

Abatacepte para o tratamento
da Artrite Reumatoide
Moderada a Grave –
1ª linha de tratamento com
biológicos após falha aos
MMCDs sintéticos

Nº 136
Abril/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

<http://conitec.gov.br>



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	9
4.2	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	12
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	22
6.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	23
7.	CONSULTA PÚBLICA	23
8.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	27
9.	REFERÊNCIAS.....	28
10.	ANEXOS	31



1. RESUMO EXECUTIVO

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

Indicação: Artrite reumatóide (AR) – 1ª linha de tratamento com biológicos após falha a MMCDs sintéticos.

Demandante: Bristol Myers Squibb

Contexto: A artrite reumatóide (AR) é uma doença autoimune inflamatória e crônica, caracterizada por sinovite periférica e manifestações extra-articulares. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Artrite Reumatoide, 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: os anti-TNF (certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte, adalimumabe), abatacepte intravenoso, tocilizumabe e rituximabe. O tratamento com MMCDs biológicos deve ser iniciado por um medicamento da classe dos anti-TNF. No caso de falha ou contraindicação absoluta aos anti-TNF, os outros biológicos (abatacepte, tocilizumabe e rituximabe) são recomendados. O demandante solicitou a incorporação do abatacepte subcutâneo para tratamento da artrite reumatoide moderada a grave, como primeiro biológico após falha aos MMCDs sintéticos, na mesma linha de tratamento que os anti-TNF, conforme o referido PCDT.

Pergunta: O uso do abatacepte subcutâneo é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com artrite reumatoide moderada a grave, com resposta inadequada aos MMCDs sintéticos e virgens de tratamento com MMCDs biológicos, quando comparado a um medicamento biológico da classe dos anti-TNF?

Evidências científicas: Está disponível na literatura científica, até o momento, um estudo de não inferioridade que comparou o abatacepte SC com o adalimumabe SC em pacientes com AR, com resposta inadequada ao metotrexato (MTX) e virgens de tratamento com biológicos, durante um período de 2 anos de seguimento. No estudo, o abatacepte SC foi não inferior ao adalimumabe SC e o perfil de segurança dos dois tratamentos foi semelhante ao longo do seguimento do estudo.

Avaliação econômica: O demandante realizou uma comparação de custos por resposta. Os custos foram calculados a partir das últimas compras feitas pelo Ministério da Saúde e as taxas



de resposta utilizadas foram obtidas nos estudos que comparam os medicamentos com placebo.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O demandante calculou o impacto orçamentário, a partir de uma estimativa de *market share* de cada medicamento e da quantidade de pacientes elegíveis para o tratamento nos próximos 5 anos, usando como fonte os dados obtidos no DATASUS. Os custos de tratamento utilizados no cálculo foram os mesmos apresentados na avaliação econômica. Foram observadas algumas limitações no cálculo e o impacto orçamentário foi recalculado. Após ajustes nos cálculos apresentados pelo demandante, o impacto orçamentário incremental em 5 anos, resultante da incorporação do abatacepte SC como primeira linha de tratamento biológico, após falha aos MMCDs sintéticos, seria de R\$ 18.831.377,21.

Recomendação da CONITEC: Os membros da CONITEC, presentes na reunião que ocorreu nos dias 1 e 2 de outubro de 2014 decidiram, por unanimidade, não recomendar a incorporação do abatacepte subcutâneo para tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide moderada a grave, como primeiro biológico, após falha a pelo menos dois esquemas diferentes de MMCDs sintéticos.

Consulta pública: Foram recebidas 3 contribuições durante a consulta pública nº 24/2014 do Abatacepte para o tratamento da Artrite Reumatoide Moderada a Grave – 1ª linha de tratamento com biológicos após falha a MMCDs sintéticos, que ocorreu entre os dias 11/11/2014 e 01/12/2014.

Deliberação Final: Os membros da CONITEC presentes na 32ª reunião do plenário do dia 05/02/2015 deliberaram, por unanimidade, não recomendar a incorporação do medicamento abatacepte subcutâneo para o tratamento da artrite reumatoide moderada a grave, como primeiro biológico, após falha dos MMCDs sintéticos.

Decisão: PORTARIA Nº 14, DE 9 DE ABRIL DE 2015: Torna pública a decisão de não incorporar o abatacepte subcutâneo para o tratamento da segunda etapa (primeira etapa de biológicos) do tratamento da artrite reumatoide moderada a grave, conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - 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 imunossupressores^{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 (MTX) 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 artrite reumatoide. A forma farmacêutica para uso intravenoso do abatacepte já está incorporada ao SUS, nos casos de falha ou de contraindicação absoluta aos anti-TNF.

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, previamente tratados com pelo menos dois esquemas diferentes de Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD) e que apresentem atividade de doença moderada ou alta, conforme um índice combinado de atividade da doença (ICAD). (Primeira linha biológica, segundo a Portaria nº 710, de 27 de junho de 2013, que aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide).

Posologia e Forma de Administração: A dose 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 o ORENCIA 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\$ 423,96	R\$ 854,35
125 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENC VD TRANS + DISPOSITIVO ULTRASAFE PASSIVE + EXTENSORES DE APOIO	R\$ 1.695,84	R\$ 3.417,39

*Preço apresentado pelo demandante, excluindo os impostos PIS, COFINS e ICMS. ** 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: 10/06/2014

De acordo com o demandante, os novos consensos na área de reumatologia, como o EULAR (2013)¹⁰ e o Consenso Brasileiro de Reumatologia¹¹, têm recomendado os



medicamentos biológicos com diferentes mecanismos de ação, e não somente os anti-TNF, como primeira linha de tratamento após a falha com MMCDs sintéticos. Aproximadamente 30% dos pacientes não respondem aos anti-TNF^{11,12}, sendo necessárias alternativas terapêuticas que promovam maior taxa de retenção. As taxas de retenção observadas nos principais estudos do abatacepte foram de 86% a 94%^{13,14,15} e a análise retrospectiva realizada por Meissner e colaboradores¹⁶, a partir de uma base de dados de pacientes virgens de tratamento com MMCDs biológicos, mostrou que a taxa de troca de tratamento com abatacepte (2,1%) foi significativamente inferior à dos anti-TNF adalimumabe (9,5%), etanercepte (9,0%) e infliximabe (5,5%).

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, como primeiro biológico após falha a, pelo menos, 2 esquemas de MMCDs sintéticos, 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 Tabela 1. Como o PCDT da Artrite Reumatoide recomenda que o tratamento com MMCDs biológicos deva ser iniciado por um medicamento da classe dos anti-TNF, o ideal é que se encontrem estudos comparando o abatacepte SC a um anti-TNF.

