

Abatacepte para o tratamento da Artrite
Reumatoide Moderada a Grave

Nº 133
Março/2015



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2015 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, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.conitec.gov.br -> Conitec



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 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 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.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/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.

Todas 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.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	A DOENÇA	4
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA	4
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	4
3.	A TECNOLOGIA.....	5
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE.....	7
4.1	EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	8
4.2	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	12
4.3	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	15
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	18
6.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	19
7.	CONSULTA PÚBLICA.....	19
8.	DELIBERAÇÃO FINAL	21
9.	DECISÃO	21
10.	REFERÊNCIAS	22



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Abatacepte (Orencia®) - solução injetável para administração subcutânea

Indicação: Artrite reumatóide (AR)

Demandante: Bristol Myers Squibb

Contexto: A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória e crônica, caracterizada por sinovite periférica e manifestações extra-articulares. A forma para uso intravenoso (IV) do abatacepte já está incorporada ao SUS e a solicitação de incorporação feita pelo demandante neste relatório é para a nova apresentação subcutânea (SC) do abatacepte. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da AR, o tratamento terapêutico deve ser iniciado com os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCDs) sintéticos. Os MMCDs biológicos só devem ser iniciados se a atividade da doença permanecer moderada ou alta, após 6 meses de tratamento com MMCDs sintéticos. Os MMCD biológicos disponibilizados no SUS são: certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte, adalimumabe, abatacepte IV, tocilizumabe e rituximabe. O número de pacientes elegíveis para o tratamento com o abatacepte SC é igual ao número de pacientes elegíveis para o tratamento com abatacepte IV.

Pergunta: O uso do abatacepte subcutâneo é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com artrite reumatoide moderada a grave quando comparado ao abatacepte intravenoso?

Evidências científicas: na literatura científica foi encontrado um ensaio clínico randomizado de fase III, duplo cego, de não-inferioridade, com 6 meses de duração, que comparou o abatacepte SC com o abatacepte IV em pacientes com artrite reumatoide e resposta inadequada ao metotrexato. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que atingiram a resposta ACR20 no mês 6. A não inferioridade do abatacepte SC em relação ao abatacepte IV foi comprovada pelas proporções de pacientes que atingiram a resposta ACR20 no mês 6: 74,8% e 74,3% para as formulações SC e IV, respectivamente. As taxas de resposta ACR50 e ACR70 e as taxas de eventos adversos foram similares entre os grupos.

Avaliação econômica: O demandante realizou um estudo de custo-minimização. Após ajuste nos cálculos realizados pelo demandante, em relação ao número de doses anuais do abatacepte SC, o tratamento com a nova apresentação SC do abatacepte apresentou uma economia de R\$ 485,74 no primeiro ano e um aumento de R\$ 4.002,84 nos anos seguintes, em relação ao tratamento com o abatacepte IV.



Avaliação de Impacto Orçamentário: A análise apresentada pelo demandante resultou em gastos iguais com os dois tratamentos no horizonte de 5 anos, ou seja, em 5 anos o abatacepte SC não geraria nenhum impacto no orçamento, em relação ao abatacepte IV. Entretanto, o número de doses anuais utilizadas pelo demandante no cálculo do custo de tratamento do abatacepte SC não condiz com o número de doses previsto em bula. Além disso, a estimativa do número de pacientes que passarão a usar o medicamento, calculada pelo demandante para os próximos 5 anos, foi superestimada. Portanto, o preço sugerido pelo demandante para o abatacepte SC geraria um custo maior que o tratamento atual com abatacepte IV.

Deliberação da CONITEC: Devido ao preço sugerido pelo demandante para a nova apresentação subcutânea do abatacepte, que gerará um custo de tratamento superior ao do abatacepte intravenoso, já disponibilizado no SUS, os membros da CONITEC, presentes na 28ª reunião ordinária, realizada nos dias 3 e 4 de setembro de 2014, decidiram, por unanimidade, não recomendar a incorporação do abatacepte subcutâneo para tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide moderada a grave, em caso de falha primária a um anti-TNF, após pelo menos 6 meses de terapia com MMCD biológico; em caso de falha secundária a um anti-TNF; e em caso de contraindicação absoluta a todos os anti-TNF.

Consulta Pública: A consulta pública nº 22/2014 foi realizada entre os dias 30/09/2014 e 20/10/2014. Foram recebidas 10 contribuições durante a consulta pública, 4 se referiram a contribuições de profissionais de saúde, 2 de pacientes/usuários, 2 de familiares ou amigos de paciente/usuário, 1 da empresa fabricante da tecnologia avaliada e 1 de instituição de saúde/hospital.

Deliberação Final: Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 03/12/2014 deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do medicamento abatacepte subcutâneo para o tratamento da artrite reumatoide moderada a grave, em caso de falha primária a um anti-TNF, após pelo menos 6 meses de terapia com MMCD biológico; em caso de falha secundária a um anti-TNF; e em caso de contraindicação absoluta a todos os anti-TNF. A recomendação de incorporação foi condicionada a custo de tratamento não superior ao do abatacepte intravenoso, o que atualmente corresponde ao valor máximo de R\$ 369,00 a seringa preenchida, e conforme a Política Nacional de Assistência Farmacêutica no SUS.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A artrite reumatóide (AR) é uma doença autoimune inflamatória e crônica, caracterizada por sinovite periférica e manifestações extra-articulares. Acomete articulações de pequenas dimensões, como as das mãos e pés, mas qualquer articulação sinovial do corpo pode ser afetada. A forma clínica mais comum é a poliartrite simétrica de pequenas e grandes articulações, que pode provocar limitação funcional, comprometendo a capacidade laboral e a qualidade de vida^{1,2}.

