

Golimumabe para o tratamento da
espondilite anquilosante

Nº 213
Maio/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	2
2.	A DOENÇA.....	4
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	4
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	5
3.	A TECNOLOGIA	7
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE.....	10
4.1.	EVIDÊNCIA CLÍNICA	11
4.2.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	24
4.3.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	30
5.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	41
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	42
8.	CONSULTA PÚBLICA	42
9.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	44
10.	DECISÃO	44
11.	REFERÊNCIAS	45



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Golimumabe (Simponi®)

Indicação: Espondilite anquilosante

Demandante: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Contexto: A espondilite anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crônica, que afeta principalmente o esqueleto axial. As manifestações da doença em atividade podem variar de quadro isolado de dor na coluna lombar/sacroilíaca contínua e significativa, até uma doença mais grave e sistêmica. A prevalência desta doença é encontrada na literatura de forma ampla, de 0,7 a 49 casos para cada 10.000 indivíduos. O tratamento medicamentoso inclui anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), glicocorticóides e as terapias modificadoras da doença (DMARDs). O golimumabe, um anti-TNF alfa com indicação de uso na EA, não se encontra na lista de medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da EA.

Pergunta: O uso de golimumabe é eficaz e seguro em pacientes com espondilite anquilosante ativa que apresentaram resposta inadequada a AINEs ou DMARDs quando comparado aos anti-TNF disponíveis atualmente no SUS (adalimumabe, etanercepte, infliximabe)?

Evidências científicas: Há dois ensaios clínicos randomizados e multicêntrico (o Brasil não foi envolvido no estudo), com total de 569 pacientes, os resultados mostraram eficácia do golimumabe em relação ao uso de placebo, que puderam ser combinados em uma meta-análise. A segurança foi estabelecida por estudos que acompanharam até 5 anos de uso contínuo. Além disso, a meta-análise de comparação indireta com outros biológicos não mostrou diferenças significativas entre os biológicos anti-TNF alfa já disponíveis no SUS.

Avaliação econômica: A análise de custo-minimização (apresentada pelo demandante) mostra que o golimumabe pode ser uma tecnologia mais econômica que o adalimumabe, etanercepte e infliximabe para o tratamento da EA para o SUS. No entanto, alguns números estimados na análise superestimaram os valores subsequentes do impacto orçamentário.

Experiência Internacional: Agências do Reino Unido, Austrália e Canadá recomendaram a incorporação do golimumabe como uma das alternativas de tratamento para a EA.

Discussão: As evidências apresentadas tem boa qualidade metodológica. No entanto, não há estudos de comparação direta (*head-to-head*) entre os biológicos. Desta forma, a análise dos estudos de meta-análise indireta, que não mostram diferença significativa entre os biológicos



analisados, devem ser interpretados com cautela quanto a sua imprecisão e consistência. Os números estimados na avaliação econômica parecem estar superestimados em relação à economia que a tecnologia pode trazer ao SUS. Mas, considerando os pressupostos adotados, é provável que a incorporação do golimumabe no tratamento da EA seja uma estratégia mais econômica para o SUS. O estudo econômico aponta para uma tecnologia mais econômica para o SUS, entre as alternativas já disponíveis para o tratamento da EA.

Decisão: Os membros da CONITEC presentes na 43ª reunião do plenário realizada nos dias 02 e 03/03/2016, apreciaram a proposta e decidiram por unanimidade pela recomendação preliminar favorável à incorporação.

Consulta pública: A matéria foi disponibilizada em consulta pública e houve 19 contribuições e todas apoiaram a decisão favorável como mais um recurso no tratamento da espondilite anquilosante. Também houve resposta do demandante para os pontos metodológicos da evidência científica levantados pelo relatório.

Deliberação final: O plenário deliberou por unanimidade recomendar a incorporação do golimumabe para o tratamento da espondilite anquilosante, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário.