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

População	Pacientes com artrite reumatoide moderada a grave, com resposta inadequada aos MMCDs sintéticos e virgens de tratamento com MMCDs biológicos.
Intervenção (tecnologia)	Abatacepte subcutâneo
Comparação	Medicamento biológico anti-TNF
Desfechos (Outcomes)	Melhora no critério ACR e eventos adversos
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR)

Pergunta: O uso do abatacepte subcutâneo é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com artrite reumatoide moderada a grave, com resposta inadequada aos MMCDs sintéticos e virgens de tratamento com MMCDs biológicos, quando comparado a um medicamento biológico da classe dos anti-TNF?



4.1 Evidência Clínica

O demandante selecionou duas publicações, Weinblatt et al. 2013¹⁵ e Schiff et al. 2014¹⁷, que compararam o abatacepte SC com o adalimumabe SC em pacientes com artrite reumatoide, com resposta inadequada ao MTX e virgens de tratamento com biológicos. A publicação Schiff et al. 2014¹⁷ relata os resultados de 2 anos do estudo Weinblatt et al. 2013¹⁵. Os dados e resultados desses estudos serão apresentados a seguir.

– **Estudo Weinblatt et al. 2013 (AMPLE – resultados de 1 ano)¹⁵:**

AMPLE foi um ensaio clínico randomizado de fase IIIb, de não-inferioridade, que comparou o uso de abatacepte SC (125mg por semana) com o adalimumabe SC (40mg a cada 2 semanas) em pacientes com artrite reumatoide, com resposta inadequada ao MTX e virgens de tratamento com biológicos. Os pacientes foram tratados concomitantemente com uma dose estável de MTX. Os pacientes não foram cegados no estudo, somente os avaliadores dos desfechos. De acordo com os autores, o cegamento não foi possível devido a barreiras logísticas, que não permitiram o mascaramento das seringas de adalimumabe. O desfecho primário foi a avaliação da não-inferioridade do abatacepte, em relação ao adalimumabe, através da resposta ACR20 em 1 ano de tratamento. O estudo teve 2 anos de duração e a publicação de Weinblatt et al. 2013 apresentou os resultados do primeiro ano do estudo.

No estudo, foi escolhida uma margem de 12% de não-inferioridade. Considerando-se 2,5% de nível de significância unilateral, com 93% de poder para detectar uma diferença entre os grupos e uma margem de 12% de não-inferioridade, foi calculada uma amostra de 648 pacientes, igualmente randomizados nos 2 grupos de tratamento, necessária para se testar a hipótese de não-inferioridade de tratamentos.

No total, 646 pacientes foram randomizados e tratados (318 no grupo abatacepte SC e 328 no grupo adalimumabe SC). As principais razões para o abandono do estudo foram a falta de eficácia (3,8% dos pacientes tratados com abatacepte SC versus 4,6% dos pacientes tratados com adalimumabe SC) e a ocorrência de eventos adversos (3,5% no grupo abatacepte SC versus 6,1% no grupo adalimumabe SC). A proporção de pacientes que alcançou resposta ACR20 em 1 ano foi de 64,8% no grupo abatacepte e 63,4% no grupo adalimumabe (diferença entre os grupos de 1,8%; IC 95% -5,6% a 9,2%), demonstrando portanto a não-inferioridade do abatacepte SC em relação ao adalimumabe SC. Ao final do primeiro ano, 46,2% (IC 95% 40,7% a 51,7%) e 46% (IC 95% 40,6% a 51,4%) dos pacientes tratados com abatacepte SC e



adalimumabe SC, respectivamente, alcançaram resposta ACR50 e 29,2% (IC 95% 24,2% a 34,2%) e 26,2% (IC 95% 21,5% a 31%), respectivamente, alcançaram resposta ACR70.

Nos grupos abatacepte SC e adalimumabe SC, a incidência de eventos adversos graves foi de 10,1% e 9,1%, respectivamente, e a taxa de infecções graves foi de 2,2% e 2,7%, respectivamente. As frequências de abandono do estudo devido a eventos adversos graves foram de 1,3% e 3% para os grupos abatacepte e adalimumabe, respectivamente. Reações no local da injeção ocorreram em 3,8% dos pacientes que receberam abatacepte SC comparados com 9,1% dos pacientes que receberam adalimumabe SC.

– **Estudo Schiff *et al.* 2014 (AMPLE – resultados de 2 anos)¹⁷:**

Schiff *et al.* 2014 apresentaram os resultados dos 2 anos de seguimento do estudo AMPLE, nos quais o cegamento dos investigadores e o controle do estudo foram mantidos. As porcentagens de pacientes que completaram os 2 anos de estudo foram de 79,2% (252/318) no grupo abatacepte SC e de 74,7% (245/328) no grupo adalimumabe SC. As principais razões para abandono do estudo foram eventos adversos (3,5% dos pacientes com abatacepte versus 9,1% com adalimumabe) e falta de eficácia (6,0% com abatacepte versus 4,9% com adalimumabe). As respostas ACR20, ACR50 e ACR70 permaneceram comparáveis entre os dois grupos ao final dos 2 anos. As taxas cumulativas de eventos adversos em 2 anos foram de 92,8% versus 91,5% e de eventos adversos graves foram de 13,8% versus 16,5% nos grupos abatacepte SC e adalimumabe SC, respectivamente. As taxas de abandono do estudo devido a eventos adversos foram de 3,8% versus 9,5% (diferença estimada de -5,7; IC 95% -9,5 a -1,9) e devido a eventos adversos graves foram de 1,6% versus 4,9% (diferença estimada de -3,3; IC 95% -9,5 a -1,9) nos grupos abatacepte e adalimumabe, respectivamente. Infecções graves ocorreram em 12 (3,8%) versus 19 (5,8%) pacientes, em 2 anos de tratamento com abatacepte versus adalimumabe, respectivamente. Nenhuma infecção grave provocou o abandono do estudo no grupo abatacepte e 9 infecções graves no grupo adalimumabe provocaram o abandono do estudo. Reações no local da injeção ocorreram em 4,1% versus 10,4% dos pacientes nos grupos abatacepte e adalimumabe, respectivamente (diferença de -6,3; IC 95% -10,2 a -2,3), em 2 anos de estudo.



Limitações:

- O estudo não menciona se houve sigilo na randomização dos pacientes.
- Os pacientes não foram cegados para o tratamento que receberam. Mesmo que as seringas de adalimumabe não pudessem ser mascaradas, conforme descrito pelos autores do estudo, a técnica de *double-dummy* poderia ter sido aplicada (cada paciente receberia duas administrações, uma de medicamento e uma de placebo: os pacientes no grupo abatacepte receberiam uma administração de abatacepte e uma de placebo imitando o adalimumabe; e os pacientes no grupo adalimumabe receberiam uma administração de adalimumabe e uma de placebo imitando o abatacepte).
- O estudo AMPLE 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 1). A estratégia de busca, realizada no dia 18/09/2014, foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO (Tabela 1).

