

Abatacepte para o tratamento da
Artrite Reumatoide Moderada a Grave
após falha aos MMCDs sintéticos

Nº 234

Dezembro/2016



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2016 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	4
2.	A TECNOLOGIA	6
3.	A DOENÇA.....	8
3.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	8
3.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	9
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA.....	10
4.1.	EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	10
4.2.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.....	12
4.3.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	22
4.4.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	30
5.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	34
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	35
8.	CONSULTA PÚBLICA	36
9.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	40
10.	DECISÃO	41
11.	REFERÊNCIAS.....	42



1. RESUMO EXECUTIVO

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

Indicação: Artrite reumatoide moderada a grave, em pacientes com resposta inadequada/falha a pelo menos dois esquemas diferentes de MMCDs sintéticos e que apresentam persistência de AR após 3 a 6 meses de terapia

Demandante: Bristol Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

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, com resposta inadequada/falha a pelo menos dois esquemas diferentes de MMCDs sintéticos, na mesma linha dos anti-TNF.

Pergunta: O uso do abatacepte é eficaz e seguro em pacientes com artrite reumatoide (AR) quando comparado ao uso de adalimumabe, etanercepte, infliximabe, certolizumabe pegol, golimumabe, rituximabe e tocilizumabe?

Evidências científicas: Foram avaliadas duas comparações de múltiplos tratamentos (MTC) e dois ensaios clínicos de comparação direta entre os MMCDs biológicos. Nas comparações diretas, o abatacepte SC demonstrou a não inferioridade quando comparado ao adalimumabe SC, e demonstrou melhores eficácia e segurança do que o infliximabe, embora o estudo não tenha tido poder para avaliar a comparação entre abatacepte e infliximabe. Nas comparações indiretas realizadas pelas MTC, o abatacepte demonstrou similaridade de eficácia e segurança em relação aos demais biológicos.



Avaliação econômica: O demandante fez um estudo de custo-minimização, considerando eficácia similar do uso dos medicamentos biológicos após falha dos MMCDs sintéticos. De acordo com sua análise, e com o preço proposto, a incorporação do abatacepte na mesma linha dos anti-TNF gerará economia em relação ao adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe.

Avaliação de Impacto Orçamentário: A incorporação do abatacepte SC na mesma linha de tratamento dos anti-TNF gerará uma economia no impacto orçamentário do SUS de R\$ 4.485.665 em um ano e de R\$ 67.700.880,35 em cinco anos.

Recomendação da CONITEC: Os membros da CONITEC, presentes na 48ª reunião ordinária, realizada no dia 1 de setembro de 2016, decidiram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do abatacepte subcutâneo para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide moderada a grave, com resposta inadequada ou falha a pelo menos dois esquemas diferentes de Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD) sintéticos e que apresentam persistência de artrite reumatoide após 3 a 6 meses de terapia. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável.

Consulta Pública: O tema foi colocado em consulta pública nº 27, realizada entre os dias 13/09/2016 e 03/10/2016. Foram recebidas 18 contribuições de cunho técnico-científico e 120 contribuições de experiência ou opinião.

Deliberação Final: Aos 6 (seis) dias do mês de outubro de 2016, os membros da CONITEC recomendaram a não incorporação do abatacepte para o tratamento de pacientes adultos com Artrite Reumatoide Moderada a Grave, migrando para a 1ª linha de tratamento com biológico. Entretanto, recomendaram a adequação do PCDT da Artrite Reumatoide, para alinhar os MMCD biológicos numa mesma linha de tratamento, após a falha da 1ª etapa do tratamento com agentes MMCD sintéticos. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 215/2016. O tema será encaminhado para decisão do Secretário da SCTIE.

Decisão: Não incorporar o abatacepte para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide moderada a grave, migrando para a 1ª linha de tratamento com biológico, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide será adequado para alinhar os MMCD biológicos após a falha da 1ª etapa do tratamento com agentes MMCD sintéticos. Decisão dada pela Portaria SCTIE-MS nº 38 publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 230, de 1º de dezembro de 2016, pág. 69.



2. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Abatacepte

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. O abatacepte, nas formas intravenosa e subcutânea, já está incorporado ao SUS, para o tratamento da artrite reumatoide, nos casos de falha ou de contraindicação absoluta aos anti-TNF.

Nome comercial: Orenzia® SC (solução injetável para administração subcutânea)

Fabricante: Bristol Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

Demandante: Bristol Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

Data da solicitação: 04/04/2016

Indicação aprovada na Anvisa:

USO ADULTO

Artrite Reumatoide Adulta (AR): 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 (TNF).

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide moderada a grave, com resposta inadequada/falha a pelo menos dois esquemas diferentes de MMCDs sintéticos e que apresentam persistência de AR após 3 a 6 meses de terapia, conforme descrito no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da AR – Portaria SAS/MS nº 996, de 30 de setembro de 2015.

Posologia e Forma de Administração: ORENCIA SC deve ser administrado uma vez por semana por injeção subcutânea na dose de 125 mg, independentemente do peso, e pode ser iniciado com ou sem uma dose de ataque intravenosa (IV). Para os pacientes que iniciarem o tratamento com uma dose de ataque IV, o medicamento deve ser iniciado como uma infusão intravenosa única (dose calculada com base no peso do paciente), 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\$ 292,21	R\$ 792,98
125 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENC VD TRANS + DISPOSITIVO ULTRASAFE PASSIVE + EXTENSORES DE APOIO	R\$ 1.168,84	R\$ 3.171,94

*Preço apresentado pelo demandante, excluindo os impostos PIS, COFINS e ICMS. ** PMVG (ICMS 0%) conforme lista de preços de medicamentos para compras públicas – preços fábrica e máximos de venda ao governo, da Secretaria-Executiva da CMED, atualizada em 24/03/2016.

Importantes limitações de uso: ORENCIA não deve ser administrado concomitantemente com antagonistas de TNF. Não se recomenda a administração de ORENCIA concomitantemente em outros tratamentos biológicos para artrite reumatoide como anakinra.

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

Precauções: A terapia concomitante com ORENCIA e um agente bloqueador de TNF não é recomendada. Ao fazer a transição da terapia com agentes bloqueadores de TNF para a terapia com ORENCIA, os pacientes devem ser monitorados para sinais de infecção.

Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação adversa grave, a administração de ORENCIA deve ser interrompida imediatamente com a utilização de terapia apropriada, e o uso de ORENCIA deve ser permanentemente descontinuado.

Infecções graves, incluindo sepsis e pneumonia, têm sido reportadas em pacientes recebendo ORENCIA.



Vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com ORENCIA ou dentro de 3 meses após sua descontinuação.

Não há nenhum estudo em mulheres grávidas. ORENCIA deve ser usado durante a gravidez somente se claramente necessário.

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

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

3. A DOENÇA

3.1. 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, em um estudo realizado em 1993 foi encontrada uma prevalência de AR em adultos variando de 0,2% a 1%, nas macrorregiões brasileiras⁷. Em 2004, outro estudo mostrou prevalência de 0,46%, representando quase 1 milhão de pessoas com AR no Brasil⁶.



3.2. 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 MMCDs biológicos devem ser utilizados em associação a um MMCD sintético (MTX, sulfassalazina ou leflunomida).

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 e subcutâneo (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 tocilizumabe¹.

No caso de falha primáriaⁱ a um anti-TNF, recomenda-se a utilização de um MMCD biológico de outra classe (abatacepte, tocilizumabe ou rituximabe). Em caso de falha secundáriaⁱⁱ 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

ⁱ Falha primária: o medicamento não atinge o objetivo terapêutico em nenhum momento durante período adequado de observação (de 3 a 6 meses).

ⁱⁱ Falha secundária (ou resistência terapêutica adquirida): após resposta satisfatória inicial, há recidiva da doença, com piora da sua atividade. Esta falha tem sido atribuída ao surgimento de anticorpos contra a molécula dos MMCD biológicos.



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.

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Bristol Myers Squibb Farmacêutica Ltda. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do abatacepte subcutâneo para tratamento da artrite reumatoide moderada a grave, com resposta inadequada/falha a pelo menos dois esquemas diferentes de MMCDs sintéticos e que apresentam persistência de AR após 3 a 6 meses de terapia, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

4.1. Evidência apresentada pelo demandante

De acordo com o demandante, *“30 a 40% dos pacientes que recebem produtos biológicos não respondem ao biológico prescrito. (Cuppen, BVJ et al., 2015) [...] Como a resposta ao primeiro tratamento com MMCD biológico parece ser o preditor mais importante de resultados de longo prazo na doença, prescrever o tratamento inicial mais adequado, de forma mais personalizada, é um fator chave no fornecimento da terapia mais eficaz. (Plant, D et al., 2014) [...] Como os medicamentos biológicos têm um mecanismo específico de ação, com uma resposta direcionada ao componente do sistema imunológico que é o principal responsável pelo processo inflamatório no paciente individual, diferentes respostas são observadas aos biológicos de diferentes mecanismos de ação. Isto implica a necessidade de uma escolha ideal do tratamento biológico para o paciente individual. A disponibilidade de biológicos de diferentes mecanismos de ação para a escolha do médico, permite adequar o tipo de inibição e o alcance de diferentes resultados de retenção ao tratamento biológico. (Cuppen, BVJ et al., 2015; Gibofsky A, 2014)”ⁱⁱⁱ*

ⁱⁱⁱ Referências do texto enviado pelo demandante:

CUPPEN, B. V.; WELSING, P. M.; SPRENGERS, J. J.; BIJLSMA, J. W.; MARIJNISSEN, A. C.; VAN LAAR, J. M.; LAFEBER, F. P.; NAIR, S. C. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability. *Rheumatology (Oxford)*, v., n., p., 2015.

GIBOFSKY, A. Current therapeutic agents and treatment paradigms for the management of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care*, v. 20, n. 7 Suppl, p. S136-144, 2014.