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 distúrbios em componentes do sistema imunológico levam ao desenvolvimento anormal de auto anticorpos que mediam reações inflamatórias, particularmente nas articulações afetadas pela AR². Além disto, estudos têm demonstrado que a superposição de fatores hormonais, ambientais, imunológicos e genéticos é determinante para o seu desenvolvimento³.

A prevalência da AR 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.

2.2. Tratamento recomendado

Os tratamentos farmacológicos são a principal terapia para os pacientes com AR ativa e quando instituídos precocemente previnem danos articulares estruturais (erosões), melhorando a capacidade funcional. O tratamento medicamentoso inclui o uso de analgésicos, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), glicocorticoides, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCDs) – sintéticos e biológicos – e imunossuppressores^{1,8}.



De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Artrite Reumatoide¹, do Ministério da Saúde, o tratamento terapêutico deve ser iniciado com os MMCDs sintéticos, sendo o metotrexato a primeira escolha terapêutica. Os MMCDs biológicos só devem ser iniciados se, após 6 meses de tratamento com pelo menos dois MMCDs sintéticos diferentes, a atividade da doença permanecer moderada ou alta.

Os MMCD biológicos disponibilizados no SUS são os inibidores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF alfa: certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte e adalimumabe), abatacepte intravenoso (inibe a ativação dos linfócitos T), tocilizumabe (inibe a sinalização mediada pelos receptores de interleucina-6) e rituximabe (provoca a destruição dos linfócitos B)¹.

Ainda de acordo com o referido PCDT da Artrite Reumatoide, o tratamento com MMCDs biológicos deve ser iniciado por um medicamento da classe dos anti-TNF e a escolha entre eles deve ser realizada considerando os diferentes perfis de toxicidade, eventos adversos ou contraindicações. Nos casos de contraindicação absoluta a todos os anti-TNF, recomenda-se o uso de abatacepte ou tocilizumabe. No caso de falha primária a um anti-TNF, recomenda-se a utilização de um MMCD biológico de outra classe (abatacepte, tocilizumabe ou rituximabe). Em caso de falha secundária a um anti-TNF, recomenda-se a troca por um segundo anti-TNF ou por abatacepte, rituximabe ou tocilizumabe, sendo que a escolha entre eles deve respeitar o perfil de segurança de cada medicamento e as peculiaridades de cada paciente, uma vez que não há evidências de superioridade de um medicamento sobre os demais. Os MMCD biológicos não devem ser prescritos de forma associada entre si pelos riscos de eventos adversos graves¹.

3. A TECNOLOGIA

Abatacepte é uma proteína de fusão humana recombinante que inibe seletivamente a ativação das células T do sistema imune, reduzindo o processo inflamatório relacionado à AR. A forma farmacêutica para uso intravenoso (IV) do abatacepte já está incorporada ao SUS. O abatacepte para administração subcutânea (SC), objeto de análise deste relatório, tem como objetivo, de acordo com o demandante, oferecer maior comodidade e praticidade aos pacientes, facilitando a adesão ao tratamento.



Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Abatacepte

Nome comercial: Orenzia® solução injetável para administração subcutânea

Fabricante: Bristol Myers Squibb

Indicação aprovada na Anvisa:

- Artrite Reumatoide Adulta: ORENCIA é indicado para a redução dos sinais e sintomas, indução de resposta clínica principal, inibição da progressão do dano estrutural e melhora da função física em pacientes adultos com artrite reumatoide de atividade moderada a grave. ORENCIA pode ser usado como monoterapia ou em combinação com medicamentos antirreumáticos modificadores do curso da doença (MMCD), que não sejam antagonistas do fator de necrose tumoral (anti-TNF).

- Artrite Idiopática Juvenil / Artrite Reumatoide Juvenil

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento de pacientes adultos com Artrite Reumatoide moderada a grave, em caso de falha primária a um anti-TNF, após pelo menos 6 meses de terapia com MMCD biológico; em caso de falha secundária a um anti-TNF; e como primeiro biológico em caso de contraindicação absoluta a todos os anti-TNF (indicações conformes à Portaria nº 710, de 27 de junho de 2013, que aprovou o PCDT da AR).

Posologia e Forma de Administração: A dose subcutânea recomendada para adultos é fixa, independente do peso, de 125 mg/semana por via subcutânea. O tratamento subcutâneo pode ser iniciado com ou sem uma dose de ataque intravenosa. Para os pacientes que iniciarem o tratamento com uma dose de ataque intravenosa, o medicamento deve ser iniciado como uma infusão intravenosa única (dose calculada com base no peso do paciente, de aproximadamente 10mg/kg), seguida pela primeira injeção subcutânea de 125mg. Os pacientes que tiverem o tratamento com Orenzia intravenoso substituído pela administração subcutânea deverão receber a primeira dose subcutânea ao invés da próxima dose intravenosa programada.

Patente: A patente de invenção da molécula de abatacepte (PI1100956-7) expirou em 27/06/2011 no Brasil. Há pedidos de patente para o medicamento abatacepte em análise no INPI; os pedidos de patente que tratam da formulação subcutânea são PI0620186-5 (validade Dez. 2026) e PI0622256-0 (validade Dez. 2026).



Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) **
125 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS + DISPOSITIVO ULTRASAFE PASSIVE + EXTENSORES DE APOIO	R\$ 605,66	R\$ 985,47
125 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENC VD TRANS + DISPOSITIVO ULTRASAFE PASSIVE + EXTENSORES DE APOIO	R\$ 2.422,64	R\$ 3.941,88

*Preço apresentado pelo demandante. ** PMVG = Preço Fábrica (PF) aprovado pela CMED (ICMS 18%)

Contraindicações: ORENCIA não deve ser administrado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao abatacepte ou a quaisquer de seus componentes.