Quadro 1: 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.	15	2	0
Cochrane (via <i>Bireme</i>)	"abatacept" em Revisões Cochrane (CDSR)	3	0	0
CRD	(abatacept) AND (rheumatoid arthritis) IN DARE, HTA	34	0	0

Não foram incluídos os estudos que avaliaram o abatacepte para administração intravenosa, as revisões narrativas, estudos sobre imunogenicidade, estudos sem grupo controle, ou controlados por placebo.



Os dois ECR que preencheram aos critérios de inclusão e que foram selecionados foram os mesmos estudos apresentados pelo demandante (Weinblatt et al. 2013¹⁵ e Schiff et al. 2014¹⁷).

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

4.2 Avaliação Econômica

Na avaliação econômica, o demandante comparou o abatacepte SC com os outros medicamentos biológicos já disponibilizados pelo SUS: os anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, certolizumabe pegol e golimumabe) e o tocilizumabe. Embora o tocilizumabe não esteja disponível no SUS como primeira linha de tratamento biológico, o demandante o incluiu como comparador para tornar a avaliação econômica completa, incluindo todas as opções de agentes biológicos disponibilizados pelo SUS na mesma linha de tratamento.

Os resultados do estudo foram apresentados na forma de custo por resposta em cada um dos desfechos avaliados (ACR 20, ACR 50, ACR70, ACR90, DAS-28 e HAQ-DI) para cada um dos tratamentos avaliados.

As características do estudo elaborado pelo demandante estão apresentadas no quadro abaixo:

Quadro 2: Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Comparação de custo por resposta	Visto que não há evidências de superioridade clínica entre os agentes biológicos, o tipo de estudo mais adequado neste caso seria uma análise de custo-minimização
2. Tecnologia/intervenção	Abatacepte 125mg SC	Adequado



3. Comparadores	<ul style="list-style-type: none">• Adalimumabe 40mg/0,8ml SC• Etanercepte 25mg/1ml ou 50mg/ml• Infliximabe 10mg/ml x 10ml• Certolizumabe pegol 200mg/ml• Golimumabe 50mg/0,5ml• Tocilizumabe 20mg/ml x 4ml	Adequado
4. População-alvo	Pacientes com AR moderada a grave, com resposta inadequada à primeira linha de MMCD sintético e virgens de tratamento com agente biológico	Adequado
5. Desfechos	Desfechos mensurados 12 meses após o início do tratamento: <ul style="list-style-type: none">• Percentual de pacientes que atingem melhora no ACR20;• Percentual de pacientes que atingem melhora no ACR50;• Percentual de pacientes que atingem melhora no ACR70;• Percentual de pacientes que atingem melhora no ACR90;• Percentual de pacientes que apresentam escore DAS-28 (<i>Disease Activity Score</i> em 28 articulações) < 2,6;• Percentual de pacientes que atingem melhora na função física > 0,3 unidades em relação ao baseline, medida pelo HAQ-DI (<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>)	Adequado
6. Horizonte temporal	1 ano (48 semanas)	1 ano corresponde a 52 semanas
7. Taxa de desconto	Não foi aplicada (horizonte temporal de 1 ano)	Adequado
8. Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS)	Adequado
9. Modelo	Não foi utilizado modelo, foi feita uma análise de custo por resposta que utiliza dois parâmetros (custo e eficácia), através da seguinte fórmula: Custo por resposta = “custo médio por paciente (12 meses)” / “resposta ao tratamento”	Como não há evidências de superioridade clínica entre os agentes biológicos, o tipo de estudo mais adequado neste caso seria uma análise de custo-minimização.
10. Tipos de custos	Custos associados ao tratamento com os medicamentos avaliados, considerando as doses recomendadas em bula.	Adequado



11. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	<ul style="list-style-type: none">• Abatacepte SC: 125mg/semana• Adalimumabe: 40mg em semanas alternadas• Etanercepte 50mg: 50mg/semana• Etanercepte 25mg: 25mg 2x/semana• Infliximabe: 3mg/kg nas semanas 0, 2 e 6, com manutenção da dose a cada 8 semanas (considerado paciente com peso médio de 70kg)• Certolizumabe pegol: 400mg nas semanas 0, 2 e 4 e 200mg em semanas alternadas• Golimumabe: 50mg a cada 4 semanas• Tocilizumabe: 8mg/kg a cada 4 semanas (considerado paciente com peso médio de 70kg)	As posologias recomendadas no PCDT da Artrite Reumatoide ¹ são mensais, para a maioria dos biológicos (posologias descritas na tabela 5). Portanto, ao se comparar os custos dos medicamentos com posologias semanais com os custos dos medicamentos com posologias mensais, o número de semanas no ano faz diferença no cálculo. Para todos os medicamentos, foi utilizado um período de 48 semanas de tratamento, mas o correto seriam 52 semanas.
12. Busca por evidência	<p>Para a comparação com o adalimumabe SC, foi utilizado o estudo de Weinblatt et al. 2013, que foi encontrado após revisão da literatura.</p> <p>Para os demais medicamentos, o demandante relata que fez uma busca na literatura para identificar os estudos clínicos individuais de cada droga. O critério para a seleção dos estudos foi baseado nas características das populações de cada estudo, no momento da entrada no estudo.</p>	Adequado, entretanto a busca e a seleção dos estudos para os medicamentos, exceto o adalimumabe, não foi apresentada.
13. Origem dos dados econômicos	<p>Os custos considerados para cada biológico referem-se ao preço de aquisição de cada medicamento pelo SUS (preços publicados no DOU sem os impostos PIS, COFINS e ICMS):</p> <ul style="list-style-type: none">• Abatacepte SC (preço proposto pelo demandante): R\$ 423,96 – custo anual de R\$ 20.371,22• Adalimumabe: R\$ 1.758,76 – custo anual de R\$ 21.105,12• Etanercepte 25mg: R\$ 847,60 – custo anual de R\$ 20.342,40• Etanercepte 50mg: R\$ 1.695,20 – custo anual de R\$ 20.342,40• Infliximabe: R\$ 939,14 – custo anual de R\$ 22.539,36• Certolizumabe: R\$ 948,86 – custo	Alguns preços estão desatualizados, os preços das últimas compras estão expostos na tabela 5.