Decisão: Incorporar o golimumabe para o tratamento da espondilite anquilosante, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Foi publicada a PORTARIA Nº 21, DE 24 DE MAIO DE 2016



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A espondilite ancilosa ou anquilosante (EA) é uma forma das espondiloartrites (grupo de doenças em que se encontram espondilite ancilosa, espondiloartropatias indiferenciadas (indivíduos que não desenvolvem a doença completamente), artrite reativa (associada a doenças infecciosas), artrite psoriásica (associada à Psoríase), artrites enteropáticas (associadas à doença de Crohn, retocolite ulcerativa, doença de Whipple, entre outras)(1).

A EA é caracterizada como uma doença inflamatória crônica, de causa desconhecida, que afeta principalmente o esqueleto axial, mas que pode envolver articulações periféricas. As manifestações da doença podem variar de quadro isolado de dor na coluna lombar ou sacroilíaca contínua e significativa, até uma doença mais grave e sistêmica, acometendo outras articulações periféricas, os olhos, coração, pulmões, medula espinhal e rins (1,2).

A doença tem início no adulto jovem, sendo mais comum a ocorrência do diagnóstico a partir dos 16 anos até a terceira década de vida. O diagnóstico se inicia pela manifestação clínica de dor lombar persistente e com história familiar. Radiografia e ressonância magnética ou a combinação das duas dão suporte ao diagnóstico, além de exames clínicos que evidenciam atividade inflamatória. O antígeno HLA-B27 é um dos marcadores de exames laboratoriais que está presente na maior parte dos pacientes (3).

A incidência e prevalência desta doença na população pode variar dependendo da etnia do grupo estudado e do critério diagnóstico. Dados de um estudo Finlandês estimaram que, no Reino Unido, a prevalência na população pode ser de 0,15% (Intervalo de Confiança de 95% - IC95%: 0,05 a 0,23%) e nos EUA, evidências sugerem, uma taxa de incidência de 7,3 casos para cada 100.000 indivíduos (4). No entanto, a prevalência desta doença é encontrada na literatura de forma ampla, de 0,7 a 49 casos para cada 10.000 indivíduos. Os números médios de casos estimados para cada 10.000 indivíduos na Europa, Ásia, América do Norte, América Latina e África são: 23,8; 16,7; 31,9; 10,2 e 7,4, respectivamente. Apesar da grande controvérsia em relação ao gênero, não há diferença no cuidado destes pacientes (1).



No Brasil, um estudo realizado entre 2006 e 2007, que envolveu 147 pacientes com EA encontrou predomínio de homens (84,4%), caucasianos (75,5%), com início ainda jovens (> 16 anos) eram 85% e HLA-B27 positivo em 78,2%. A história familiar foi observada em 14,3% dos pacientes. O sintoma inicial predominante foi a dor lombar inflamatória (61,9%) e a artrite periférica estava presente em 22,4% (5). Até o momento de elaboração deste relatório, não foram encontrados dados robustos no Brasil sobre a incidência e a prevalência desta doença.

O curso da doença é variável, mas a maioria dos pacientes têm a atividade da doença contínua com flutuações na gravidade dos sintomas conhecidos como surtos (*flares*). Como consequências, a EA pode levar à fusão espinhal, incapacidade e deformidades significativas. Cirurgias de substituição articular algumas vezes são necessárias. Estimativas do Reino Unido, mostram que Aproximadamente 1/3 dos pacientes pode se tornar incapaz de trabalhar e aproximadamente 15% relata algumas mudanças para sua vida profissional. A EA está associada com um risco aumentado de morte de pelo menos 1,5 (4).

2.2. Tratamento recomendado

Diversas diretrizes mostram que os tratamentos disponíveis atualmente visam a redução ou controle da inflamação ou alívio da dor do paciente e podem ser de forma medicamentosa ou não. O tratamento não medicamentoso é de extrema importância e pode ser realizado por meio de acupuntura, fisioterapia, exercícios físicos e terapia ocupacional (6–8). Os tratamentos medicamentosos incluem anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), terapias modificadoras da doença (DMARDs), glicocorticóides e agentes bloqueadores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF alfa) (6,9,10).