Precauções: Não é recomendada a administração do medicamento concomitantemente com antagonistas de TNF ou outros medicamentos biológicos.

Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação adversa grave, a administração de ORENCIA deve ser interrompida imediatamente e o medicamento não deve ser mais utilizado.

A segurança e a eficácia de ORENCIA para administração subcutânea em pacientes menores de 18 anos de idade não foram estudadas, portanto seu uso em crianças não pode ser recomendado.

Não há nenhum estudo em mulheres grávidas. ORENCIA não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Eventos adversos da classe medicamentosa: o uso de medicamentos biológicos é associado com aumento do risco de infecções graves e de reativação de tuberculose⁹.

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Bristol Myers Squibb Farmacêutica S.A.

Data da solicitação: 31/03/2014

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Bristol Myers Squibb Farmacêutica S.A. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto



orçamentário do abatacepte subcutâneo, para tratamento da artrite reumatoide moderada a grave, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Quadro 1.

QUADRO 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO).

População	Pacientes com artrite reumatoide moderada a grave
Intervenção (tecnologia)	Abatacepte subcutâneo
Comparação	Abatacepte intravenoso
Desfechos (Outcomes)	Melhora no critério do <i>American College of Rheumatology</i> (ACR) e eventos adversos
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados

Pergunta: O uso do abatacepte subcutâneo é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com artrite reumatoide moderada a grave quando comparado ao abatacepte intravenoso?

4.1 Evidência Clínica

O demandante selecionou somente um estudo, que foi o único que se enquadrou nos critérios definidos em sua pergunta, comparando as diferentes formas de administração de abatacepte (IV e SC), cujos dados e resultados serão apresentados a seguir.

– **Estudo Genovese MC et al. 2011¹⁰:**

O estudo Genovese et al. 2011 foi um ensaio clínico randomizado de fase III, duplo cego, de não-inferioridade, que comparou abatacepte SC com abatacepte IV em pacientes com artrite reumatoide e resposta inadequada ao metotrexato (MTX). Os pacientes foram considerados elegíveis para participar do estudo se estivessem nas classes funcionais I, II ou III de acordo com o critério revisado da *American College of Rheumatology* (ACR) de 1991, e se apresentassem doença ativa. A duração do estudo foi de 6 meses. Os pacientes foram



randomizados para receber abatacepte SC 125mg nos dias 1 e 8 e, posteriormente, em administrações semanais, ou abatacepte em infusões IV (aproximadamente 10 mg/kg) nos dias 1, 15 e 29 e, em seguida, a cada 4 semanas. Os pacientes randomizados para abatacepte SC também receberam uma dose de ataque de abatacepte IV no dia 1 para garantir máxima inibição de linfócitos T com a maior rapidez possível. Os pacientes randomizados para a formulação SC receberam administrações de placebo IV e os pacientes randomizados para o abatacepte IV receberam administrações de placebo SC. Todos os pacientes mantiveram o tratamento com MTX.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes que atingiram a resposta ACR20 (20% de melhora de acordo com os critérios ACR) no mês 6. As proporções de pacientes que alcançaram, no mês 6, 50% e 70% de resposta nos critérios ACR (ACR50 e ACR70, respectivamente) foram desfechos secundários. Foram feitas análises por protocolo e por intenção de tratar (ITT - pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose do medicamento). Os resultados de um centro de investigação (8 pacientes) foram excluídos da análise de eficácia, pois foi considerado em não conformidade com boas práticas clínicas, mas foram incluídos na análise de segurança.

Para o abatacepte SC ser considerado não inferior ao abatacepte IV, o limite inferior do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) da diferença entre as duas formulações, no desfecho ACR20, deveria ser de pelo menos -7,5%. Para que esse valor fosse demonstrado, um tamanho de amostra de 1.440 pacientes foi calculado para prover aproximadamente 80% de poder.

Resultados:

Um total de 1.457 pacientes foi randomizado e tratado: 736 com abatacepte SC + placebo IV e 721 com abatacepte IV + placebo SC. Após a randomização, as características demográficas e clínicas basais ficaram similares entre os grupos. Dentre os pacientes randomizados, 32 (4,3%) no grupo abatacepte SC haviam sido tratados previamente com biológicos: 31 (4,2%) com anti-TNF (2,3% com etanercepte, 1,2% com adalimumabe e 1,5% com infliximabe) e 1 (0,1%) com anankira (medicamento não registrado no Brasil). No grupo abatacepte IV, 43 (6,0%) pacientes haviam recebido terapia prévia com biológicos: 43 (6,0%) com anti-TNF (2,5% com etanercepte, 1,9% com adalimumabe e 2,4% com infliximabe), 2 (0,3%) com anankira e 1 (0,1%) com tocilizumabe.



Durante os 6 meses de tratamento, 43 (5,8%) pacientes do grupo abatacepte SC e 45 (6,2%) do grupo abatacepte IV saíram do estudo.

As proporções de pacientes que atingiram a resposta ACR20 no mês 6 (análise ITT: n = 733 no grupo SC e n = 716 no grupo IV) foram de 74,8% e 74,3% para as formulações SC e IV de abatacepte (diferença de 0,5%; IC 95%: -4,0 a 4,9), respectivamente, demonstrando a não inferioridade do abatacepte SC em relação ao abatacepte IV. As taxas de resposta ACR50 (50,2% e 48,6% para as formulações SC e IV, respectivamente) e ACR70 (25,8% e 24,2% para as formulações SC e IV, respectivamente) também foram similares entre os grupos.