	<p>anual de R\$ 12.809,66</p> <ul style="list-style-type: none">• Golimumabe: R\$ 1.475,28 – custo anual de R\$ 17.703,34• Tocilizumabe: R\$ 225,78 – custo anual de R\$ 18.950,40	
14. Origem dos dados de eficácia	<p>Para a comparação com o adalimumabe SC, foi utilizado o estudo de Weinblatt et al. 2013.</p> <p>Para os demais agentes biológicos, foi realizada uma comparação indireta com o abatacepte IV, utilizando os seguintes estudos:</p> <ul style="list-style-type: none">• Abatacepte IV: Estudo AIM¹⁸• Etanercepte: Estudo TEMPO¹⁹• Infliximabe: Estudo ATTRACT²⁰• Certolizumabe pegol: Estudo RAPID I²¹• Golimumabe: Estudo GO-FOWARD²²• Tocilizumabe: Estudo LITHE²³	Adequado
15. Resultados da análise	Resultados da análise do demandante estão expostos na tabela 2	Foram apresentados apenas os resultados referentes ao primeiro ano de tratamento. Alguns tratamentos possuem um custo maior no primeiro ano que nos anos seguintes, porém isso foi desconsiderado.
16. Análise de sensibilidade	<p>Univariada – Nesta análise foram calculados os custos por resposta em cada desfecho considerando os valores superior e inferior do intervalo de confiança das taxas de resposta dos estudos considerados.</p> <p>Análise de cenário- Nesta análise o demandante variou o preço dos medicamentos que tem um custo menor a partir do segundo ano de tratamento, calculando os custos por resposta baseados no custo de tratamento a partir do segundo ano.</p>	Os parâmetros que foram variados são adequados, porém o tipo de estudo (comparação de custo por resposta) não é adequado.
17. Resultado das análises de sensibilidade	Os resultados da análise de sensibilidade estão expostos nas tabelas 3 e 4	As análises foram baseadas nos resultados do primeiro ano de tratamento, apenas.



TABELA 2: CUSTO POR RESPOSTA DE CADA TRATAMENTO

Biológico	ACR20	ACR50	ACR70	ACR90	DAS28	HAQ-DI
Comparação Direta						
Abatacepte SC	R\$ 31.437	R\$ 44.094	R\$ 69.764	R\$195.877	R\$ 47.047	R\$ 33.727
Adalimumabe	R\$ 33.289	R\$ 45.881	R\$ 80.554	R\$ 329.768	R\$ 50.370	R\$ 37.027
Comparação Indireta						
Abatacepte SC	R\$ 27.906	R\$ 42.440	R\$ 70.270	nd	nd	nd
Etanercepte 25mg/ 50mg	R\$ 31.875	R\$ 36.646	R\$ 59.972	nd	nd	nd
Infliximabe	R\$ 38.801	R\$ 75.131	R\$ 160.995	nd	nd	nd
Certolizumabe	R\$ 18.949	R\$ 28.657	R\$ 56.680	nd	nd	nd
Golimumabe	R\$ 28.693	R\$ 48.918	R\$ 106.008	nd	nd	nd
Tocilizumabe	R\$ 29.244	R\$ 45.456	R\$ 87.329	nd	nd	nd

TABELA 3: RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA

Parâmetros avaliados	CI – Limite Inferior	CI – Limite Superior
Peso médio do paciente (kg): ACR70 - Infliximabe	R\$ 107.330	R\$ 160.995
Peso médio do paciente (kg): ACR70 - Tocilizumabe	R\$ 74.853	R\$ 99.805
ACR50: Abatacepte	R\$ 39.403	R\$ 50.052
ACR50: Adalimumabe	R\$ 41.061	R\$ 51.983
ACR90: Abatacepte	R\$ 148.695	R\$ 291.017
ACR90: Adalimumabe	R\$ 231.924	R\$ 555.398

TABELA 4: RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DE CENÁRIO

Biológico	Cenário Base			Cenário Alternativo (considerando doses de manutenção)		
	ACR20	ACR50	ACR70	ACR20	ACR50	ACR70
Comparação Indireta						
Abatacepte SC	R\$ 27.906	R\$ 42.440	R\$ 70.270	R\$ 27.906	R\$ 42.440	R\$ 70.270
Infliximabe	R\$ 38.801	R\$ 75.131	R\$ 160.995	R\$ 29.101	R\$ 56.348	R\$ 120.747
Certolizumabe	R\$ 18.949	R\$ 28.657	R\$ 56.680	R\$ 16.844	R\$ 25.473	R\$ 50.382



O demandante não incluiu os custos de acompanhamento dos pacientes, pois, de acordo com o PCDT, a conduta de monitoramento dos pacientes com AR em uso de biológicos é semelhante, independente da droga utilizada. Os custos indiretos e custos não médicos também não foram incluídos na análise. Como todos os biológicos são administrados em associação com MTX, o custo desse medicamento não foi incluído.

Como só existe estudo de eficácia de comparação direta entre o abatacepte SC e o adalimumabe SC, para a comparação do abatacepte com os demais agentes biológicos, o demandante fez uma comparação indireta, considerando os estudos que comparam esses agentes com o placebo associado ao MTX (comparador comum). Como não há estudos que comparem o abatacepte SC com o placebo + MTX, e como o abatacepte SC é não inferior ao abatacepte IV, de acordo com o estudo de Genovese (2011)²⁴, o estudo selecionado para o abatacepte foi da forma IV versus placebo + MTX (estudo AIM)¹⁸. O método de comparação indireta utilizada pelo demandante foi o proposto por Choi e colaboradores^{25,26}, no qual um estudo é selecionado como o estudo base e a resposta ACR do grupo controle (placebo + MTX) desse estudo é utilizada como base para normalizar as respostas marginais dos grupos experimentais (biológico + MTX) dos demais estudos²⁷. O estudo utilizado como base foi o do abatacepte IV (estudo AIM)¹⁸.

Limitações do estudo:

A principal limitação do estudo foi o uso da metodologia de comparação de custos por taxa de resposta. Como nenhum tratamento biológico tem sua superioridade clínica comprovada, em relação aos demais, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre um tratamento e outro, o tipo de estudo mais adequado neste caso seria de custo-minimização.

Como o demandante considerou a comparação de custos por resposta, para avaliar a incerteza relacionada aos resultados obtidos, identificando as variáveis que possuem maior probabilidade de influenciá-los, o demandante deveria ter feito uma análise de sensibilidade, usando os intervalos de credibilidade obtidos na comparação indireta do abatacepte com os biológicos etanercepte, infliximabe, certolizumabe, golimumabe e tocilizumabe. Dessa forma, seria possível observar o custo por resposta de cada medicamento, usando os limites inferiores e superiores dos intervalos de credibilidade, e compará-los aos resultados do abatacepte. O demandante só fez essa análise de sensibilidade para as respostas do abatacepte e do



adalimumabe, usando os intervalos de confiança obtidos no estudo de não-inferioridade (comparação direta) entre esses dois medicamentos.