PLANT, D.; WILSON, A. G.; BARTON, A. Genetic and epigenetic predictors of responsiveness to treatment in RA. *Nat Rev Rheumatol*, v. 10, n. 6, p. 329-337, 2014.



O Consenso Brasileiro de Reumatologia⁹ e diretrizes internacionais na área de reumatologia, como *The European League Against Rheumatism (EULAR)*¹⁰ e o Colégio Americano de Reumatologia (ACR)¹¹, recomendam os medicamentos biológicos com diferentes mecanismos de ação, e não somente os anti-TNF, como primeira opção de tratamento após a falha com MMCDs sintéticos. Da mesma forma, as últimas versões das avaliações de tecnologias em saúde feitas pelo NICE¹² e pela agência canadense CADTH¹³ recomendam o abatacepte e os outros biológicos com mecanismos de ação diferentes na mesma linha de tratamento dos biológicos anti-TNF.

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

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

População	Pacientes com artrite reumatoide
Intervenção (tecnologia)	Abatacepte
Comparação	Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, certolizumabe pegol, golimumabe, rituximabe e tocilizumabe
Desfechos (Outcomes)	Avaliação clínica: eficácia e segurança
Tipo de estudo	Metanálises

Pergunta: O uso do abatacepte é eficaz e seguro em pacientes com artrite reumatoide (AR) quando comparado ao uso de adalimumabe, etanercepte, infliximabe, certolizumabe pegol, golimumabe, rituximabe e tocilizumabe?

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o demandante realizou buscas nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE (via Pubmed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*, e selecionou 6 referências: Jansen 2014¹⁴, Guyot 2012¹⁵, Guyot 2011¹⁶, Salliot 2011¹⁷, Salliot 2009¹⁸ e Singh 2009¹⁹.



4.2. Análise da evidência pela Secretaria-Executiva da CONITEC

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.

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 a um anti-TNF. Entretanto, como as diretrizes atuais de vários países estão recomendando qualquer um dos MMCDs biológicos como primeira opção de tratamento após a falha com MMCDs sintéticos, decidiu-se pesquisar por estudos comparando o abatacepte a qualquer outro MMCD biológico disponível no SUS.

Os estudos de comparação direta apresentam resultados mais confiáveis, sujeitos a menos vieses, do que os estudos de comparação indireta. Por isso, foram pesquisados ensaios clínicos randomizados comparando o abatacepte a outro biológico, além de metanálises de comparação de múltiplos tratamentos (MTC).

Para a nova busca, foi construída nova pergunta de pesquisa. (Tabela 2)

TABELA 2. PERGUNTA ESTRUTURADA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC 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
Comparação	Medicamentos biológicos disponíveis no SUS: adalimumabe, etanercepte, infliximabe, certolizumabe pegol, golimumabe, rituximabe e tocilizumabe
Desfechos (Outcomes)	Eficácia (melhora no critério ACR, atividade da doença, remissão) e segurança (eventos adversos)
Tipo de estudo	Metanálises de comparação de múltiplos tratamentos (MTC) e ensaios clínicos randomizados de comparação direta

As buscas foram realizadas nas bases *Medline* (via *Pubmed*), *The Cochrane Library* (via Wiley) 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 13/06/2016 e atualizada no dia 16/08/2016, foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO (Tabela 2).



Quadro 1: Estratégia de busca

Bases de dados	Estratégia de busca	Referências encontradas	Referências selecionadas	Referências utilizadas
Medline (via Pubmed)	"Abatacept"[Mesh] AND "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] AND Randomized Controlled Trial[ptyp]	56	4	3
Medline (via Pubmed)	"Abatacept"[Mesh] AND "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] AND Meta-Analysis[ptyp]	10	1	0
The Cochrane Library (via Wiley)	'abatacept and rheumatoid and arthritis in Title, Abstract, Keywords in Cochrane Reviews'	5	2	1
CRD	(abatacept) AND (rheumatoid arthritis):TI IN DARE, HTA	33	5	1

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

Só foram selecionados estudos nos idiomas inglês, português ou espanhol, que compararam a eficácia e/ou a segurança do abatacepte com outros biológicos em pacientes com artrite moderada a grave com resposta inadequada a um ou mais MMCDs sintéticos. Foram selecionadas metanálises que comparações de múltiplos tratamentos (MTC) e ensaios clínicos randomizados de comparação direta entre o abatacepte e outro biológico.

Não foram incluídos ensaios clínicos que avaliaram o abatacepte comparado ao placebo, estudos que avaliaram somente desfechos radiográficos, estudos que avaliaram os biológicos após falha de outro biológico, revisões narrativas, estudos sobre imunogenicidade, estudos duplicados.

Na busca por ensaios clínicos randomizados (ECR), na base de dados Medline (via Pubmed), foram inicialmente selecionados 4 ensaios clínicos randomizados de comparação direta do abatacepte com outro biológico: Weinblatt 2013 (AMPLE – resultados de 1 ano)²⁰, Schiff 2014 (AMPLE – resultados de 2 anos)²¹, Genovese 2011 (ACQUIRE)²² e Schiff 2008 (ATTEST)²³. Os estudos Weinblatt 2013²⁰ e Schiff 2014²¹ se referem ao mesmo estudo, denominado AMPLE, que comparou o abatacepte SC com o adalimumabe SC, mas apresentaram resultados em tempos de seguimento diferentes, 1 ano e 2 anos, respectivamente. O estudo ATTEST²³ comparou o abatacepte IV com o infliximabe IV. O estudo



ACQUIRE²² comparou as duas vias de administração do abatacepte, comprovando a não inferioridade da forma SC em relação à forma IV, e não foi utilizado neste relatório. Portanto, ao final foram utilizadas 3 publicações, referentes a 2 ensaios clínicos: AMPLE (Weinblatt 2013 e Schiff 2014)^{20,21} e ATTEST (Schiff 2008)²³.

Como já existem 2 estudos de comparação direta com o abatacepte, na busca por metanálises de comparação de múltiplos tratamentos só foram consideradas neste relatório as metanálises que incluíram os estudos AMPLE^{20,21} e ATTEST²³.

Quando avaliadas as metanálises enviadas pelo demandante, observou-se que nenhuma delas incluiu o estudo AMPLE^{20,21}. Portanto, nenhuma das metanálises apresentadas pelo demandante foi utilizada neste relatório.

Na base de dados Medline (via Pubmed) foram encontradas 10 metanálises, sendo dentre as quais 5 eram as mesmas apresentadas pelo demandante: Jansen 2014¹⁴, Guyot 2012¹⁵, Guyot 2011¹⁶, Singh 2009¹⁹ e Salliot 2009¹⁸, que não incluíram o estudo AMPLE^{20,21}. Inicialmente, foi selecionado o estudo Singh 2009b²⁴, mas ao verificar os textos completos, observou-se que se trata de outra publicação do estudo Singh 2009¹⁹, que não foi utilizada. Já existe uma atualização de Singh 2009b²⁴ que incluiu os estudos ATTEST²³ e AMPLE^{20,21}. Portanto, nenhuma das metanálises encontradas na base Medline foi utilizada neste relatório.

Na base *The Cochrane Library*, foram encontradas 5 referências, sendo uma delas a mesma referência Singh 2009b²⁴ encontrada na base Pubmed. Foram selecionadas duas referências: Singh 2016²⁵, que é a atualização da revisão Singh 2009b²⁴, e Singh 2011²⁶ que avaliou os eventos adversos dos biológicos.

Na base CRD foram encontradas 33 referências, sendo 5 delas, as metanálises utilizadas pelo demandante: Guyot 2012¹⁵, Guyot 2011¹⁶, Salliot 2011¹⁷, Salliot 2009¹⁸ e Singh 2009¹⁹, mas nenhuma foi selecionada. Foram inicialmente selecionadas 5 metanálises de comparação indireta: Stevenson 2016²⁷, Turkstra 2011²⁸, Bergman 2010²⁹, Gartlehner 2006³⁰ e Lopez-Olivo 2012³¹. Após leitura dos textos completos, os estudos Turkstra 2011²⁸, Bergman 2010²⁹, Gartlehner 2006³⁰ foram excluídos: Turkstra 2011²⁸ e Bergman 2010²⁹ não incluíram o estudo AMPLE^{20,21} e Gartlehner 2006³⁰ avaliou somente os anti-TNF e o anakinra. Por isso, ao final, foram selecionadas duas revisões: Stevenson 2016²⁷, que avaliou a eficácia dos biológicos, e Lopez-Olivo 2012³¹, que avaliou o risco de câncer com os biológicos.



Considerando as quatro revisões sistemáticas selecionadas nas bases de dados pesquisadas Stevenson 2016²⁷, Singh 2016²⁵, Singh 2011²⁶ e Lopez-Olivo 2012³¹, decidiu-se escolher a mais recente para a avaliação da eficácia e da segurança dos biológicos. Stevenson 2016²⁷ avaliou somente a eficácia dos medicamentos; Singh 2016²⁵ avaliou a eficácia e a segurança; Singh 2011²⁶ e Lopez-Olivo 2012³¹ avaliaram somente a segurança. Para a avaliação da eficácia, a metanálise de Singh 2016²⁵ foi mais recente (busca realizada até julho de 2015) que a de Stevenson 2016²⁷ (busca até julho de 2013). Entretanto, a metanálise de Singh 2016²⁵ avaliou os biológicos em dois grupos: biológicos TNF e biológicos não-TNF (tocilizumabe, rituximabe e abatacepte). Por isso, decidiu-se incluir neste relatório as duas metanálises. A metanálise de Singh 2016²⁵ também avaliou a segurança dos biológicos e, por ser mais recente, decidiu-se utilizá-las neste relatório e excluir os estudos de Singh 2011²⁶ e Lopez-Olivo 2012³¹.

Portanto, ao final foram utilizados neste relatório, os ensaios clínicos randomizados de comparação direta AMPLE (Weinblatt 2013²⁰ e Schiff 2014²¹) e ATTEST (Schiff 2008)²³ e as metanálises de comparação de múltiplos tratamentos Stevenson 2016²⁷ e Singh 2016²⁵.