As proporções de eventos adversos e de eventos adversos graves foram de 67% e 4,2%, respectivamente, no grupo abatacepte SC, e de 65,2% e 4,9%, respectivamente, no grupo abatacepte IV. Interrupções de tratamento devido a eventos adversos graves ocorreram em 1,1% dos pacientes tratados com a formulação SC (nenhum paciente interrompeu o estudo devido a infecções graves nesse grupo) e em 1,9% dos pacientes tratados com a formulação IV (4 pacientes – 0,6% saíram do estudo devido a infecções graves no grupo IV). Duas mortes ocorreram no grupo abatacepte SC (septicemia estafilocócica e causa desconhecida) e cinco mortes ocorreram no grupo abatacepte IV (hemorragia subaracnoide, adenocarcinoma da vesícula biliar com metástases, pneumonia necrotizante, infarto intestinal e falha múltipla de órgãos devido a choque séptico e sepse pulmonar). As frequências de infecções foram comparáveis entre os grupos SC e IV. Infecções graves ocorreram em 5 pacientes (0,7%) do grupo abatacepte SC e 10 pacientes (1,4%) no grupo IV, sendo as mais frequentes pneumonias (0,1% e 0,4%, respectivamente), gastroenterites (0,1% em cada grupo) e infecções do trato urinário (0,3% no grupo abatacepte IV). Eventos autoimunes ocorreram em $\leq 1\%$ dos pacientes em cada grupo de tratamento, sendo a psoríase, o mais frequente. Reações no local da injeção subcutânea ocorreram em 2,6% e 2,5% dos pacientes nos grupos abatacepte SC e IV, respectivamente. Eventos agudos relacionados à infusão ocorreram em 2,7% e 2,2% dos pacientes nos grupos abatacepte SC e IV, respectivamente. Um paciente (0,1%) em cada grupo apresentou reação anafilática no dia 1, após a dose de ataque IV de abatacepte; esses eventos foram resolvidos no dia 2 e nenhuma dose adicional de abatacepte foi administrada nesses pacientes. Três pacientes (0,4%) no grupo SC e 5 pacientes (0,7%) no grupo IV apresentaram anticorpos anti-abatacepte, mas a presença destes não pareceu influenciar na eficácia ou na segurança do medicamento.

Limitações:



- O estudo não menciona se houve sigilo na randomização dos pacientes.
- A população do estudo (pacientes com resposta inadequada ao MTX) não corresponde à indicação proposta pelo demandante (pacientes que falharam ou que apresentam contraindicação aos anti-TNF). Um pequeno subgrupo de pacientes já havia utilizado terapia prévia anti-TNF: 6% dos pacientes no grupo do abatacepte IV e 4,2% no grupo abatacepte SC.
- O estudo foi financiado pela Bristol Myers Squibb.

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC considerou relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema, nas bases *Medline* (via *Pubmed*), Biblioteca Cochrane (via *Bireme*) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). As estratégias de busca e os números de estudos encontrados, selecionados e utilizados encontram-se no quadro abaixo (Quadro 2). A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos na pergunta PICO (Quadro 1).

Quadro 2: Estratégia de busca

Bases de dados	Estratégia de busca	Referências encontradas	Referências selecionadas	Referências utilizadas
<i>Medline</i> (via <i>Pubmed</i>)	"abatacept" [Supplementary Concept] AND subcutaneous. Filters activated: Humans	13	1	0
Cochrane (via <i>Bireme</i>)	"abatacept" em Revisões Cochrane (CDSR)	3	0	0
CRD	(abatacept) AND (rheumatoid arthritis) IN DARE, HTA	33	0	0

Não foram selecionados os estudos que avaliaram somente a forma IV do abatacepte, as revisões narrativas, estudos sobre imunogenicidade, estudos sem grupo controle, ou controlados por placebo.

Foi encontrado somente um ensaio clínico randomizado (ECR) avaliando o abatacepte subcutâneo comparado ao abatacepte intravenoso no tratamento de pacientes com artrite reumatoide, que foi o mesmo estudo apresentado pelo demandante (Genovese et al. 2011¹⁰).



Portanto, com base nos critérios de inclusão (Quadro 1) e na estratégia de busca (Quadro 2), não foram incluídos estudos adicionais.

4.2 Análise de Custo-efetividade

O demandante realizou uma análise de custo-minimização comparando o abatacepte SC com o abatacepte IV. Conforme o demandante, a análise de custo-minimização foi desenvolvida com base na eficácia equivalente das diferentes formulações de abatacepte no alcance da resposta ACR20, em 6 meses, de acordo com o estudo de não-inferioridade de Genovese et al. 2011¹⁰. O abatacepte IV foi escolhido como comparador, pois já está autorizado no SUS e já foi comparado com os demais tratamentos para a mesma indicação.

As características do estudo de custo-minimização elaborado pelo demandante estão apresentadas no quadro abaixo:

Quadro 3: Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-minimização	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	Abatacepte 125mg SC	Adequado
3. Comparador	Abatacepte 250mg IV	Adequado
4. População-alvo	Pacientes com AR moderada a grave em 2ª linha de tratamento biológico	População adequada, porém a estimativa calculada pelo demandante não condiz com o número de pacientes tratados pelo SUS.
5. Desfecho	Pacientes que atingiram o ACR20	Os estudos em pacientes com AR geralmente utilizam o ACR20 como desfecho primário, embora os desfechos ACR50 e ACR70 sejam melhores para os pacientes.
6. Horizonte temporal	1 ano	Adequado
7. Taxa de desconto	Não foi aplicada (horizonte temporal de 1 ano)	Adequado
8. Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS)	Adequado
9. Modelo	Modelo de custo-minimização	Adequado
10. Tipos de custos	Custos associados ao tratamento medicamentoso	Adequado
11. Quantidade anual dos medicamentos	- Abatacepte IV (frasco-ampola de 250mg), considerando-se a dose utilizada para	Como os cálculos estão sendo feitos no horizonte