Os custos anuais dos medicamentos foram calculados com base em 48 semanas, e não 52. Considerando-se as posologias recomendadas no PCDT da Artrite Reumatoide¹ (tabela 5), as administrações da maioria dos biológicos são mensais, exceto para o etanercepte, cuja administração é semanal. O abatacepte SC também possui administração semanal. Ao se comparar o custo anual de tratamento de um medicamento com administração mensal com o custo anual de tratamento de um medicamento com administração semanal, o número considerado de semanas no ano influencia na comparação. Se considerarmos que o ano possui 48 semanas, estaremos subestimando os custos anuais dos tratamentos com administração semanal, já que um ano possui 52 semanas. Portanto, os custos de tratamento dos agentes biológicos com posologias semanais (abatacepte e etanercepte) foram subestimados no cálculo apresentado pelo demandante. Além disso, os valores considerados na análise são referentes ao primeiro ano de tratamento com cada biológico, mas, para alguns biológicos, o tratamento a partir do segundo ano apresenta menor custo, conforme apresentado na tabela 5 abaixo, considerando 52 semanas de tratamento anual:

TABELA 5: CUSTO DE TRATAMENTO ANUAL E POSOLOGIA DOS AGENTES BIOLÓGICOS PARA ARTRITE REUMATOIDE

Tratamento	Preço unitário	Custo 1º Ano	Custo anos seguintes	Posologia (paciente adulto 70kg, sem fracionamento)*
Certolizumabe Pegol	R\$ 540,03	R\$ 15.120,84	R\$ 12.960,72	3 x 400mg no primeiro mês, 2 x 200mg nos meses seguintes
Golimumabe	R\$ 1.477,78	R\$ 17.733,36	R\$ 17.733,36	1 x 50mg 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	2 x 40mg/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 e, após, a cada 6 ou mais meses
Abatacepte IV	R\$ 533,00	R\$ 23.985,00	R\$ 19.188,00	3 x 750mg nas semanas 0,2 e 4; depois 750mg/mês
Abatacepte SC	R\$ 423,96	R\$ 22.045,92	R\$ 22.045,92	250mg por semana

* Posologias recomendadas no PCDT da Artrite Reumatoide¹



4.3 Análise de Impacto Orçamentário

Para estimar o impacto orçamentário da incorporação do abatacepte subcutâneo na 1ª linha de biológicos para o tratamento da artrite reumatoide, a empresa construiu um modelo considerando todos os medicamentos biológicos e estimou a porcentagem de mercado (*market share*) de cada um deles.

Esses dados foram obtidos do DATASUS e a porcentagem de pacientes tratados foi estimada de acordo com a quantidade de medicamentos dispensada e a posologia de cada um deles. Os anexos 1 e 2 apresentam a quantidade de pacientes estimada entre março de 2013 e março de 2014 e o *market share* de cada medicamento, respectivamente.

Além do *market share* dos medicamentos, o demandante também estimou o crescimento da população elegível para tratamento e os mesmos dados do DATASUS foram utilizados para estimar a quantidade de pacientes em tratamento nos próximos 5 anos. A tabela 6 apresenta a quantidade de pacientes estimada pelo demandante entre 2013 e 2019:

TABELA 6: ESTIMATIVA DA QUANTIDADE DE PACIENTES ELEGÍVEIS PARA TRATAMENTO ENTRE 2013 E 2019

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Pacientes	31.049	34.109	37.471	41.163	45.220	49.677	54.573

Para determinar o *market share* do cenário atual, o demandante estimou a evolução da porcentagem de mercado de cada medicamento, observada no período de fevereiro a março de 2014, e assumiu-se que essa taxa continuaria constante ao longo dos próximos 5 anos. As taxas de evolução observadas foram 99,6% para Etanercepte; 99,4% para o Adalimumabe; 98,2% para o Infliximabe; 112,8% para o Certolizumabe Pegol e 118,1% para o Golimumabe. A tabela 7 apresenta o *market share* projetado pelo demandante entre 2013 e 2019, sem a incorporação do abatacepte SC:



TABELA 7: MARKET SHARE PROJETADO NO CENÁRIO SEM A INCORPORAÇÃO DO ABATACEPTE SC

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Etanercepte	38,6%	38,0%	37,7%	37,4%	36,9%	36,3%	35,5%
Adalimumabe	50,0%	46,8%	46,6%	46,3%	46,0%	45,7%	45,4%
Infliximabe	11,5%	9,8%	9,7%	9,5%	9,3%	9,1%	9,0%
Golimumabe	0,0%	4,7%	5,3%	6,0%	6,8%	7,6%	8,6%
Certolizumabe	0,0%	0,6%	0,8%	0,9%	1,0%	1,2%	1,5%

Para estimar o *market share* dos medicamentos num cenário em que haja a incorporação do abatacepte SC, o demandante assumiu que os medicamentos que entraram mais recentemente no rol do SUS (golimumabe e certolizumabe) manteriam a mesma porcentagem do mercado do cenário anterior (sem a incorporação do abatacepte), enquanto que a porcentagem de mercado do abatacepte seria uma média das porcentagens do golimumabe e certolizumabe, e que apenas os medicamentos mais antigos (etanercepte, infliximabe e adalimumabe) perderiam mercado para o abatacepte SC. A tabela 8 apresenta a estimativa de *market share* feita pelo demandante dos medicamentos no cenário de incorporação do abatacepte SC:

TABELA 8: MARKET SHARE PROJETADO NO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DO ABATACEPTE SC

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Etanercepte	-	-	36,7%	36,2%	35,6%	34,8%	33,9%
Adalimumabe	-	-	45,5%	45,1%	44,7%	44,2%	43,7%
Infliximabe	-	-	8,7%	8,3%	8,0%	7,7%	7,3%
Golimumabe	-	-	5,3%	6,0%	6,8%	7,6%	8,6%
Certolizumabe	-	-	0,8%	0,9%	1,0%	1,2%	1,5%
Abatacepte SC	-	-	3,0%	3,4%	3,9%	4,4%	5,0%

Em relação aos custos de tratamento, o demandante considerou os mesmos custos estimados na sua análise econômica, descritos no Quadro 2 (item 13. Origem dos dados econômicos). Esses custos estão rerepresentados na tabela 9 abaixo:



TABELA 9: CUSTOS DE TRATAMENTO UTILIZADOS NO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO APRESENTADO

	Adalimumabe	Etanercepte	Infliximabe	Golimumabe	Certolizumabe	Abatacepte
Custos de Tratamento	R\$ 21.105,12	R\$ 20.342,40	R\$ 22.539,36	R\$ 17.703,34	R\$ 12.809,66	R\$ 20.371,22

A partir do número de pacientes, do *market share* dos medicamentos e dos custos considerados, o demandante estimou o impacto orçamentário da incorporação do abatacepte SC. A tabela 10 apresenta os resultados desse impacto:

TABELA 10: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DO ABATACEPTE SC

	2015	2016	2017	2018	2019
Cenário Atual	R\$ 776.121.742	R\$ 851.199.301	R\$ 933.352.500	R\$ 1.023.197.213	R\$ 1.121.388.631
Cenário Projetado	R\$ 775.033.021	R\$ 849.841.970	R\$ 931.659.898	R\$ 1.021.086.022	R\$ 1.118.754.687
Incremental	-R\$ 1.088.721	-R\$ 1.357.331	-R\$ 1.692.602	-R\$ 2.111.190	-R\$ 2.633.945

Conforme os resultados apresentados pelo demandante e expostos acima, a incorporação do abatacepte SC no tratamento de pacientes com AR moderada a grave, em primeira linha de biológicos, traria uma economia de aproximadamente R\$ 1,1 milhão no primeiro ano e de R\$ 8,8 milhões nos próximos 5 anos.