Evidência Clínica

Para avaliação da eficácia e segurança do abatacepte em comparação aos outros biológicos, foram selecionados 2 ensaios clínicos randomizados (ECR) de comparação direta, ATTEST (Schiff 2008)²³ e AMPLE (Weinblatt 2013²⁰ e Schiff 2014²¹), e duas metanálises de comparação de tratamentos múltiplos (MTC), Stevenson 2016²⁷ e Singh 2016²⁵. Os dados e resultados desses estudos serão apresentados a seguir.

Os desfechos comumente utilizados nos estudos para a avaliação da eficácia dos tratamentos em artrite reumatoide incluem o critério de resposta do *American College of Rheumatology* (ACR), geralmente ACR20, ACR50 e ACR70, que indicam melhora de 20%, 50% e 70%, respectivamente, na contagem de articulações dolorosas, contagem de articulações edemaciadas, avaliações globais, dor, incapacidade e um reagente de fase aguda (por exemplo, taxa de sedimentação de eritrócitos ou proteína C-reativa). O escore de atividade de doença (*Disease Activity Score – DAS28*) é um sistema de escore alternativo, calculado através de uma fórmula que considera a contagem de articulações dolorosas e edemaciadas, uma avaliação do estado geral de saúde pelo paciente (numa escala de 0-100) e taxa de sedimentação de eritrócitos ou proteína C-reativa; um DAS28 maior que 5.1 indica alta



atividade da doença; entre 3.2 e 5.1, atividade moderada da doença; menor que 3.2, baixa atividade da doença; e menor que 2.6 indica remissão da doença. O critério de resposta *European League Against Rheumatism* (EULAR) usa o grau de mudança no DAS28 e o escore atingido do DAS28 determina resposta boa ou moderada ou ausência de resposta. O questionário *Stanford Health Assessment Questionnaire* (HAQ) é um dos componentes do critério ACR e determina escores de incapacidade física e dor que variam de 0 (menor incapacidade) a 3 (incapacidade mais grave)¹⁰.

– **Estudo ATTEST (Schiff et al. 2008)²³:**

ATTEST foi um estudo randomizado, duplo-cego e *double-dummy*, que avaliou a eficácia e a segurança de abatacepte ou infliximabe versus placebo em pacientes adultos com artrite reumatoide e resposta inadequada ao MTX. Os pacientes (n = 431) foram randomizados para tratamento, por seis meses, com abatacepte (aproximadamente 10mg/kg) + MTX (n = 156), infliximabe (3mg/kg) + MTX (n = 165) ou placebo + MTX (n = 110), por infusão intravenosa (IV). Os avaliadores, os médicos e os pacientes foram cegados para a alocação dos participantes nos grupos por 1 ano.

O desfecho primário foi a redução da atividade da doença do abatacepte versus placebo, medida pelo *Disease Activity Score 28* (DAS28), baseado nas taxas de sedimentação de eritrócitos (ESR), em 6 meses. Neste relatório serão apresentados apenas os resultados das comparações entre abatacepte e infliximabe (desfechos secundários do estudo), embora o próprio estudo tenha afirmado que não teve poder para avaliar superioridade ou não-inferioridade dessa comparação.

Após um ano de tratamento, melhores respostas foram obtidas com abatacepte do que com infliximabe para os desfechos DAS28 (ESR) (-2,88 versus -2,25; diferença estimada de -0,62; IC 95% -0,96 a -0,29); proporção de pacientes atingindo boa resposta EULAR (32% versus 18,5%; diferença estimada de 13,5%; IC 95% 3,6 a 23,3); proporção de pacientes que alcançaram o ACR20 (72,4% versus 55,8%; diferença de 16,7%; IC 95% 5,5% a 27,8%). As porcentagens de pacientes alcançando ACR50 e ACR70 foram numericamente maiores para o abatacepte, mas não estatisticamente significativas quando comparadas ao adalimumabe: ACR50: 45,5% versus 36,4% (diferença estimada de 9,1; IC 95% -2,2 a 20,5); ACR70: 26,3% versus 20,6% (diferença estimada de 5,7; IC 95% -4,2 a 15,6).



Após um ano, a taxa de eventos adversos (89,1 versus 93,3%), eventos adversos graves (9,6 versus 18,2%), infecções graves (1,9 versus 8,5%) e abandono do tratamento devido a eventos adversos (3,2 versus 7,3%) e eventos adversos graves (2,65 versus 3,6%) foram menores com abatacepte do que com infliximabe, respectivamente.

O estudo foi financiado e patrocinado pela Bristol-Myers Squibb.

– **Estudo AMPLE (Weinblatt *et al.* 2013²⁰ – resultados de 1 ano e Schiff *et al.* 2014²¹ – resultados de 2 anos):**

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: a publicação de Weinblatt *et al.* 2013²⁰ apresentou os resultados do primeiro ano do estudo e a de Schiff *et al.* 2014²¹, os resultados de dois anos de seguimento, nos quais o cegamento dos investigadores e o controle do estudo foram mantidos.

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 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).



Em um ano, a proporção de pacientes que alcançou resposta ACR20 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.

Ao final dos dois anos, as porcentagens de pacientes alcançando as respostas ACR20, ACR50 e ACR70 permaneceram comparáveis entre os dois grupos: 59,7%, 44,7% e 31,1%, respectivamente para o abatacepte; e 60,1%, 46,6% e 29,3%, respectivamente, para o adalimumabe.

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, incluindo dois casos de tuberculose com o adalimumabe. 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.

O estudo foi financiado pela Bristol Myers Squibb.

– **Singh et al. 2016²⁵ (Comparação de Múltiplos Tratamentos - MTC):**

A MTC de Singh et al 2016²⁵, da Cochrane, é uma atualização da MTC de 2009²⁴, elaborada com o objetivo de avaliar os benefícios e os riscos de nove biológicos (abatacepte, adalimumabe, anakinra, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe, tocilizumabe) e do tofacitinibe, versus comparadores (MTX, MMCD, placebo, ou combinação destes), em adultos com artrite reumatoide que apresentaram falha de resposta ao MTX ou outros MMCDs. Essa publicação apresentou os resultados dos biológicos associados



ao MTX ou outros MMCDs; os resultados dos biológicos em monoterapia serão apresentados em outra publicação.

Foram incluídos na metanálise ensaios clínicos randomizados. A busca foi realizada nas bases Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE e EMBASE, até junho de 2015. A seleção dos estudos, a extração dos dados, a avaliação de risco de vieses e a avaliação da qualidade pelo instrumento GRADE foram realizadas por dois revisores independentes.

Eficácia

Para o ACR50, 79 estudos com 32.874 pacientes relataram esse desfecho; a duração dos estudos foi de 12 meses ou menos em 87% dos ECR e de 12 meses ou mais em 13% dos ECR. Não houve diferenças na razão de chances de alcançar o ACR50, na comparação entre os biológicos TNF + MTX/MMCD e os biológicos não-TNF (tocilizumabe, rituximabe e abatacepte) + MTX/MMCD (OR = 0,89; ICr 95% 0,60-1,31). Ao se avaliar os anticorpos monoclonais contra TNF (adalimumabe, certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe) + MTX/MMCD, não houve diferenças no ACR50 na comparação com os biológicos não-TNF (tocilizumabe, rituximabe e abatacepte) + MTX/MMCD (OR = 0,89; ICr 95% 0,59-1,34).

Quarenta e oito estudos com 16.355 pacientes relataram o desfecho *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), sendo que 35 incluíram pelo menos um braço com pacientes usando um biológico associado a MTX/MMCD. Menores escores de HAQ denotam melhora da função. Não houve diferenças no escore HAQ na comparação entre biológicos TNF + MTX/MMCD e biológicos não-TNF (tocilizumabe, rituximabe e abatacepte) + MTX/MMCD (Diferença média = 0,10; Icr 95% -0,13 a 0,32). Também não houve diferença na comparação dos anticorpos monoclonais contra TNF com os biológicos não-TNF + MTX/MMCD (Diferença média = 0,00; Icr 95% -0,23 a 0,23).

Trinta e seis estudos, com 14.125 pacientes, relataram dados sobre remissão. Destes, 28 incluíram pelo menos um braço com participantes em uso de biológicos associados a MTX/MMCD. Os biológicos TNF + MTX/MMCD não apresentaram diferença na chance de remissão quando comparados aos não-TNF + MTX/MMCD (OR = 1,15; ICr 0,69 a 1,93).

Segurança



Não houve diferenças na comparação entre biológicos TNF + MTX/MMCD e biológicos não-TNF + MTX/MMCD (OR = 0,97; ICr 0,65 a 1,42 – dados de 52 estudos) em relação à saída do estudo devido a eventos adversos.

Não houve diferenças na comparação entre biológicos TNF + MTX/MMCD e biológicos não-TNF + MTX/MMCD (OR = 0,89; ICr 0,69 a 1,14 – dados de 58 estudos com 25.872 participantes) na incidência de eventos adversos graves. Quando comparados a doses padrão de abatacepte (IV ou SC) + MTX, os seguintes medicamentos foram associados a maior chance de eventos adversos graves, variando de 1,94 a 7,54: certolizumabe em dose padrão + MTX; tofacitinibe em dose padrão + MTX; golimumabe IV em baixas doses + MTX; e golimumabe SC em altas doses+ MTX.

Vinte e quatro estudos com 10.843 participantes relataram a incidência de câncer. O risco de câncer associado ao uso de medicamentos biológicos + MTX/MMCD foi inconclusivo, devido aos poucos eventos que ocorreram nos estudos e aos amplos intervalos de confiança (Peto OR = 1,07; IC 95% 0,68 a 1,68 – dados de 15 estudos). Não houve diferenças estatisticamente significativas na chance de ocorrência de câncer na comparação entre biológicos TNF + MTX/MMCD e biológicos não-TNF + MTX/MMCD (Peto OR = 0,83; IC 95% 0,38 a 1,71).