de acordo com a dose	<p>pacientes com peso corpóreo de 60 a 100 kg:</p> <ul style="list-style-type: none">• 1º mês: 750mg nos dias 1, 15 e 29 (9 frascos-ampola)• Meses seguintes: 750mg/mês (9 frascos-ampola/ mês)• Total em 1 ano: 42 frascos-ampola <p>- Abatacepte SC (seringa com 125mg): 4 seringas por mês – Total em 1 ano: 48 seringas</p>	<p>de um ano, deve-se utilizar o número de doses necessárias por ano. No caso do abatacepte SC o tratamento é de uma seringa por semana o que seriam 52 seringas ao ano, ao invés de 48. Além disso, seguindo o estudo de eficácia no qual se baseou a análise de custo-minimização, deveria ser adicionada uma dose de ataque de abatacepte IV no grupo que recebeu abatacepte SC.</p>
12. Busca por evidência	Revisão da literatura sistematizada de acordo com pergunta estruturada PICO	Adequado
13. Origem dos dados econômicos	<p>- Foram utilizadas as posologias disponíveis nas bulas dos medicamentos para cálculo dos custos de tratamento em 12 meses</p> <p>- Preço do abatacepte IV (1 frasco-ampola de 250mg) obtido no DOU de 06/08/2013 (compra centralizada pelo governo federal): R\$ 761,43</p> <p>- Preço do abatacepte SC (1 seringa com 125mg) sugerido pelo demandante a partir da aplicação de 37,91% de desconto sobre o PMVG obtido na lista de preços da CMED, em 20/02/2014: R\$ 605,66</p>	<p>De acordo com o Decreto 8.271, de 26 de junho de 2014, o abatacepte desoneração de PIS/COFINS (12%). Caso seja incorporada a apresentação subcutânea, o Ministério da Saúde solicitará ao CONFAZ a isenção de ICMS (18%), como é feito para todos os medicamentos que são incorporados no SUS. Foi feita uma análise complementar considerado o preço desonerado de impostos.</p>
14. Origem dos dados de efetividade	A não-inferioridade do abatacepte SC em relação ao abatacepte IV foi comprovada pelo estudo de Genovese et al. 2011	Adequado
15. Resultados da análise	Economia de R\$ 2.908,21 por paciente/ano com o uso de abatacepte SC em relação ao IV	<p>Foram apresentados apenas os resultados referentes ao primeiro ano de tratamento. Após serem feitos ajustes no número de doses, a economia seria de R\$ 340,08 por paciente/ano, no primeiro ano de tratamento. Nos anos seguintes o tratamento com abatacepte SC seria R\$ 2.857,92 mais caro que a formulação IV disponível no SUS.</p>
16. Análise de	Univariada - Parâmetros avaliados:	Adequado



sensibilidade	- Peso médio do paciente: <ul style="list-style-type: none">• Cenário Base: 60 a 100 kg• Mínimo: < 60 Kg• Máximo: > 100 Kg - Preço do abatacepte IV: <ul style="list-style-type: none">• Cenário Base: R\$ 761,43• Mínimo: R\$ 609,14• Máximo: R\$ 913,72	
17. Resultado das análises de sensibilidade	Custo incremental do uso do abatacepte SC, em cada cenário, de acordo com os parâmetros avaliados: <ul style="list-style-type: none">- Peso médio do paciente:<ul style="list-style-type: none">• Mínimo (< 60 Kg): aumento de R\$ 7.751,81• Máximo (> 100 Kg): economia de R\$ 3.568,23- Preço do abatacepte IV:<ul style="list-style-type: none">• Mínimo (R\$ 609,14): aumento de R\$ 3.487,80• Máximo (R\$ 913,72): economia de R\$ 9.304,22	O método utilizado para análise foi adequado. Porém os resultados seriam diferentes com o ajuste do número de doses anuais.

O objetivo de um estudo de não-inferioridade não é mostrar superioridade, nem equivalência de um tratamento sobre outro, e sim mostrar que um novo tratamento não é inferior (menos eficaz) do que um tratamento padrão, em mais do que uma margem previamente especificada, denominada margem de não inferioridade^{11,12,13}. De acordo com a diretriz sobre a escolha da margem de não-inferioridade, publicada no ano de 2005, pela agência europeia *European Medicines Agency (EMA)*¹², há várias situações onde um estudo de não-inferioridade pode ser realizado, ao invés ou além de um ensaio clínico de superioridade comparado ao placebo, como por exemplo: casos em que há uma semelhança essencial entre os tratamentos, mas onde não é possível a realização de um estudo de bioequivalência (estudos onde as biodisponibilidades dos medicamentos – quantidade do medicamento que alcança a circulação sanguínea – são comparadas); casos onde uma comparação direta com um comparador ativo é necessária para avaliar a relação de risco-benefício; intervenções com uma potencial vantagem de segurança sobre a intervenção padrão podem necessitar de uma comparação de eficácia com a intervenção padrão para avaliar a relação de risco-benefício entre elas; condições de saúde em que o uso de placebo como comparador não é possível, sendo necessária a comparação com um controle ativo para demonstração de eficácia.

Portanto, um estudo de não-inferioridade é adequado para se avaliar a eficácia do abatacepte SC, em relação ao abatacepte IV. Como o estudo Genovese et al. 2011¹⁰



comprovou essa não-inferioridade, espera-se que a eficácia do abatacepte SC não seja inferior à do abatacepte IV. Portanto, uma análise de custo-minimização, considerando apenas os custos dos tratamentos, está adequada. Os custos anuais considerados pelo demandante se referem apenas aos custos dos medicamentos.