Limitações da análise:

O método utilizado para estimar o *market share* e a quantidade de pacientes elegíveis para tratamento nos próximos 5 anos foi considerado satisfatório, embora tenha sido feito a partir da opinião do demandante. Para minimizar a incerteza quando a essa estimativa de *market share*, o demandante deveria ter feito uma análise de sensibilidade, considerando o caso, por exemplo, do abatacepte SC retirar o mercado dos anti-TNF mais novos, certolizumabe e golimumabe, e não dos anti-TNF mais antigos que, em geral, apresentam custo maior.

Os custos considerados pelo demandante no cálculo do impacto orçamentário se referem aos custos do 1º ano de tratamento, e não aos custos dos anos seguintes. Alguns medicamentos, como o certolizumabe e o infliximabe, possuem custos maiores no primeiro ano de tratamento. O demandante realizou uma análise de cenário considerando as doses de manutenção do certolizumabe e do infliximabe. Entretanto, para os medicamentos que possuem posologia semanal, como o etanercepte e o abatacepte SC, foram consideradas apenas 48 semanas de tratamento anual; o correto seria considerar 52 semanas anuais, de



forma a tornar equiparável a comparação com os medicamentos com posologia mensal. A tabela 5, apresentada na avaliação econômica deste relatório, apresenta os custos de tratamento e as posologias (recomendadas pelo PCDT da Artrite Reumatoide) de cada medicamento biológico.

Portanto, o impacto orçamentário de incorporação do abatacepte SC foi recalculado, mantendo os parâmetros de *market share* estimados pelo demandante, apesar da incerteza quanto a essas estimativas, mas utilizando 52 semanas de tratamento, os preços atuais e os custos a partir do segundo ano de tratamento, expostos na tabela 5. Os valores de cálculo desse novo impacto estão apresentados na tabela 11 abaixo.

**TABELA 11: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO CONSIDERANDO O CUSTO DE TRATAMENTO
A PARTIR DO SEGUNDO ANO**

	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Cenário Atual	R\$ 779.784.492,65	R\$ 855.400.016,51	R\$ 938.066.654,32	R\$ 1.028.368.368,47	R\$ 1.126.917.010,62	R\$ 4.728.536.543
Cenário Projetado	R\$ 782.092.304,90	R\$ 858.277.213,69	R\$ 941.654.541,17	R\$ 1.032.843.555,63	R\$ 1.132.500.304,40	R\$ 4.747.367.920
Impacto Incremental	R\$ 2.307.812,26	R\$ 2.877.197,18	R\$ 3.587.886,85	R\$ 4.475.187,16	R\$ 5.583.293,77	R\$ 18.831.377,21

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O demandante solicitou a incorporação do abatacepte subcutâneo no tratamento da artrite reumatoide moderada a grave, como primeira linha de tratamento após a falha com MMCDs sintéticos, na mesma linha de tratamento dos agentes biológicos anti-TNF, que já estão incorporados no SUS. Em um estudo de não-inferioridade disponível na literatura, com duas publicações referentes a 1 e 2 anos de seguimento, o abatacepte SC foi comparado ao anti-TNF adalimumabe SC em pacientes com resposta inadequada ao MTX e virgens de tratamento com biológicos. O resultado do estudo comprovou a não inferioridade do abatacepte em relação ao adalimumabe. O perfil de segurança dos dois biológicos foi semelhante.

Não há evidências na literatura científica que comprovem a superioridade de um agente biológico em relação a outro biológico e as indicações de uso desses agentes no SUS



estão baseadas na experiência clínica e no perfil do paciente, conforme estabelece o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Os anti-TNF foram os primeiros biológicos a serem utilizados no tratamento de pacientes com artrite reumatoide e, portanto, apresentam maior tempo de experiência clínica do que os outros biológicos, como o abatacepte.

Caso o abatacepte SC fosse incorporado como primeiro biológico, após falha dos MMCDs sintéticos, com o preço solicitado pelo demandante, o impacto orçamentário incremental em 5 anos seria de R\$ 18.831.377,21.

6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC, presentes na 29ª reunião ordinária, realizada nos dias 1 e 2 de outubro de 2014, decidiram, por unanimidade, não recomendar a incorporação do abatacepte subcutâneo para tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide moderada a grave, como primeiro biológico, após falha a pelo menos dois esquemas diferentes de Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD).

Não há evidências científicas que justifiquem a necessidade de se incorporar o abatacepte em primeira linha de biológico, após falha dos MMCDs sintéticos, pois não há comprovação de superioridade em relação aos anti-TNF. As evidências científicas disponíveis até o momento somente mostram que o abatacepte não é inferior ao adalimumabe. Além disso, com o preço solicitado pelo demandante, a incorporação do abatacepte nessa linha de tratamento traria um impacto orçamentário de R\$ 18.831.377,21 em 5 anos.