– **Stevenson et al. 2016²⁷ (Comparação de Múltiplos Tratamentos - MTC):**

Stevenson e colaboradores (2016) fizeram uma revisão sistemática da literatura e uma metanálise em rede com o objetivo de avaliar a efetividade clínica do abatacepte (formulações IV e SC), adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe e tocilizumabe como primeira linha de tratamento biológico em pacientes adultos com artrite reumatoide.

A seleção dos estudos incluídos foi feita somente por um revisor e as incertezas foram resolvidas por discussões com o time revisor ou, quando necessário, por consulta a especialistas. Os dados utilizados na MTC foram extraídos por um revisor e checados por um segundo revisor. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada por um revisor, utilizando as ferramentas NHS Centre for Reviews and Dissemination report³² and Cochrane Risk of Bias³³.

Foram incluídos somente ensaios clínicos randomizados para a avaliação da eficácia. Só foram incluídos estudos no idioma inglês. As bases eletrônicas pesquisadas foram Medline, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled



Trials, Health Technology Assessment (HTA) database, Database of Abstracts of Review of Effects, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) e Toxicology Literature Online. Não foram aplicadas restrições de idioma ou data nas buscas; a última data de busca foi julho de 2013.

Na MTC, foram avaliados os desfechos ACR e EULAR em estudos que apresentaram essas respostas em qualquer tempo de avaliação entre 22 e 30 semanas.

Foram incluídos três tipos de população e os resultados foram apresentados separadamente para cada um deles:

- i. Adultos com artrite reumatoide grave não tratados previamente com metotrexato (MTX);
- ii. Adultos com artrite reumatoide grave (definida por um DAS \geq 5.1) tratados previamente com MMCDs sintéticos, incluindo o MTX;
- iii. Adultos com artrite reumatoide moderada a grave (definida por $3.2 > \text{DAS} > 5.1$) tratados previamente com MMCDs sintéticos, incluindo o MTX.

Neste relatório serão analisadas somente as populações tratadas previamente com MMCDs sintéticos: populações ii e iii.

Resultados

Um total de 45 ECR em populações tratadas previamente com MMCDs sintéticos foi incluído na RS, sendo 5 deles estudos de comparação direta entre biológicos. Desses estudos, 30 apresentaram dados disponíveis para a MCT.

Para a resposta EULAR, dados de 15 estudos estavam disponíveis para a comparação entre os biológicos. Foi estimada uma heterogeneidade leve a moderada entre os estudos para o efeito das intervenções (desvio padrão DP = 0,38; IC 95% 0,18-0,73). Quando comparados entre si, a evidência foi insuficiente para estabelecer alguma diferença entre os biológicos, embora o tocilizumabe tenha obtido a maior pontuação no ranque dos medicamentos e tenha apresentado a maior probabilidade de ser a intervenção mais efetiva. Quando comparadas aos MMCDs sintéticos, todas as intervenções foram associadas com efeitos benéficos, com os maiores efeitos associados ao tocilizumabe em monoterapia, tocilizumabe associado ao MTX (+ MTX) e etanercepte + MTX; entretanto, o efeito foi estatisticamente significativo somente para golimumabe + MTX, tocilizumabe em monoterapia e tocilizumabe + MTX.



Para a resposta ACR, estavam disponíveis dados de 28 estudos para comparação entre os biológicos. A heterogeneidade estimada entre os estudos foi leve (desvio padrão DP = 0,24; IC 95% 0,14-0,40). As evidências foram insuficientes para mostrar diferença entre os tratamentos biológicos, embora o tocilizumabe em monoterapia tenha sido o primeiro do ranque de eficácia medida pelo ACR, seguido pelo etanercepte + MTX, seguido pelo tocilizumabe + MTX. A probabilidade de ser o tratamento mais efetivo foi maior para o etanercepte + MTX, seguido pelo tocilizumabe em monoterapia, seguido pelo tocilizumabe + MTX. Todos os biológicos foram associados com efeitos benéficos quando comparados aos MMCDs convencionais, sendo os maiores efeitos associados ao etanercepte + MTX e tocilizumabe (em monoterapia e associado ao MTX); houve significância estatística na comparação de todos os biológicos com MMCDs convencionais, exceto para o adalimumabe em monoterapia.

4.3. Avaliação Econômica

O demandante, seguindo as recomendações das diretrizes metodológicas sobre estudos de avaliação econômica, fez uma avaliação econômica de custo-minimização, considerando que o abatacepte possui eficácia comparável a dos MMCDs biológicos disponíveis no SUS para o tratamento de pacientes com artrite reumatoide moderada a grave falhados aos MMCDs sintéticos.

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	Custo-minimização	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	Abatacepte 125 mg subcutâneo (SC)	Adequado
3. Comparador	Tratamentos disponíveis no SUS: <ul style="list-style-type: none">• Adalimumab (Humira®) 40 mg/0,8 ml - solução injetável SC;• Etanercepte (Enbrel®): 25mg/1ml ou 50mg/1 ml -	Adequado



	seringa preenchida; <ul style="list-style-type: none">• Infliximabe IV (Remicade®): 10mg/ml x 10ml - frasco ampola;• Certolizumabe Pegol (Cimzia®): 200mg/ml x 1ml - seringa preenchida;• Golimumabe (Simponi®): 50mg/0,5ml - seringa preenchida.	
4. População-alvo	Pacientes com diagnóstico de AR moderada a grave, e que apresentaram resposta inadequada (falha) aos MMCDs sintéticos, conforme PCDT	Adequado
5. Desfecho	Resultados medidos pela comparação direta dos custos totais de cada um dos medicamentos	Adequado
6. Horizonte temporal adequado	1 ano equivalente a 52 semanas – referente ao período de terapia de manutenção	Adequado
7. Duração de cada ciclo	–	–
8. Taxa de desconto	Não foi aplicada dado que o horizonte de tempo da análise é de um ano	Adequado
9. Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS)	Adequado
10. Modelo	Custo-minimização	Adequado
11. Tipos de custos	Os recursos de saúde considerados referem-se aos custos associados ao tratamento medicamentoso com o abatacepte SC e comparadores	Adequado
12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	Ver quadro 5 abaixo	Adequado
13. Busca por evidência	–	–
14. Origem dos dados econômicos	Preço de compra centralizada pelo governo federal, obtido através das publicações disponíveis em Diário Oficial da União (DOU)	Adequado, entretanto existem novas publicações
15. Origem dos dados de efetividade	–	–
16. Razão de custo-efetividade incremental	Economia de recursos equivalente a R\$ 3.662,49 por paciente (em relação ao adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe)	Novos cálculos realizados com os preços atualizados
17. Análise de sensibilidade	Univariadas dos parâmetros considerados críticos: peso médio do paciente (variação de 20 kg para mais e para menos do cenário base: 90kg e 50kg) e preço	Adequado



	dos comparadores (redução de 4,5% no preço de todos os comparadores em relação ao valor considerado no cenário base)	
18. Resultado das análises de sensibilidade	Ver quadro 7 – o parâmetro custo dos comparadores afetou mais os resultados. Ao variar o custo dos comparadores, o abatacepte SC manteve a economia de recursos, em relação ao adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe	

Para o cálculo dos custos de tratamento com cada um dos medicamentos, o demandante considerou as doses recomendadas em suas bulas para o tratamento de manutenção. Para o infliximabe IV, cujo regime posológico depende do peso do paciente, o demandante considerou um cenário base no qual um paciente pesa em média 70kg.

QUADRO 3: POSOLOGIAS DOS MMCDS BIOLÓGICOS DE ACORDO COM SUAS BULAS

Tratamento	Posologia (paciente adulto 70kg, sem fracionamento)*
Abatacepte SC	125mg por semana independente do peso do paciente
Adalimumabe	40mg a cada 14 dias
Etanercepte	50mg por semana
Infliximabe IV	3mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 e, depois, 3mg/kg a cada 8 semanas
Certolizumabe Pegol	400mg nas semanas 0, 2 e 4. A dose de manutenção recomendada é de 200mg a cada 2 semanas
Golimumabe	50mg uma vez ao mês

Fonte: Elaboração própria a partir das bulas dos medicamentos e do dossiê da BMS

Os preços das apresentações dos biológicos utilizados pelo demandante encontram-se no quadro abaixo. Sobre o valor de abatacepte SC, o demandante considerou um desconto de 5,56%, resultando no preço proposto para a incorporação de R\$ 292,21 por seringa de 125mg.



QUADRO 4: DESCRIÇÃO DAS APRESENTAÇÕES E PREÇOS DO ABATACEPTE SC E DE SEUS COMPARADORES APRESENTADOS PELO DEMANDANTE

Tabela 16. Apresentações e preços

Comparador	Apresentação	Preço DOU	Preço Proposto	Fonte
Abatacepte SC	1 seringa com 125mg	R\$ 309,40	R\$ 292,21	DOU 09/03/2016
Adalimumabe	1 seringa com 40mg	R\$ 776,09	-	DOU 23/12/2015
Etanercepte	1 seringa com 50mg	R\$ 357,68	-	DOU 22/01/2016
Infliximabe IV*	1 frasco ampola com 100 mg	R\$ 939,14	-	*
Certolizumabe pegol	1 seringa com 200mg	R\$ 466,56	-	DOU 06/08/2015
Golimumabe	1 seringa com 50mg	R\$ 1.331,90	-	DOU 25/05/2015

*Não houve publicações recentes de contratos de compra direta de Infliximabe IV, o último contrato foi publicado em DOU de 30/01/2014.

Fonte: Dossiê de incorporação do abatacepte SC enviado pela Bristol-Myers Squibb

O quadro 5 abaixo, apresentado pelo demandante, mostra os regimes posológicos e o número de ampolas ou frascos necessários para a terapia de manutenção anual (52 semanas) com o abatacepte SC e seus comparadores. O demandante optou por não incluir os custos de administração do infliximabe IV em ambiente ambulatorial, visto que o valor real do custo desse procedimento não é claro.



