Chest.* 2002 Sep;122(3):1093-6.
3. Mori S, Imamura F, Kiyofuji C, Sugimoto M. Development of interstitial pneumonia in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab, an anti-tumor necrosis factor alpha-neutralizing antibody. *Mod Rheumatol.* 2006;16(4):251-5.
4. Zimmer C, Beiderlinden M, Peters J. Lethal acute respiratory distress syndrome during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2006 May;25(3):430-2.
5. Antoniou KM, Mamoulaki M, Malagari K, Kritikos HD, Bouros D, Siafakas NM, et al. Infliximab therapy in pulmonary fibrosis associated with collagen vascular disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2007 Jan-Feb;25(1):23-8.
6. Hagiwara K, Sato T, Takagi-Kobayashi S, Hasegawa S, Shigihara N, Akiyama O. Acute exacerbation of preexisting interstitial lung disease after administration of etanercept for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007 May;34(5):1151-4.
7. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore).* 2007 Jul;86(4):242-51.
8. Tournadre A, Ledoux-Eberst J, Poujol D, Dubost JJ, Ristori JM, Soubrier M. Exacerbation of interstitial lung disease during etanercept therapy: Two cases. *Joint Bone Spine.* 2008 Mar;75(2):215-8.
9. Toussirot E, Pertuiset E, Kantelip B, Wendling D. Sarcoidosis occurring during anti-TNF-alpha treatment for inflammatory rheumatic diseases: report of two cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2008 May-Jun;26(3):471-5.

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 89**

10. Taki H, Kawagishi Y, Shinoda K, Hounoki H, Ogawa R, Sugiyama E, et al. Interstitial pneumonitis associated with infliximab therapy without methotrexate treatment. *Rheumatol Int.* 2009 Dec;30(2):275-6.
11. Thavarajah K, Wu P, Rhew EJ, Yeldandi AK, Kamp DW. Pulmonary complications of tumor necrosis factor-targeted therapy. *Respir Med.* 2009 May;103(5):661-9.
12. Toussirot E, Berthelot JM, Pertuiset E, Bouvard B, Gaudin P, Wendling D, et al. Pulmonary nodulosis and aseptic granulomatous lung disease occurring in patients with rheumatoid arthritis receiving tumor necrosis factor-alpha-blocking agent: a case series. *J Rheumatol.* 2009 Nov;36(11):2421-7.
13. Tritar F, Zendah I, Ben M'rad S, Daghfous H. [Anti-TNF: beneficial or harmful for the lung?]. *Tunis Med.* 2009 Sep;87(9):607-9.
14. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Symmons DP. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):1086-91.
15. Schuller A, Coudurier M, Lega JC, Khouatra C, Cottin V, Cordier JF. [Interstitial lung disease and anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis: Two different patterns?]. *Rev Mal Respir.* 2010 Mar;27(3):232-7.
16. Gifre L, Ruiz-Esquide V, Xaubet A, Gomez-Puerta JA, Hernandez MV, Sanmarti R. Lung sarcoidosis induced by TNF antagonists in rheumatoid arthritis: a case presentation and a literature review. *Arch Bronconeumol.* 2011 Apr;47(4):208-12.
17. Komiya K, Ishii H, Fujita N, Oka H, Iwata A, Sonoda H, et al. Adalimumab-induced interstitial pneumonia with an improvement of pre-existing rheumatoid arthritis-associated lung involvement. *Intern Med.* 2011;50(7):749-51.
18. Panopoulos ST, Sfrikakis PP. Biological treatments and connective tissue disease associated interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2011 Sep;17(5):362-7.
19. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, Pego-Reigosa JM, Retamozo S, Bove A, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2011 Oct;41(2):256-64.
20. Glace B, Gottenberg JE, Mariette X, Philippe R, Pereira B, Lequerre T, et al. Efficacy of rituximab in the treatment of pulmonary rheumatoid nodules: findings in 10 patients from the French AutoImmunity and Rituximab/Rheumatoid Arthritis registry (AIR/PR registry). *Ann Rheum Dis.* 2012 Aug;71(8):1429-31.
21. De Stefano R, Frati E, Nargi F, Menza L. Efficacy of rituximab on pulmonary nodulosis occurring or increasing in patients with rheumatoid arthritis during anti-TNF-alpha therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Jul-Aug;29(4):752-3.
22. Ikegawa K, Hanaoka M, Ushiki A, Yamamoto H, Kubo K. A case of organizing pneumonia induced by tocilizumab. *Intern Med.* 2011;50(19):2191-3.
23. Mohr M, Jacobi AM. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: response to IL-6R blockade. *Scand J Rheumatol.* 2011;40(5):400-1.
24. Andres M, Vela P, Romera C. Marked improvement of lung rheumatoid nodules after treatment with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Jun;51(6):1132-4.