Porém, existem algumas limitações nos cálculos apresentados pelo demandante. De acordo com o PCDT para AR, o abatacepte IV deve ser administrado 3 vezes no primeiro mês e uma vez por mês nos meses seguintes. Já o abatacepte SC, de acordo com a bula do medicamento, deve ser administrado uma vez por semana, o que equivale a 52 doses em um ano. Na análise apresentada pelo demandante, o cálculo foi feito com 48 doses de abatacepte SC ao ano, considerando 4 doses ao mês. Além disso, seguindo o estudo de eficácia disponível de comparação entre as duas formas do abatacepte (IV e SC), deveria ser considerada, no cálculo, uma dose de ataque IV no grupo que recebeu abatacepte SC.

Os preços dos medicamentos calculados na análise apresentada estão onerados de PIS/COFINS (12%) e ICMS (18%). Conforme o Decreto nº 8.271 de 26 de junho de 2014, o Abatacepte está na lista de medicamentos isentos de PIS/COFINS. Quanto ao ICMS, embora a apresentação subcutânea não ainda esteja isenta, foi considerado nesta análise o preço desonerado para que os medicamentos sejam avaliados na mesma base de impostos. A tabela abaixo apresenta o custo de cada tratamento por paciente/ano.

Tabela 1: Custo de tratamento por paciente/ano:

Tratamento	Preço	Custo 1º Ano	Custo demais anos
Abatacepte IV	R\$ 533,00	R\$ 23.985,00	R\$ 19.188,00
Abatacepte SC	R\$ 423,96	R\$ 23.644,92	R\$ 22.045,92

No entanto, como o abatacepte IV deve ser administrado em ambiente hospitalar com uso de técnica asséptica, enquanto que o abatacepte SC pode ser administrado pelo próprio paciente, conforme a bula dos medicamentos, os custos relacionados à administração dos medicamentos serão maiores para o abatacepte IV.

4.3 Análise de Impacto Orçamentário



Na análise de impacto orçamentário, o demandante considerou um cenário base, onde todos os pacientes atualmente tratados com abatacepte IV fariam a troca para o tratamento com a apresentação SC, visando estimar o pior cenário de impacto orçamentário causado pela incorporação da nova apresentação no SUS. A população elegível foi calculada, a partir dos dados obtidos no DATASUS, com base no total de pacientes tratados mensalmente com abatacepte IV no período de julho de 2013 (quando o abatacepte foi incorporado) a dezembro de 2013: 36 pacientes em tratamento em julho, 46 em agosto, 105 em setembro, 285 em outubro, 440 em novembro e 537 em dezembro. Com esses dados, foi observado um aumento médio de 100 pacientes tratados com abatacepte por mês e foi considerado que esse crescimento se manteria constante ao longo dos próximos 5 anos, resultando em um total de 1.200 pacientes novos por ano: 537 pacientes no Ano 1, 1.737 no Ano 2, 2.937 no Ano 3, 4.137 no Ano 4 e 5.337 no Ano 5. Os custos anuais considerados para os tratamentos foram: R\$ 29.071,85 por ano, ao longo dos 5 anos, com o abatacepte SC; e R\$ 31.980,06 para o primeiro ano e R\$ 27.411,48 por ano para os 4 anos seguintes, com o abatacepte IV. Foi considerado que todos os pacientes que iniciam o tratamento com uma forma de administração, continuam com a mesma nos anos subsequentes. Dessa forma, o impacto orçamentário estimado, pelo demandante, em 5 anos, para o abatacepte SC, em relação ao abatacepte IV, está apresentado na tabela abaixo.

Tabela 2: Resultados do impacto orçamentário estimado pelo demandante

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Abatacepte SC	R\$ 15.311.582	R\$ 50.497.801	R\$ 85.384.019	R\$ 120.270.237	R\$ 155.156.455	R\$ 426.920.095
Abatacepte IV	R\$ 17.173.292	R\$ 53.096.037	R\$ 85.989.813	R\$ 118.883.589	R\$ 151.177.365	R\$ 426.920.095
Impacto Orçamentário	- R\$ 1.561.710	- R\$ 2.598.236	- R\$ 605.794	R\$ 1.386.648	R\$ 3.379.091	R\$ 0,00

A estimativa de impacto orçamentário apresentada pelo demandante possui algumas limitações, principalmente em relação à população elegível para a análise. De acordo com o demandante, a população foi estimada a partir de dados derivados do TABNET, de acordo com a quantidade apresentada dos medicamentos, mas não foi especificado como foi feita a estimativa de pacientes com esses dados.



No momento em que o demandante realizou a análise, estavam disponíveis os dados de julho/2013 a dezembro/2013, que representam os primeiros 6 meses após a incorporação do abatacepte no SUS. O demandante observou que houve um aumento de quase 100 pacientes por mês e assumiu que a população elegível para o tratamento com abatacepte aumentaria nesse mesmo ritmo nos próximos 5 anos. Porém, na prática, o aumento médio mensal de pacientes deve ser bem menor ao longo dos próximos 5 anos, já que o período utilizado como base foi justamente os primeiros meses da incorporação do medicamento, quando é esperado que um maior número de pacientes passem a usar o medicamento, mas que não representa o número de pacientes elegíveis para o tratamento.

O número de novos pacientes que iniciam o tratamento com o abatacepte é crucial para o cálculo do impacto orçamentário, já que o primeiro mês do tratamento com abatacepte IV é mais caro que os meses seguintes (devido ao uso de 3 doses no primeiro mês de tratamento). Por outro lado, o custo do tratamento com o abatacepte SC é constante ao longo de todos os meses, independente do paciente estar ou não iniciando o tratamento. Portanto, ao se igualar o custo de tratamento anual com as duas formas de administração do abatacepte, quanto mais pacientes novos iniciarem o tratamento com a formulação IV, maior será o gasto com a forma IV e, conseqüentemente, com a forma SC.