QUADRO 5: POSOLOGIAS E NÚMERO DE SERINGAS OU FRASCOS NECESSÁRIOS PARA TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO ANUAL COM OS MMCDS BIOLÓGICOS

Tabela 17. Quantidade de seringas ou ampolas/ ano (52 semanas)

Medicamento	Posologia	Apresentação	Seringas ou frascos/ano
Abatacepte SC	125mg /1 semana	1 seringa com 125mg	52
Adalimumabe	40mg /2 semanas	1 seringa com 40mg	26
Etanercepte	50 mg /1 semana	1 seringa com 50mg	52
Infliximabe IV	210mg /1 semana	1 Frasco ampola com 100 mg	21
Certolizumabe pegol	200 mg /2 semanas	1 seringa com 200mg	26
Golimumabe	50mg /1 mês	1 seringa com 50mg	12

Fonte: Dossiê de incorporação do abatacepte SC enviado pela Bristol-Myers Squibb

O demandante apresentou o quadro abaixo com o custo total do tratamento de manutenção do abatacepte SC e de seus comparadores, no horizonte temporal de 52 semanas. Além disso, utilizando os dados obtidos no DATASUS da quantidade de pacientes em terapia com os biológicos disponíveis no SUS em dezembro de 2015, o demandante calculou o share dos pacientes em cada tratamento e apresentou o custo médio anual com cada um dos biológicos, ponderado pelo share de pacientes. (Quadro 6 e Figura 1)

QUADRO 6: CUSTOS ANUAIS DO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO COM OS BIOLÓGICOS

Tabela 18. Custo anual de tratamento

	Adalimumabe 40mg	Certolizumabe pegol 200mg	Etanercepte 50mg	Golimumabe 50mg	Infliximabe 100mg	Abatacepte SC 125mg	Custo médio anual - Anti TNFs*
Share Atual (DataSUS: Dez/2015)	41,6%	3,1%	35,8%	11,2%	8,3%	-	-
Custo Anual de Tratamento (manutenção)	R\$ 20.178,34	R\$ 12.130,56	R\$ 18.599,36	R\$ 15.982,80	R\$ 19.721,94	R\$ 15.194,92	R\$ 18.857,41
Diferença de custo versus Orência	R\$ 4.983,42 (32,8%)	-R\$ 3.064,36 (-20,2%)	R\$ 3.404,44 (22,4%)	R\$ 787,88 (5,2%)	R\$ 4.527,02 (29,8%)	-	R\$ 3.662,49 (24,1%)

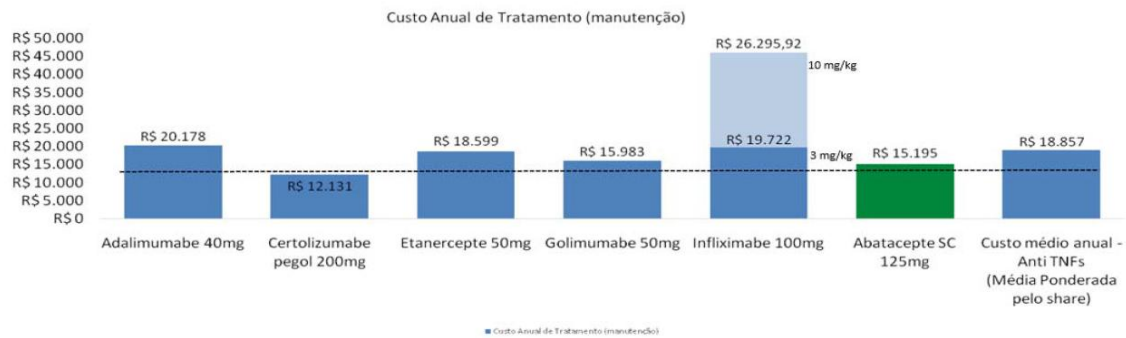
*Ponderada pelo share de pacientes

Fonte: Dossiê de incorporação do abatacepte SC enviado pela Bristol-Myers Squibb



FIGURA 1: CUSTOS ANUAIS DO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO COM OS BIOLÓGICOS

Figura 18. Custo anual de tratamento



Fonte: Dossiê de incorporação do abatacepte SC enviado pela Bristol-Myers Squibb

Com base nos cálculos feitos pelo demandante, o tratamento com abatacepte SC pode trazer uma economia de 24,1% (economia equivalente a R\$ 3.662,49) quando comparado ao custo médio anual dos biológicos ponderado pelo share dos pacientes.

O demandante realizou análises de sensibilidade univariada, variando os parâmetros peso médio do paciente (variação de 20Kg para mais e para menos do considerado no cenário base: 50Kg e 90Kg) e preço dos comparadores. Para a variação do preço, foi estabelecida uma redução de 4,5% no preço de todos os comparadores em relação ao valor considerado no cenário base (desconto baseado na média de descontos concedidos nos contratos de compra publicados em DOU em 2016/2015 versus 2015/2014, exceto para o infliximabe que teve seu último contrato publicado em 30/01/2014).



**QUADRO 7: PARÂMETROS UTILIZADOS NA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA
APRESENTADA PELO DEMANDANTE**

Tabela 19. Parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada

Parâmetros avaliados	Cenário base	Mínimo	Máximo
1. <u>Peso médio do paciente (kg)</u>	70Kg	50Kg	90Kg
2. <u>Preço dos comparadores</u>			
Preço por dose de adalimumabe	R\$ 776,09	R\$ 741,17	*
Preço por dose de etanercepte	R\$ 357,68	R\$ 341,58	*
Preço por dose de infliximabe IV	R\$ 939,14	R\$ 896,88	*
Preço por dose de certolizumabe pegol	R\$ 466,56	R\$ 445,56	*
Preço por dose de golimumabe	R\$ 1.331,90	R\$ 1.271,96	*

*Não foi considerada a variação de aumento de preço dos comparadores por não refletir a realidade, historicamente os preços dos comparadores ao longo do tempo se mantêm estáveis ou há redução em relação ao contrato anterior de compra centralizada.

Fonte: Dossiê de incorporação do abatacepte SC enviado pela Bristol-Myers Squibb

Os resultados da análise de sensibilidade apresentada pelo demandante se encontram no quadro abaixo.



QUADRO 7: RESULTADOS DAS ANÁLISES DE SENSIBILIDADE UNIVARIADAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE

Tabela 20. Resultados da análise de sensibilidade univariada - peso médio do paciente

Parâmetros avaliados	Diferença de custo (50 Kg)	Diferença de custo (90 kg)	Intervalo
1. <u>Versus Preço Abatacepte SC</u>			
Adalimumabe	R\$ 4.983,42 (32,8%)	R\$ 4.983,42 (32,8%)	-
Etanercepte	R\$ 3.404,44 (22,4%)	R\$ 3.404,44 (22,4%)	-
Infliximabe IV	-R\$ 2.046,96 (-13,5%)	R\$ 4.527,02 (29,8%)	R\$ 6.573,98
Certolizumabe pegol	-R\$ 3.064,36 (-20,2%)	-R\$ 3.064,36 (-20,2%)	-
Golimumabe	R\$ 787,88 (5,2%)	R\$ 787,88 (5,2%)	-
Custo médio Anti-TNF*	R\$ 3.118,83 (20,5%)	R\$ 3.662,49 (24,1%)	R\$ 543,97

*Média Ponderada pelo *share*

Obs.: Valores positivos representam que o comparador apresenta incremento no custo e valores negativos representam que o comparador apresenta redução no custo em relação ao Abatacepte SC.

Tabela 21. Resultados da análise de sensibilidade univariada - preços dos comparadores

Parâmetros avaliados	Diferença de custo (Redução de 4,5% no custo dos comparadores no cenário base)
Versus Preço Abatacepte SC	
Adalimumabe	R\$ 4.075,39 (26,8%)
Etanercepte	R\$ 2.567,47 (16,9%)
Infliximabe IV	R\$ 3.639,53 (24,0%)
Certolizumabe pegol	-R\$ 3.610,24 (-23,8%)
Golimumabe	R\$ 68,65 (0,5%)
Custo médio Anti-TNF*	R\$ 2.813,91 (18,5%)

*Média Ponderada pelo *share*

Obs.: Valores positivos representam que o comparador apresenta incremento no custo e valores negativos representam que o comparador apresenta redução no custo em relação ao Abatacepte SC

Fonte: Dossiê de incorporação do abatacepte SC enviado pela Bristol-Myers Squibb



De acordo com as análises de sensibilidade univariadas, o parâmetro custo dos comparadores afetou mais os resultados da custo-minimização. O parâmetro peso médio do paciente não provocou grandes variações nos resultados obtidos no cenário base, visto que somente o infliximabe IV apresenta posologia dependente do peso do paciente. Ao variar o custo dos comparadores, o abatacepte SC manteve a economia de recursos (de R\$ 68,65 a R\$ 4.075,39) quando comparado ao adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe, mantendo o mesmo padrão observado no cenário base.

Considerações:

Após a submissão do dossiê pelo demandante, foram realizadas novas compras dos MMCDs biológicos pelo Ministério da Saúde e foram disponibilizadas novas publicações dos preços de cada um deles no Diário Oficial da União (DOU). Considerando os preços atualizados e as posologias dos medicamentos disponibilizadas no PCDT da artrite reumatoide, a Secretaria-Executiva da CONITEC calculou o custo de tratamento com cada um dos MMCDs biológicos.