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 89**

25. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, Mahr A, Godmer P, Le Hello C, et al. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Oct;41(10):1126-32.
26. Jarrett SJ, Cunnane G, Conaghan PG, Bingham SJ, Buch MH, Quinn MA, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy-induced vasculitis: case series. *J Rheumatol*. 2003 Oct;30(10):2287-91.
27. Roux CH, Brocq O, Albert CBV, Euller-Ziegler L. Cutaneous vasculitis and glomerulonephritis in a patient taking the anti-TNF alpha agent etanercept for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2004 Sep;71(5):444-5.
28. Flendrie M, Vissers WH, Creemers MC, de Jong EM, van de Kerkhof PC, van Riel PL. Dermatological conditions during TNF-alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3):R666-76.
29. Mor A, Bingham C, 3rd, Barisoni L, Lydon E, Belmont HM. Proliferative lupus nephritis and leukocytoclastic vasculitis during treatment with etanercept. *J Rheumatol*. 2005 Apr;32(4):740-3.
30. van der Bijl AE, Allaart CF, Van Vugt J, Van Duinen S, Breedveld FC. Rheumatoid vasculitis treated with infliximab. *J Rheumatol*. 2005 Aug;32(8):1607-9.
31. Ruppert M, De Clerck L, van Offel J, Hubens G, Balliu L, Vaneerdeweg W. Intestinal necrosis in a patient with rheumatoid arthritis receiving anti-TNF treatment. *Acta Chir Belg*. 2006 Mar-Apr;106(2):225-7.
32. Thirion L, Picard D, Mejjad O, Courville P, Le Loet X, Joly P. [Cutaneous vasculitis with necrotic ulcers in rheumatoid arthritis: treatment with anti-TNFalpha]. *Ann Dermatol Venereol*. 2006 May;133(5 Pt 1):453-5.
33. Lee HH, Song IH, Friedrich M, Gauliard A, Detert J, Rowert J, et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Br J Dermatol*. 2007 Mar;156(3):486-91.
34. Ashok D, Dubey S, Tomlinson I. C-ANCA positive systemic vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Clin Rheumatol*. 2008 Feb;27(2):261-4.
35. Guignard S, Gossec L, Bandinelli F, Dougados M. Comparison of the clinical characteristics of vasculitis occurring during anti-tumor necrosis factor treatment or not in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of 2707 patients, 18 vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 May-Jun;26(3 Suppl 49):S23-9.
36. Puechal X, Miceli-Richard C, Mejjad O, Lafforgue P, Marcelli C, Solau-Gervais E, et al. Anti-tumour necrosis factor treatment in patients with refractory systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jun;67(6):880-4.
37. Chan JK, Kennett R, Smith G. Posterior interosseous nerve palsy in rheumatoid arthritis: case report and literature review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009 Dec;62(12):e556-60.

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 89**

38. Exarchou SA, Voulgari PV, Markatseli TE, Zioga A, Drosos AA. Immune-mediated skin lesions in patients treated with anti-tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(5):328-31.
39. Boussemart L, Jacobelli S, Batteux F, Goulvestre C, Grange P, Carlotti A, et al. Autoimmune bullous skin diseases occurring under anti-tumor necrosis factor therapy: two case reports. *Dermatology*. 2010;221(3):201-5.
40. Fujikawa K, Kawakami A, Hayashi T, Iwamoto N, Kawashiri SY, Aramaki T, et al. Cutaneous vasculitis induced by TNF inhibitors: a report of three cases. *Mod Rheumatol*. 2010 Feb;20(1):86-9.
41. Hirohama D, Hoshino J, Hasegawa E, Yamanouchi M, Hayami N, Suwabe T, et al. Development of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated renal vasculitis in a patient receiving treatment with anti-tumor necrosis factor-alpha. *Mod Rheumatol*. 2010 Dec;20(6):602-5.
42. Vereckei E, Krivan G, Reti M, Szodoray P, Poor G, Kiss E. Anti-TNF-alpha-induced anti-phospholipid syndrome manifested as necrotizing vasculitis. *Scand J Rheumatol*. 2010 Mar;39(2):175-7.
43. Viguier M, Richette P, Bachelez H, Wendling D, Aubin F. [Paradoxical cutaneous manifestations during anti-TNF-alpha therapy]. *Ann Dermatol Venereol*. 2010 Jan;137(1):64-71; quiz 63, 78-9.
44. Pontikaki I, Shahi E, Frasin LA, Gianotti R, Gelmetti C, Gerloni V, et al. Skin manifestations induced by TNF-alpha inhibitors in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012 Apr;42(2):131-4.
45. Maher LV, Wilson JG. Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated foot drop with rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Nov;45(11):1450-1.
46. Hellmann M, Jung N, Owczarczyk K, Hallek M, Rubbert A. Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated cutaneous ulcers using rituximab in two patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jun;47(6):929-30.
47. Assmann G, Pfreundschuh M, Voswinkel J. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis and vasculitis-associated cutaneous ulcers. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Jan-Feb;28(1 Suppl 57):81-3.
48. Puechal X, Gottenberg JE, Berthelot JM, Gossec L, Meyer O, Morel J, et al. Rituximab therapy for systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis: Results from the AutoImmunity and Rituximab Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Mar;64(3):331-9.
49. Golmia A, Grinblat B, Finger E, Klieman C, Assir F, Scheinberg M. The development of erythema elevatum diutinum in a patient with juvenile idiopathic arthritis under treatment with abatacept. *Clin Rheumatol*. 2008 Jan;27(1):105-6.
50. Sumida K, Ubara Y, Takemoto F, Takaichi K. Successful treatment with humanised anti-interleukin 6 receptor antibody for multidrug-refractory and anti-tumour necrosis factor-resistant systemic rheumatoid vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Jan-Feb;29(1 Suppl 64):S133.

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 89**

51. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2010(7):CD008331.