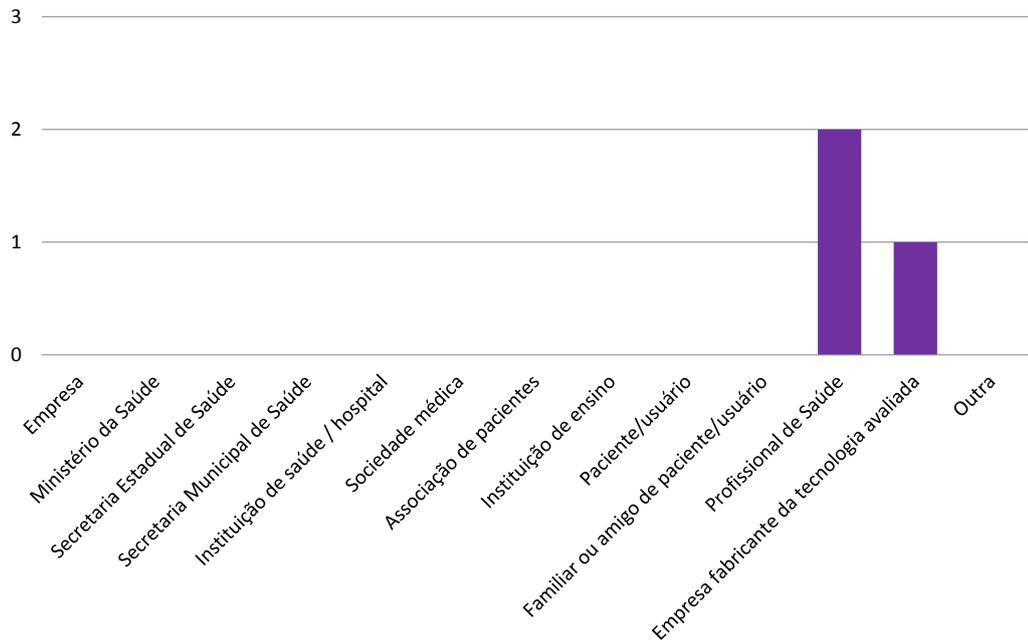
7. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 24/2014 foi realizada entre os dias 11/11/2014 e 01/12/2014. Foram recebidas 3 contribuições durante a consulta pública do “Abatacepte para o tratamento da Artrite Reumatoide Moderada a Grave – 1ª linha de tratamento com biológicos após falha a MMCDs sintéticos”. 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 3 contribuições enviadas (Gráfico 1), 2 se referiram a contribuições de profissionais de saúde e 1 da empresa fabricante da tecnologia avaliada.



Contribuições Consulta Pública - Abatacepte SC em 1ª linha após falha dos MMCDs sintéticos



As 3 contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC. As 2 contribuições de profissionais da saúde foram agrupadas, visto que apresentavam similaridade de conteúdo. As contribuições foram resumidas e apresentadas abaixo, juntamente com a avaliação feita pela CONITEC.

1. Contribuições de profissionais de saúde sobre a forma subcutânea de administração do abatacepte:
 - “A forma subcutânea é mais uma opção de tratamento para os pacientes com AR e facilitará o acesso ao medicamento, principalmente para os pacientes que vivem em áreas rurais ou distantes dos centros infusionais.”
2. Contribuição da empresa fabricante da tecnologia avaliada sobre a eficácia e o impacto orçamentário do abatacepte SC:
 - “Mesmo considerando-se a equivalência terapêutica entre a intervenção e os comparadores incluídos na análise sabe-se que, na prática, existem diferenças de resposta clínica entre os tratamentos, dado que a não inferioridade é determinada de acordo com uma margem em que a intervenção pode ser inferior ao controle, dados os critérios estatísticos. Desta forma, assume-se que



existe uma diferença entre as respostas clínicas, mesmo que pequena, entre as diversas intervenções analisadas.”

AVALIAÇÃO DA CONTRIBUIÇÃO PELA CONITEC: A CONITEC se baseia nas evidências científicas apresentadas. Visto que os estudos disponíveis não apresentam superioridade estatística de nenhum medicamento biológico sobre outro, a diferença de eficácia considerada pode ser atribuída à mera casualidade. Para avaliar a incerteza em relação às estimativas de resposta, o demandante deveria ter feito uma análise de sensibilidade, usando os intervalos de credibilidade obtidos na comparação indireta do abatacepte com os biológicos etanercepte, infliximabe, certolizumabe, golimumabe e tocilizumabe.

- *“Em relação ao cálculo anual de doses, a demandante baseou sua análise no Relatório da CONITEC nº 12/2012 e no Boletim Brasileiro de ATS nº 19 do Ministério da Saúde, em que considerou-se para fins de análise que o mês possui quatro semanas e que, por consequência, o ano possui 48 semanas.”*

AVALIAÇÃO DA CONTRIBUIÇÃO PELA CONITEC: No referido relatório nº 12/2012 da CONITEC foram consideradas 48 semanas ao ano. Entretanto, nos últimos relatórios da CONITEC, considerou-se mais adequado o uso de 52 semanas ao ano.

- *“É importante destacar que existe um equívoco na análise constante do relatório, pois para os medicamentos certolizumabe, infliximabe, adalimumabe e tocilizumabe foi considerado que o ano possui 48 semanas, e para os medicamentos abatacepte SC, etanercepte e golimumabe foi considerado que o ano possui 52 semanas.”*

AVALIAÇÃO DA CONTRIBUIÇÃO PELA CONITEC: O relatório da CONITEC se baseou na posologia descrita no PCDT de Artrite Reumatóide. As posologias dos medicamentos certolizumabe, infliximabe, adalimumabe e tocilizumabe no PCDT são mensais e na bula, semanais. Visando facilitar os mecanismos de controle e monitoramento do SUS, o Ministério da Saúde juntamente com os elaboradores do PCDT definiram uma posologia máxima por mês para os medicamentos biológicos. Segundo os



especialistas, essa modificação não prejudicaria a eficácia e segurança dos medicamentos no que se refere aos principais desfechos esperados.

Exemplo Certolizumabe:

- PCDT: Deve-se iniciar com 400 mg, por via subcutânea, nas semanas 0, 2 e 4; após, manter com 200 mg **duas vezes/mês** ou 400 mg **a cada mês**.
- Bula: A dose recomendada de CIMZIA para pacientes adultos com artrite reumatoide é 400 mg (administradas como duas injeções de 200 mg por via subcutânea) inicialmente e nas semanas 2 e 4, seguido de 200 mg **a cada duas semanas**. Como dose de manutenção, pode ser considerada a dose de 400 mg de CIMZIA **cada quatro semanas**.
- A CONITEC sugeriu “que fosse realizada uma análise de sensibilidade considerando que o abatacepte SC iria retirar o mercado dos anti-TNF mais novos (certolizumabe e golimumabe) e não dos anti-TNF mais antigos que, em geral, apresentam custo maior. Considerando os dados de mercado e a evolução observada até o momento, a demandante entende que o cenário proposto pela CONITEC para a análise de sensibilidade não representa um cenário com grandes chances de se tornar realidade, pois os medicamentos que estão perdendo participação de mercado desde a incorporação dos novos anti-TNFs são o adalimumabe, o etanercepte e o infliximabe que correspondem por 84% das prescrições no SUS para Artrite Reumatoide. Seguindo a orientação da CONITEC, realizou-se uma nova simulação de Impacto Orçamentário considerando o novo valor proposto pela demandante (R\$ 369,00) e um cenário de custos de manutenção em um horizonte de 52 semanas de tratamento.”