QUADRO 8: PREÇOS ATUALIZADOS E CÁLCULO DO CUSTO DE TRATAMENTO ANUAL COM OS MMCDs BIOLÓGICOS

Tratamento	Preço unitário	Custo 1º Ano	Custo anos seguintes	Dosagem (paciente adulto 70kg, sem fracionamento)
Abatacepte SC	R\$ 292,21	R\$ 15.194,92	R\$ 15.194,92	125mg por semana
Certolizumabe Pegol	R\$ 459,10	R\$ 12.854,80	R\$ 11.018,40	3x400mg no primeiro mês, 2x200mg nos meses seguintes
Golimumabe	R\$ 1.276,98	R\$ 15.323,76	R\$ 15.323,76	1x50mg ao mês
Infliximabe	R\$ 920,36	R\$ 22.088,64	R\$ 16.566,48	3mg/kg/dose nas semanas 0, 2 e 6 depois 3mg/kg/dose a cada 2 meses
Etanercepte	R\$ 357,68	R\$ 18.599,36	R\$ 18.599,36	50mg/semana
Adalimumabe	R\$ 776,09	R\$ 18.626,16	R\$ 18.626,16	2x40mg/mês

4.4. Análise de Impacto Orçamentário

Foi elaborado um estudo de impacto orçamentário pelo demandante para estimar as consequências financeiras da incorporação do abatacepte na primeira linha de biológicos no SUS.



Para estimar a população elegível ao tratamento foi levantado o número de pacientes que recebe tratamento com os MMCDs biológicos indicados após a primeira falha com MMCD's sintéticos, a saber, Adalimumabe, Etanercepte, Infliximabe, Certolizumabe pegol e Golimumabe. Para isso foi extraída do DATASUS a quantidade apresentada de cada procedimento referente aos medicamentos mencionados entre dezembro de 2013 e dezembro de 2015, e em seguida, esta quantidade foi dividida pela dose média de tratamento a fim de chegar a uma estimativa do número de pacientes, apresentado nas tabelas 3 e 4:

TABELA 3. ESTIMATIVA DE PACIENTES TRATADOS NA PRIMEIRA LINHA DE MMCDs

BIOLÓGICOS:

-	dez-13	jan-14	fev-14	mar-14	abr-14	mai-14	jun-14	jul-14	ago-14	set-14	out-14	nov-14	dez-14
Mercado	32.938	33.814	34.363	34.170	34.616	35.415	35.884	36.360	36.855	37.393	37.939	38.418	38.790
Adalimumabe	15.553	15.806	15.881	15.944	16.078	16.430	16.519	16.573	16.646	16.770	16.877	16.990	17.093
Etanercepte	12.696	12.881	12.973	13.050	13.098	13.223	13.295	13.468	13.594	13.791	14.036	14.117	14.225
Infliximabe	3.221	3.278	3.287	3.275	3.284	3.443	3.473	3.443	3.459	3.521	3.518	3.575	3.586
Golimumabe	943	1.218	1.449	1.673	1.879	2.000	2.235	2.464	2.679	2.800	2.969	3.164	3.271
Certolizumabe	525	631	773	228	277	319	362	412	477	511	539	572	615

TABELA 4. ESTIMATIVA DE PACIENTES TRATADOS NA PRIMEIRA LINHA DE MMCDs

BIOLÓGICOS (CONTINUAÇÃO):

-	jan-15	fev-15	mar-15	abr-15	mai-15	jun-15	jul-15	ago-15	set-15	out-15	nov-15	dez-15
Mercado	38.956	39.048	39.306	39.851	40.184	40.636	41.056	41.655	42.040	42.336	42.637	42.655
Adalimumabe	17.130	17.095	17.155	17.352	17.399	17.520	17.595	17.717	17.737	17.749	17.830	17.756
Etanercepte	14.298	14.333	14.371	14.537	14.648	14.766	14.857	15.049	15.165	15.219	15.271	15.276
Infliximabe	3.533	3.520	3.521	3.511	3.489	3.481	3.512	3.549	3.561	3.579	3.554	3.526
Golimumabe	3.377	3.485	3.596	3.759	3.885	4.037	4.176	4.336	4.469	4.583	4.719	4.772
Certolizumabe	618	615	663	692	763	832	916	1.004	1.108	1.206	1.263	1.325

A partir destes quantitativos o demandante estimou a parcela do total de pacientes em cada um dos tratamentos conforme apresentado nas tabelas 5 e 6:

TABELA 5. PARCELA DE PACIENTES EM CADA TRATAMENTO:

-	dez-13	jan-14	fev-14	mar-14	abr-14	mai-14	jun-14	jul-14	ago-14	set-14	out-14	nov-14	dez-14
Adalimumabe	47,2%	46,7%	46,2%	46,7%	46,4%	46,4%	46,0%	45,6%	45,2%	44,8%	44,5%	44,2%	44,1%
Etanercepte	38,5%	38,1%	37,8%	38,2%	37,8%	37,3%	37,0%	37,0%	36,9%	36,9%	37,0%	36,7%	36,7%
Infliximabe	9,8%	9,7%	9,6%	9,6%	9,5%	9,7%	9,7%	9,5%	9,4%	9,4%	9,3%	9,3%	9,2%
Golimumabe	2,9%	3,6%	4,2%	4,9%	5,4%	5,6%	6,2%	6,8%	7,3%	7,5%	7,8%	8,2%	8,4%
Certolizumabe	1,6%	1,9%	2,2%	0,7%	0,8%	0,9%	1,0%	1,1%	1,3%	1,4%	1,4%	1,5%	1,6%



TABELA 6. PARCELA DE PACIENTES EM CADA TRATAMENTO (CONTINUAÇÃO):

-	jan-15	fev-15	mar-15	abr-15	mai-15	jun-15	jul-15	ago-15	set-15	out-15	nov-15	dez-15
Adalimumabe	44,0%	43,8%	43,6%	43,5%	43,3%	43,1%	42,9%	42,5%	42,2%	41,9%	41,8%	41,6%
Etanercepte	36,7%	36,7%	36,6%	36,5%	36,5%	36,3%	36,2%	36,1%	36,1%	35,9%	35,8%	35,8%
Infliximabe	9,1%	9,0%	9,0%	8,8%	8,7%	8,6%	8,6%	8,5%	8,5%	8,5%	8,3%	8,3%
Golimumabe	8,7%	8,9%	9,1%	9,4%	9,7%	9,9%	10,2%	10,4%	10,6%	10,8%	11,1%	11,2%
Certolizumabe	1,6%	1,6%	1,7%	1,7%	1,9%	2,0%	2,2%	2,4%	2,6%	2,8%	3,0%	3,1%

Partindo do número de pacientes estimados em dezembro de 2015, foi feita uma projeção linear para estimar o total da população elegível para os anos de 2016 a 2017, assumindo que o crescimento desta população permaneceria constante no próximos cinco anos, conforme apresentado na tabela 7:

TABELA 7. QUANTIDADE DE PACIENTES PARA OS ANOS DE 2016 A 2020:

	2016	2017	2018	2019	2020
Pacientes	48.008	52.827	57.647	62.467	67.301

Uma vez determinada a população elegível o demandante fez uma estimativa de quantos pacientes seguiriam cada um dos tratamentos considerando que a parcela de pacientes com adalimumabe, etanercepte, infliximabe, certolizumabe pegol e golimumabe manterá uma taxa de evolução constante (projeção linear), igual a taxa de evolução de dezembro de 2013 à dezembro de 2015. A tabela abaixo apresenta a parcela de pacientes em cada tratamento para os anos de 2016 a 2020.

TABELA 8. PROJEÇÃO DA PARCELA DE PACIENTES EM CADA TRATAMENTO NUM CENÁRIO SEM A INCORPORAÇÃO DO ABATACEPTE:

PACIENTES ATIVOS	2016	2017	2018	2019	2020
Adalimumabe	19.125	20.214	21.304	22.394	23.487
Etanercepte	16.790	18.130	19.470	20.810	22.153
Infliximabe	3.748	3.886	4.025	4.164	4.303
Golimumabe	6.827	8.668	10.508	12.349	14.195
Certolizumabe	1.518	1.929	2.340	2.751	3.163

Em seguida, foi desenhado o cenário de incorporação assumindo que a parcela de pacientes utilizando o abatacepte ano final do quinto ano sera de 15%, além disso foi



assumido que existiria uma redução de 10% na velocidade de evolução a cada ano em relação ao ano anterior. Estas informações estão presentes na tabela 9:

TABELA 9. PROJEÇÃO DA PARCELA DE PACIENTES EM CADA TRATAMENTO

Medicamento	2016	2017	2018	2019	2020
Adalimumabe	33,69%	31,93%	30,42%	29,12%	27,98%
Etanercepte	38,38%	35,60%	33,29%	31,33%	29,66%
Infliximabe	7,52%	6,84%	6,29%	5,83%	5,43%
Golimumabe	13,70%	15,27%	16,42%	17,28%	17,93%
Certolizumabe	3,05%	3,40%	3,66%	3,85%	3,99%
Abatacepte	3,66%	6,96%	9,93%	12,60%	15,00%

Os custos de tratamento utilizados pelo demandante foram obtidos da análise de custo-minimização considerando um ano de tratamento em manutenção com cada um dos medicamentos analisados de acordo com as doses prescritas em bula, apresentados na tabela abaixo:

TABELA 10. CUSTOS DE TRATAMENTO CONSIDERADOS

	Custo Anual de Tratamento (manutenção)
Adalimumabe 40mg	R\$ 20.178,34
Certolizumabe pegol 200mg	R\$ 12.130,56
Etanercepte 50mg	R\$ 18.599,36
Golimumabe 50mg	R\$ 15.982,80
Infliximabe 100mg	R\$ 19.721,94
Abatacepte SC 125mg	R\$ 15.194,92

A partir de todas estas informações o demandante calculou que com a incorporação do abatacepte subcutâneo para o tratamento após falha de MMCDs sintéticos o Ministério da Saúde gastaria R\$ 6,2 milhões a menos no primeiro ano e R\$ 95,4 milhões a menos ao final dos



próximos cinco anos, o que representaria uma redução de 1,7% dos gastos totais com os medicamentos considerados, conforme apresentado na tabela 11:

TABELA 11. RESULTADOS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO:

	2016 (R\$)	2017 (R\$)	2018 (R\$)	2019 (R\$)	2020 (R\$)	TOTAL (R\$)
Cenário Atual	899.629.872	983.680.843	1.067.731.815	1.151.782.786	1.236.064.034	5.338.889.351
Cenário Projetado	893.397.074	971.086.052	1.048.694.397	1.126.262.252	1.204.048.370	5.243.488.146
Impacto Incremental	- 6.232.797	- 12.594.791	- 19.037.418	- 25.520.534	- 32.015.665	- 95.401.205

Devido ao fato de terem sido feitas novas compras pelo Ministério da Saúde como mencionado na seção análise econômica os cálculos do impacto orçamentário do demandante foram refeitos utilizando os valores apresentados no quadro 8. Os resultados obtidos com os custos de tratamento atualizados estão presentes na tabela 12, representando um gasto menor de aproximadamente R\$4,5 milhões no primeiro ano e de R\$ 67,7 milhões ao longo do próximos 5 anos:

TABELA 12. RESULTADOS DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO COM OS CUSTOS ATUALIZADOS

	2016	2017	2018	2019	2020	TOTAL
Cenário Atual	R\$ 851.931.978	R\$ 932.183.458	R\$ 1.012.434.938	R\$ 1.092.686.418	R\$ 1.173.157.765	R\$ 5.062.394.557,79
Cenário Projetado	R\$ 847.446.314	R\$ 923.172.647	R\$ 998.886.564	R\$ 1.074.610.113	R\$ 1.150.578.041	R\$ 4.994.693.677,44
Impacto Incremental	-R\$ 4.485.665	-R\$ 9.010.811	-R\$ 13.548.374	-R\$ 18.076.306	-R\$ 22.579.724	-R\$ 67.700.880,35

5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda o uso de qualquer MMCD biológico (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, certolizumabe pegol, golimumabe, tocilizumabe e abatacepte) no caso de artrite reumatoide grave (DAS28 > 5.1),



em pacientes não respondedores a terapia intensiva com uma combinação de MMCDs sintéticos¹².

O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomenda o abatacepte na mesma linha de tratamento dos biológicos anti-TNF¹³.

A agência *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) do governo australiano recomenda o abatacepte em pacientes que não obtiveram resposta adequada a pelo menos 6 meses de terapia intensiva com MMCDs sintéticos, devendo incluir pelo menos 3 meses de tratamento contínuo com pelo menos 2 MMCDs³⁴.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O demandante solicitou a incorporação do abatacepte subcutâneo para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide moderada a grave, com resposta inadequada ou falha a pelo menos dois esquemas diferentes de MMCDs sintéticos e que apresentam persistência de artrite reumatoide após 3 a 6 meses de terapia, conforme descrito no PCDT.

Evidências de comparação direta e indireta mostram equivalência de eficácia e segurança do abatacepte em relação aos MMCDs biológicos anti-TNF já incorporados no SUS na linha de tratamento solicitada pelo demandante para a incorporação do abatacepte SC.

Com o preço proposto pelo demandante, a incorporação do abatacepte na mesma linha dos anti-TNF gerará economia em relação ao adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe.

7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC, presentes na 48ª reunião ordinária, realizada no dia 1 de setembro de 2016, decidiram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do abatacepte subcutâneo para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide moderada a grave, com resposta inadequada ou falha a pelo menos dois esquemas diferentes de Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD) sintéticos e que apresentam persistência de artrite reumatoide após 3 a 6 meses de terapia.

A Comissão recomendou, porém, que o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide do Ministério da Saúde seja atualizado e adequado no sentido do alinhamento de todos os MMCD biológicos em uma única etapa do tratamento posterior à



falha aos agentes MMCD sintéticos (primeira etapa). A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário.

A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável.

8. CONSULTA PÚBLICA

O tema “Abatacepte SC para tratamento da artrite reumatoide moderada a grave, após falha aos MMCDs sintéticos (1ª linha de biológicos)” foi colocado em consulta pública nº 27, realizada entre os dias 13/09/2016 e 03/10/2016.

Foram recebidas 18 contribuições de cunho técnico-científico e 120 contribuições de experiência ou opinião.

8.1 Contribuições técnico-científicas

De acordo com a análise inicial, das 18 contribuições técnico-científicas, 17 declararam ser totalmente contra a recomendação preliminar da Conitec e uma declarou ser totalmente a favor da recomendação. Dezesseis contribuições foram feitas por pessoas físicas, sendo 10 profissionais da saúde e 2 pacientes, e 2 contribuições foram feitas por pessoas jurídicas, sendo uma da empresa fabricante da tecnologia avaliada e outra de instituição de saúde.

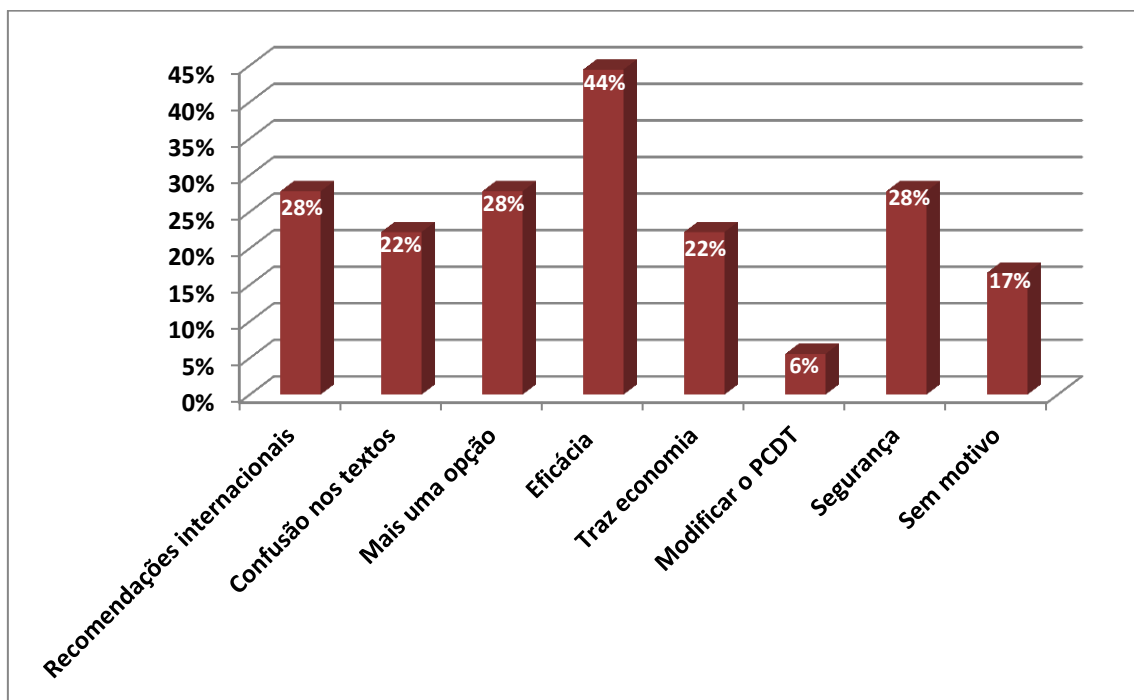
As 18 contribuições recebidas foram analisadas e agrupadas de acordo com seu teor, sendo que, em alguns casos, o mesmo participante abordou mais de um assunto na sua contribuição:

- 8 contribuições relataram que a eficácia do abatacepte já está comprovada nos estudos científicos e que é equivalente a dos anti-TNF;
- 5 relataram que a segurança do abatacepte é equivalente ou superior a dos anti-TNF. Os participantes que relataram superioridade da segurança do abatacepte em relação aos anti-TNF descreveram menor risco de infecções e ausência de descrição de casos de reativação de tuberculose com o uso do medicamento em questão;



- 5 declararam que a recomendação da CONITEC está em desacordo com as diretrizes nacionais e internacionais de tratamento da artrite reumatoide;
- 5 mencionaram que o abatacepte seria mais uma opção no tratamento da artrite reumatoide;
- 4 relataram haver confusão nos textos da CONITEC, visto que a CONITEC recomenda a não incorporação do abatacepte, apesar do medicamento apresentar equivalência de segurança e eficácia, quando comparado aos outros biológicos, e trazer economia para o SUS;
- 4 relataram que o uso do abatacepte geraria economia para o SUS;
- 3 contribuições não apresentaram motivo técnico;
- 1 mencionou que o PCDT deveria ser modificado antes da incorporação do abatacepte, caso fosse necessário.

FIGURA 2: DISTRIBUIÇÃO DOS MOTIVOS PARA POSIÇÃO CONTRÁRIA DE CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS (N=18)



Abaixo, está apresentado um exemplo de contribuição que representa os temas discutidos:



“De acordo com os itens 6 - Considerações Finais e 7 - Recomendações da CONITEC, há uma certa confusão nos textos, pois o item 6 mostra a equivalência do Abatacepte em relação aos outros anti-TNF no que se refere à eficácia e segurança bem como uma economia em relação aos outros anti-TNF's. Diante disso, não vejo motivo para NÃO INCORPORAÇÃO do ABATACEPTE SC como primeira linha de tratamento, visto que seria mais econômico para o SUS podendo mais pacientes serem tratados utilizando-se o mesmo recurso.”

8.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 120 contribuições feitas no formulário de experiência ou opinião, 118 foram feitas por pessoas físicas (100 profissionais de saúde, 12 pacientes, 4 interessados no tema e 2 familiares, amigos ou cuidadores de paciente) e 2 por pessoas jurídicas (1 sociedade médica e 1 grupo/associação/organização de pacientes). Duas contribuições foram excluídas por tratarem de outro tema. Portanto, foram analisadas 118 contribuições que, em sua maioria, se declararam de forma discordante da recomendação preliminar da Conitec: 107 discordaram totalmente, 10 discordaram parcialmente e somente 1 concordou totalmente.