Além disso, de acordo com a bula do medicamento, existe a possibilidade do tratamento SC ser iniciado com uma dose de ataque IV de abatacepte, o que aumentaria mais o custo do tratamento com a forma SC, mas esta possibilidade não foi considerada no cálculo do impacto do demandante.

Levando em consideração que o estudo de eficácia no qual a avaliação econômica foi baseada utilizou uma dose de ataque a tabela 3 apresenta o impacto orçamentário contemplando a dose de ataque com o Abatacepte IV. Também foram feitos ajustes na posologia de acordo com o PCDT de artrite reumatoide, e os preços utilizados foram desonerados de PIS/COFINS e ICMS.

Tabela 3: Resultados do impacto orçamentário

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Abatacepte SC	12.697.322	40.212.563	66.667.667	93.122.771	119.577.875	332.278.198
Abatacepte IV	12.879.945	39.085.956	62.111.556	85.137.156	108.162.756	307.377.369
Impacto Orçamentário	- 182.623	1.126.607	4.556.111	7.985.615	11.415.119	24.900.829



Para que o gasto com o abatacepte SC não seja superior ao abatacepte IV, o custo do tratamento com abatacepte SC deve ser igual ou menor que o custo do tratamento com abatacepte IV, desconsiderando o primeiro ano de tratamento, da seguinte forma:

- Custo anual do abatacepte IV a partir do segundo ano: R\$ 19.188,00*
- Número de doses do abatacepte SC por ano: 52
- Preço por dose do abatacepte SC: R\$ 369,00*

*Baseado em preço desonerado de PIS/COFINS e ICMS

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do abatacepte subcutâneo para tratamento da artrite reumatoide é baseada em um ensaio clínico que demonstra a sua não-inferioridade em relação ao abatacepte intravenoso. O preço sugerido pelo demandante para a nova apresentação subcutânea do abatacepte gerará um custo de tratamento maior do que com o abatacepte intravenoso, já disponibilizado no SUS.

Para facilitar a análise de preços comparando a outros tratamentos de artrite reumatoide, o quadro seguinte apresenta o custo de tratamento por paciente/ano dos tratamentos disponibilizados pelo SUS e do abatacepte SC, considerando o preço solicitado pelo demandante sem impostos. Todos os preços estão desonerados de PIS/COFINS e ICMS:

Tratamento	Preço unitário	Custo 1º Ano	Custo anos seguintes	Dosagem (paciente adulto 70kg, sem fracionamento)
Certolizumabe Pegol	R\$ 540,03	R\$ 15.120,84	R\$ 12.960,72	3x400mg no primeiro mês, 2x200mg nos meses seguintes
Golimumabe	R\$ 1.477,78	R\$ 17.733,36	R\$ 17.733,36	1x50mg ao mês
Infliximabe	R\$ 939,14	R\$ 22.539,36	R\$ 16.904,52	3mg/kg/dose nas semanas 0, 2 e 6 depois 3mg/kg/dose a cada 2 meses.
Etanercepte	R\$ 423,80	R\$ 22.037,60	R\$ 22.037,60	50mg/semana
Adalimumabe	R\$ 879,38	R\$ 21.105,12	R\$ 21.105,12	2x40mg/mês
Tocilizumabe	R\$ 229,00	R\$ 19.236,00	R\$ 19.236,00	8mg/kg/dose por mês
Rituximabe	R\$ 2.050,00	R\$ 16.400,00	R\$ 16.400,00	1000mg nos dias 0 e 14, depois a cada 6 ou mais meses 1000mg nos dias 0 e 14
Abatacepte IV	R\$ 533,00	R\$ 23.985,00	R\$ 19.188,00	3x750mg nas semanas 0, 2 e 4; depois 750mg/mês
Abatacepte SC	R\$ 423,96	R\$ 23.644,92	R\$ 22.045,92	250mg por semana



6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Devido ao preço sugerido pelo demandante para a nova apresentação subcutânea do abatacepte, que gerará um custo de tratamento superior ao do abatacepte intravenoso, já disponibilizado no SUS, os membros da CONITEC, presentes na 28ª reunião ordinária, realizada nos dias 3 e 4 de setembro de 2014, decidiram, por unanimidade, não recomendar a incorporação do abatacepte subcutâneo para tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide moderada a grave, em caso de falha primária a um anti-TNF, após pelo menos 6 meses de terapia com MMCD biológico; em caso de falha secundária a um anti-TNF; e em caso de contraindicação absoluta a todos os anti-TNF.

7. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 22/2014 foi realizada entre os dias 30/09/2014 e 20/10/2014. Foram recebidas 10 contribuições durante a consulta pública do “Relatório sobre a incorporação do abatacepte subcutâneo para o tratamento de artrite reumatoide moderada a grave”. Somente são consideradas contribuições de consulta pública aquelas que foram encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

Dentre as 10 contribuições enviadas (Gráfico 1), 4 se referiram a contribuições de profissionais de saúde, 2 de pacientes/usuários, 2 de familiares ou amigos de paciente/usuário, 1 da empresa fabricante da tecnologia avaliada e 1 de instituição de saúde/hospital.