	2015	2016	2017	2018	2019
Cenário Atual	R\$ 790.836.912	R\$ 867.127.801	R\$ 950.475.634	R\$ 1.041.454.212	R\$ 1.140.662.176
Cenário Projetado	R\$ 788.777.117	R\$ 864.559.812	R\$ 947.273.333	R\$ 1.037.459.967	R\$ 1.135.678.912
Incremental	-R\$ 2.059.795	-R\$ 2.567.989	-R\$ 3.202.301	-R\$ 3.994.245	-R\$ 4.983.265



AVALIAÇÃO DA CONTRIBUIÇÃO PELA CONITEC: Quando os custos de tratamento dos medicamentos da Artrite Reumatoide são analisados, fica claro que o impacto orçamentário depende de quais medicamentos deixaram de ser utilizados para a entrada do abatacepte SC, visto que seu custo é inferior ao adalimumabe e etanercepte, e superior ao certolizumabe, infliximabe e golimumabe. Mesmo considerando o *market share* sugerido pelo demandante, não há evidências científicas que comprovem superioridade do abatacepte SC, em relação aos anti-TNF, que justifiquem a necessidade de sua incorporação nessa linha de tratamento.

Tratamento	Preço unitário	Custo 1º Ano	Custo anos seguintes
Certolizumabe Pegol	R\$ 540,03	R\$ 15.120,84	R\$ 12.960,72
Infliximabe	R\$ 939,14	R\$ 22.539,36	R\$ 16.904,52
Golimumabe	R\$ 1.477,78	R\$ 17.733,36	R\$ 17.733,36
Abatacepte SC	R\$ 369,00	R\$ 19.188,00	R\$ 19.188,00
Adalimumabe	R\$ 879,38	R\$ 21.105,12	R\$ 21.105,12
Etanercepte	R\$ 423,80	R\$ 22.037,60	R\$ 22.037,60

8. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 32ª reunião do plenário do dia 05/02/2015 deliberaram, por unanimidade, não recomendar a incorporação do medicamento abatacepte subcutâneo para o tratamento da artrite reumatoide moderada a grave, como primeiro biológico, após falha dos MMCDs sintéticos.

Não há evidências científicas que comprovem superioridade de eficácia do abatacepte subcutâneo em relação aos anti-TNF já utilizados após a falha do tratamento com MMCDs sintéticos.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 107/2015.



9. DECISÃO

PORTARIA Nº 14, DE 9 DE ABRIL DE 2015

Torna pública a decisão de não incorporar o abatacepte subcutâneo para o tratamento da segunda etapa (primeira etapa de biológicos) do tratamento da artrite reumatoide moderada a grave, conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde no âmbito do 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 Fica não incorporado o abatacepte subcutâneo para o tratamento da segunda etapa (primeira etapa de biológicos) do tratamento da artrite reumatoide moderada a grave conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde 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/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

JARBAS BARBOSA DA SILVA JÚNIOR

Publicado no DOU nº 68, página 34, no dia 10 de abril de 2015.



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. Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. 2014; 73(3), 492-509.
11. Mota LM et al. Guidelines for the drug treatment of rheumatoid arthritis. Rev Bras Reumatol. 2013; 53(2), 158-183.
12. Buch MH et al. Long-term treatment of rheumatoid arthritis with tumour necrosis factor alpha blockade: outcome of ceasing and restarting biologicals. Rheumatology (Oxford). 2004; 43(2), 243-244.
13. Kremer JM et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2006; 144(12), 865-876.
14. 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; 63(10):2854-64.
15. Weinblatt ME et al. Head-to-Head Comparison of Subcutaneous Abatacept Versus Adalimumab for Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum. 2013; 65(1):28-38.



16. Meissner B, Trivedi D, You M, Rosenblatt L. Switching of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis in a real world setting. *J Med Econ*. 2014; 17(4):259-65.
17. Schiff M et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:86–94.
18. Kremer, J. M., Genant, H. K., Moreland, L. W., Russell, A. S., Emery, P., Abud-Mendoza, C., Westhovens, R. (2006). Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 144(12), 865-876.
19. Klareskog L., van der Heijde D., de Jager J.P., Gough A., Kalden J., Malaise M., et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 Feb 28;363(9410):675-81.
20. Lipsky P.E., van der Heijde D.M., St Clair E.W., Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R., Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Nov 30;343(22):1594-602.
21. Keystone E, Heijde D, Mason D Jr, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3319–2.
22. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):789–96.
23. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum*. 2011;63:609-621.
24. 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.
25. Choi H.K, Seeger J.D., Kuntz K.M., A cost effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(10): 2316-2327.
26. Bansback N.J., Brennan A., Ghatnekar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann Rheum Dis* 2005;64:995–1002. doi: 10.1136/ard.2004.027565.
27. Davies A, et al. Poster #THU0537. EULAR Annual Scientific Meeting 2006. Disponivel em: <https://acr.confex.com/acr/2006/webprogram/Paper4731.html>.



11. ANEXOS

ANEXO 1: QUANTIDADE DISPENSADA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS PARA ARTRITE REUMATOIDE ENTRE MAR/2013 E MAR/2014 (DATASUS):

-	mar-13	abr-13	mai-13	jun-13	jul-13	ago-13	set-13	out-13	nov-13	dez-13	jan-14	fev-14	mar-14
Etanercepte	11.973	12.081	12.173	12.261	12.229	12.380	12.470	12.687	12.579	12.641	12.843	12.947	12.950
Adalimumabe	15.515	15.618	15.621	15.603	15.500	15.634	15.675	15.814	15.624	15.639	15.910	16.011	15.979
Infliximabe	3.561	3.584	3.515	3.474	3.473	3.429	3.376	3.410	3.312	3.324	3.387	3.403	3.356
Golimumabe	-	-	-	-	11	31	166	423	688	930	1.197	1.418	1.607
Certolizumabe	-	-	-	-	-	2	7	26	49	75	128	183	217
MERCADO	31.049	31.283	31.309	31.338	31.213	31.476	31.694	32.360	32.252	32.609	33.465	33.962	34.109

ANEXO 2: MARKET SHARE DE CADA MEDICAMENTO BIOLÓGICO ENTRE MAR/2013 E MAR/2014 DE ACORDO COM A QUANTIDADE DE PACIENTES:

-	mar-13	abr-13	mai-13	jun-13	jul-13	ago-13	set-13	out-13	nov-13	dez-13	jan-14	fev-14	mar-14
Etanercepte	38,6%	38,6%	38,9%	39,1%	39,2%	39,3%	39,3%	39,2%	39,0%	38,8%	38,4%	38,1%	38,0%
Adalimumabe	50,0%	49,9%	49,9%	49,8%	49,7%	49,7%	49,5%	48,9%	48,4%	48,0%	47,5%	47,1%	46,8%
Infliximabe	11,5%	11,5%	11,2%	11,1%	11,1%	10,9%	10,7%	10,5%	10,3%	10,2%	10,1%	10,0%	9,8%
Golimumabe	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,5%	1,3%	2,1%	2,9%	3,6%	4,2%	4,7%
Certolizumabe	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,2%	0,2%	0,4%	0,5%	0,6%