Dos 118 participantes que contribuíram na consulta pública, 93 declararam ter tido experiência profissional, 2 declararam ter tido experiência pessoal e 23 declararam não ter tido experiência com o abatacepte.

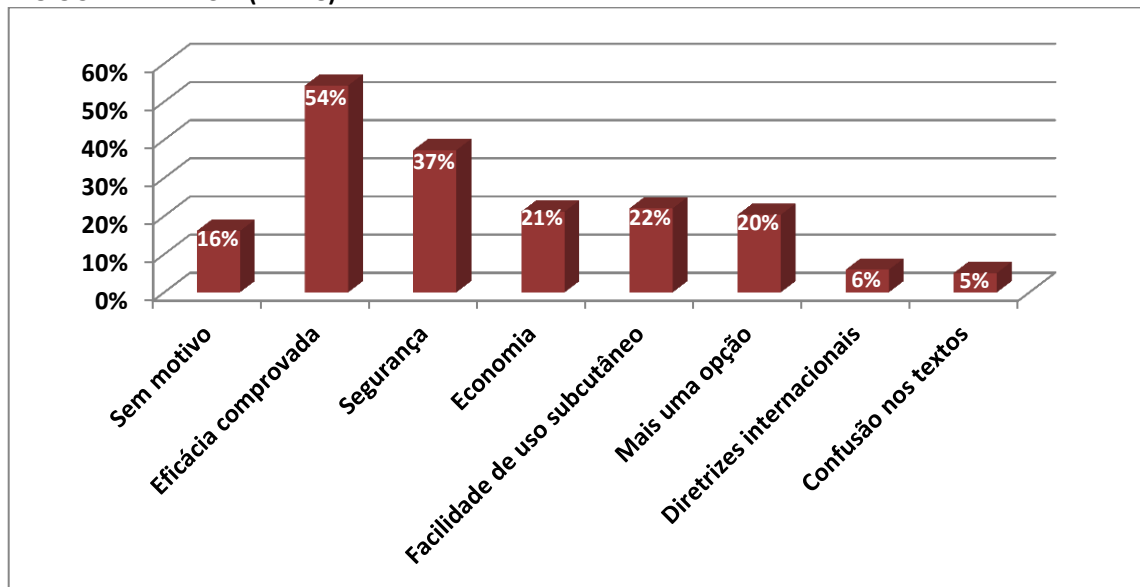
As 118 contribuições consideradas foram analisadas e agrupadas de acordo com seu teor, sendo que, em alguns casos, o mesmo participante abordou mais de um assunto na sua contribuição:

- 64 contribuições relataram que a eficácia do abatacepte já está comprovada nos estudos científicos;
- 44 relataram que a segurança do abatacepte é equivalente ou superior a dos anti-TNF. Os participantes que relataram superioridade da segurança do abatacepte em relação aos anti-TNF descreveram menor risco de infecção, inclusive tuberculose, com o uso do medicamento em questão;
- 26 relataram que a apresentação SC do abatacepte facilita o acesso ao medicamento e traz comodidade em seu uso;
- 25 relataram que o uso do abatacepte geraria economia para o SUS;



- 24 mencionaram que o abatacepte seria mais uma opção no no arsenal terapêutico da artrite reumatoide;
- 19 não apresentaram motivo técnico;
- 7 declararam que o abatacepte é recomendado em 1ª linha por diretrizes nacionais e internacionais;
- 6 relataram haver confusão nos textos da CONITEC, visto que a CONITEC recomenda a não incorporação do abatacepte, apesar do medicamento apresentar equivalência de segurança e eficácia, quando comparado aos outros biológicos, e trazer economia para o SUS.

FIGURA 3: DISTRIBUIÇÃO DOS MOTIVOS PARA POSIÇÃO CONTRÁRIA DE CONTRIBUIÇÕES DE OPINIÃO OU EXPERIÊNCIA (N=118)



Abaixo, estão apresentados exemplos de contribuições que representam os temas discutidos:

“A recomendação tira do profissional de saúde a decisão de escolher o melhor medicamento para o melhor paciente. Por exemplo, paciente com artrite em atividade mas que apresente alt pulmonar, o abatacepte seria a melhor opção e não o tnf, que poderia piora quadro pulmonar. Acho que deveria ser primeira linha, já que o médico tomaria essa decisão.”

“Como médico reumatologista há 22 anos, observo que alguns pacientes se beneficiam mais com o medicamento Abatacepte em vez dos medicamentos anti-tnf, atualmente os únicos



considerados de primeira linha. Se ao invés de tentarmos antes os anti-tnf começássemos o abatacepte, teríamos um melhor resultado final e remissão da doença.”

“A própria CONITEC reconhece que todos os medicamentos biológicos para a artrite reumatoide deveriam ser colocados numa mesma linha de tratamento e recomenda atualização do PCDT. Uma vez que o custo do abatacepte SC seria menor para o governo em relação aos medicamentos anti-TNF, não há sentido que a sociedade continue a pagar um preço muito maior apenas porque o PCDT não está atualizado, ainda mais considerando a atual situação econômica do país.”

8.3 Análise pela CONITEC

Os membros da CONITEC concordaram que todos os MMCDs biológicos recomendados no PCDT da Artrite Reumatoide, em linhas subsequentes ao tratamento com os MMCDs sintéticos, sejam eles anti-TNF ou com mecanismo de ação diferente de anti-TNF, devem ficar na mesma linha de tratamento, ficando a critério médico a sua escolha para tratamento dos pacientes.

Entretanto, como o abatacepte não é o único biológico que se encontra nessa situação de adequação de linha de tratamento, os membros da CONITEC recomendaram a adequação do PCDT de Artrite Reumatoide, de forma que todos os MMCDs biológicos fiquem na mesma linha de tratamento, após a falha com os MMCDs sintéticos. Por isso, decidiram que a recomendação de incorporação no momento permaneça negativa até a adequação do PCDT, quando o abatacepte, juntamente com os outros biológicos que estiverem na mesma situação, passarão para a primeira linha de tratamento com biológicos, ficando na mesma linha dos anti-TNF.

9. DELIBERAÇÃO FINAL

Aos 6 (seis) dias do mês de outubro de 2016, reuniu-se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC e os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do abatacepte para o tratamento de pacientes adultos com Artrite Reumatoide Moderada a Grave, migrando para a 1ª linha de tratamento com biológico. Os membros também recomendaram a adequação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide do Ministério da Saúde, para



alinhar os MMCD biológicos, após a falha da 1ª etapa do tratamento com agentes MMCD sintéticos.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 215/2016.

10. DECISÃO

PORTARIA Nº 38, DE 30 DE NOVEMBRO DE 2016

Torna pública a decisão de não incorporar o abatacepte para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide moderada a grave, migrando para a 1ª linha de tratamento com biológico, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide será adequado para alinhar os MMCD biológicos após a falha da 1ª etapa do tratamento com agentes MMCD sintéticos.

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 para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide moderada a grave, migrando para a 1ª linha de tratamento com biológico, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide será adequado para alinhar os MMCD biológicos após a falha da 1ª etapa do tratamento com agentes MMCD sintéticos.

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.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



11. REFERÊNCIAS

1. BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 996, de 30 de setembro de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt_ArtriteReumatoide_2015.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. Da Mota LM, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. Rev Bras Reumatol, v. 52, n. 2, p. 152-174, 2012.
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, v. 73, n. 3, p. 492-509, 2014.
11. Singh JA et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol, v. 68, n. 1, p. 1-26, 2016.
12. National Institute for Health and Care Excellence – NICE. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed (TA375). Technology appraisal guidance. Published: 26 January 2016. Disponível em: nice.org.uk/guidance/ta375.
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH. CDEC Final Recommendation. Abatacept (Orencia – Bristol-Myers Squibb). Indication: Rheumatoid Arthritis. Common Drug Review. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Orencia-RA_July-22-13_e.pdf.
14. Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs—a systematic review and network meta-analysis. Health Qual Life Outcomes, v. 12, n., p. 102, 2014.



15. Guyot P et al. Indirect treatment comparison of abatacept with methotrexate versus other biologic agents for active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy in the United Kingdom. *J Rheumatol*, v. 39, n. 6, p. 1198-1206, 2012.
16. Guyot P et al. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther*, v. 13, n. 6, p. R204, 2011.
17. Salliot C et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*, v. 70, n. 2, p. 266-271, 2011.
18. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis*, v. 68, n. 1, p. 25-32, 2009.
19. Singh JA et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *CMAJ*, v. 181, n. 11, p. 787-796, 2009.
20. Weinblatt ME et al. Head-to-Head Comparison of Subcutaneous Abatacept Versus Adalimumab for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013; 65(1):28-38.
21. 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.
22. 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.
23. ATTEST
24. Singh JA et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD007848. DOI: 10.1002/14651858.CD007848.pub2.
25. Singh JA et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD012183. DOI: 10.1002/14651858.CD012183.
26. Singh JA et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.
27. Stevenson et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2016; 20(35)
28. Turkstra E, Ng SK, Scuffham PA. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Current Medical Research and Opinion* 2011; 27(10): 1885-1897
29. Bergman GJ, Hochberg MC, Boers M, Wintfeld N, Kielhorn A, Jansen JP. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2010; 39(6): 425-441
30. Gartlehner G, Hansen R A, Jonas B L, Thieda P, Lohr K N. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *Journal of Rheumatology* 2006; 33(12): 2398-2408



31. Lopez-Olivo MA et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. JAMA 2012; 308(9): 898-908.
32. Centre for Reviews and Dissemination. Systematic Reviews: CRD's Guidance for Undertaking Systematic Reviews in Health Care. York: University of York; 2009.
33. Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration; 2011. URL: <http://handbook.cochrane.org/>
34. The Pharmaceutical Benefits Scheme – PBS. Abatacept. Australian Government. Department of Health. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/5605B-9621J>