Contribuições Consulta Pública - Abatacepte SC

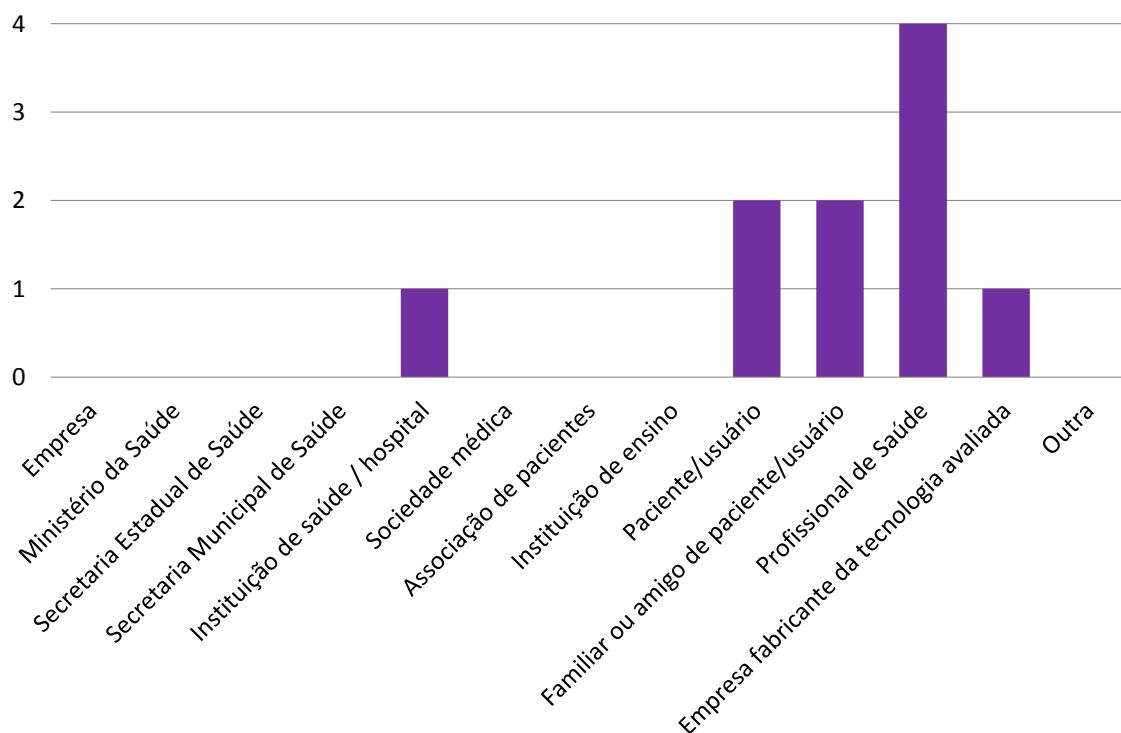


Gráfico 1 – Número de contribuições recebidas por cada tipo de contribuinte.

As **10** contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC. Três contribuições foram sobre outras tecnologias ou doenças (2 de pacientes/usuários e 1 de familiar ou amigo de paciente/usuário) e, por isso, não foram consideradas. As **7** contribuições consideradas foram grupadas por tema, de acordo com a similaridade de conteúdo, conforme quadro a seguir.

Tema	Sugestão dos participantes da consulta pública
Opção de administração do medicamento	É fundamental ter alternativas de administração de medicamentos biológicos. A nova forma do abatacepte subcutâneo poderá aumentar a adesão ao tratamento e facilitar a administração principalmente para os pacientes com dificuldades de locomoção e/ou acesso aos centros infusionais.
Contribuição da empresa fabricante da tecnologia avaliada sobre o custo do tratamento	<i>“(...) considerando que no relatório ora em análise esta Comissão informou o valor unitário que entende ser aceitável, informamos a concordância desta empresa com o custo por dose a R\$ 369,00, resultando em um custo anual de tratamento de manutenção ao valor total de R\$ 19.188,00.”</i>



8. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 03/12/2014 deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do medicamento abatacepte subcutâneo para o tratamento da artrite reumatoide moderada a grave, em caso de falha primária a um anti-TNF, após pelo menos 6 meses de terapia com MMCD biológico; em caso de falha secundária a um anti-TNF; e em caso de contraindicação absoluta a todos os anti-TNF. A recomendação de incorporação foi condicionada a custo de tratamento não superior ao do abatacepte intravenoso, o que atualmente corresponde ao valor máximo de R\$ 369,00 a seringa preenchida, e conforme a Política Nacional de Assistência Farmacêutica no SUS.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 101/2014.

9. DECISÃO

PORTARIA Nº 7, DE 16 DE MARÇO DE 2015

Torna pública a decisão de incorporar o abatacepte subcutâneo para o tratamento da artrite reumatoide moderada a grave no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, 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 Fica incorporado o abatacepte subcutâneo para o tratamento da artrite reumatoide moderada a grave no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, condicionado a custo de tratamento não superior ao do abatacepte intravenoso e conforme a Política Nacional de Assistência Farmacêutica no 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://conitec.gov.br/>.

JARBAS BARBOSA DA SILVA JR.



10. REFERÊNCIAS

1. BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 710, de 27 de junho de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/marco/07/pcdt-artrite-reumatoide-2013-retificado-2014.pdf>
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>>
5. Sociedade Brasileira De Reumatologia. Artrite Reumatóide: Diagnóstico e Tratamento. 2002. Disponível em: <www.projetodiretrizes.org.br>.
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. Malottki 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. 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 4, Art. No. CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2
10. Genovese MC et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. Arthritis Rheum. 2011 Oct;63(10):2854-64.
11. FDA Guidance for Industry. Non-inferiority clinical trials: draft guidance. US Dept of Health and Human Service FDA/CDER/CBER [Internet]. 2010. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM202140.pdf>
12. Committee for Proprietary Medicinal Products for Human Use. Guideline on the choice of the non-inferiority margin [Internet]. 2005. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003636.pdf
13. Pinto FV. Estudos clínicos de não-inferioridade: fundamentos e controvérsias. J Vasc Bras 2010. 9(3):145-151. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jvb/v9n3/a09v9n3.pdf>