Os AINEs são indicados para o início do tratamento. Apesar de não haver superioridade de um AINE sobre outro, existe a necessidade de que haja mais uma opção terapêutica para o tratamento da EA, principalmente para aqueles pacientes com maior risco para eventos cardiovasculares e gastrintestinais. O naproxeno tem se revelado mais seguro com relação aos eventos cardiovasculares do que os outros AINEs utilizados para o tratamento da EA. Não há indicação para uso dos AINEs inibidores seletivos da ciclooxigenase (6,9,10).

No SUS, os pacientes que não responderam ao uso dos AINEs, glicocorticóides e terapias modificadoras da doença (DMARDs sintético – ex. sulfassalazina, metotrexato), uma nova classe de fármacos estaria indicada, especificamente, os anti-TNF alfa (medicamentos à



base de anticorpos monoclonais e proteínas de fusão celular - infliximabe, etanercepte e adalimumabe)(6,10). Veja o fluxograma de tratamento preconizado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de EA do Ministério da Saúde(10) na Figura 1 e Figura 2.

O golimumabe, também um anti-TNF alfa com indicação aprovada pela Anvisa na EA, não se encontra na lista de medicamentos do SUS (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME) para o tratamento da EA. Desta forma, este documento tem como objetivo avaliar a incorporação desta tecnologia ao SUS.

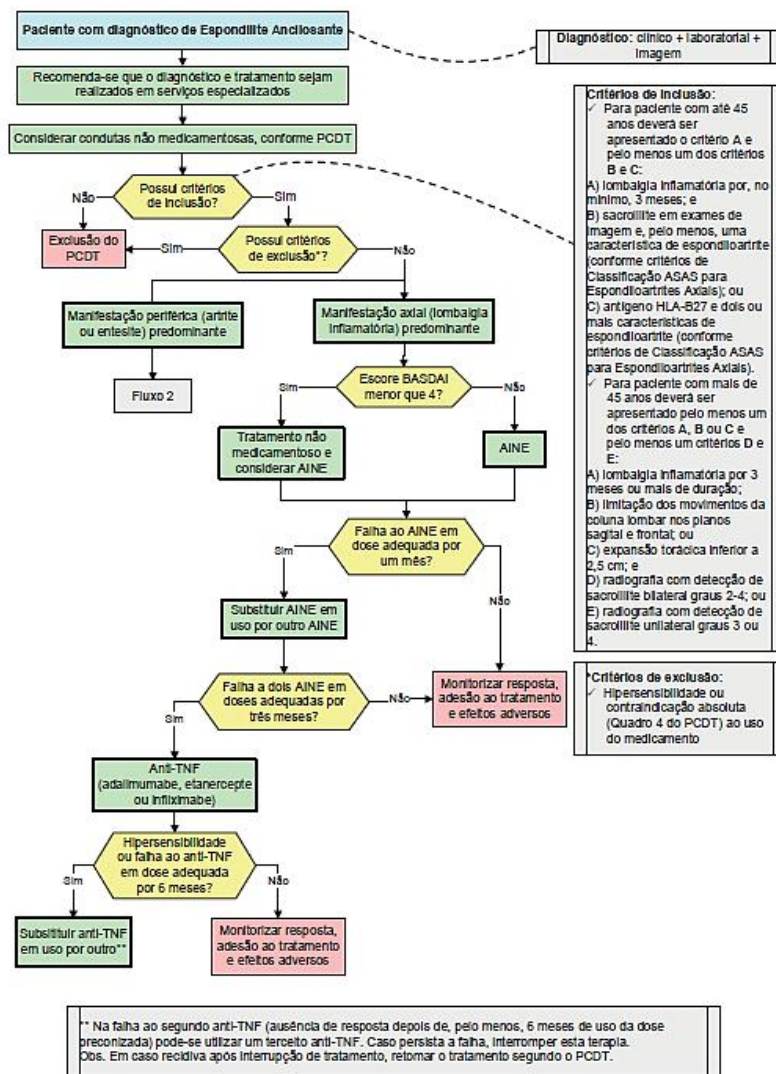


FIGURA 1. FLUXOGRAMA DO TRATAMENTO DA ESPONDILITE ANQUILOSANTE. FONTE: PCDT/MS(10)

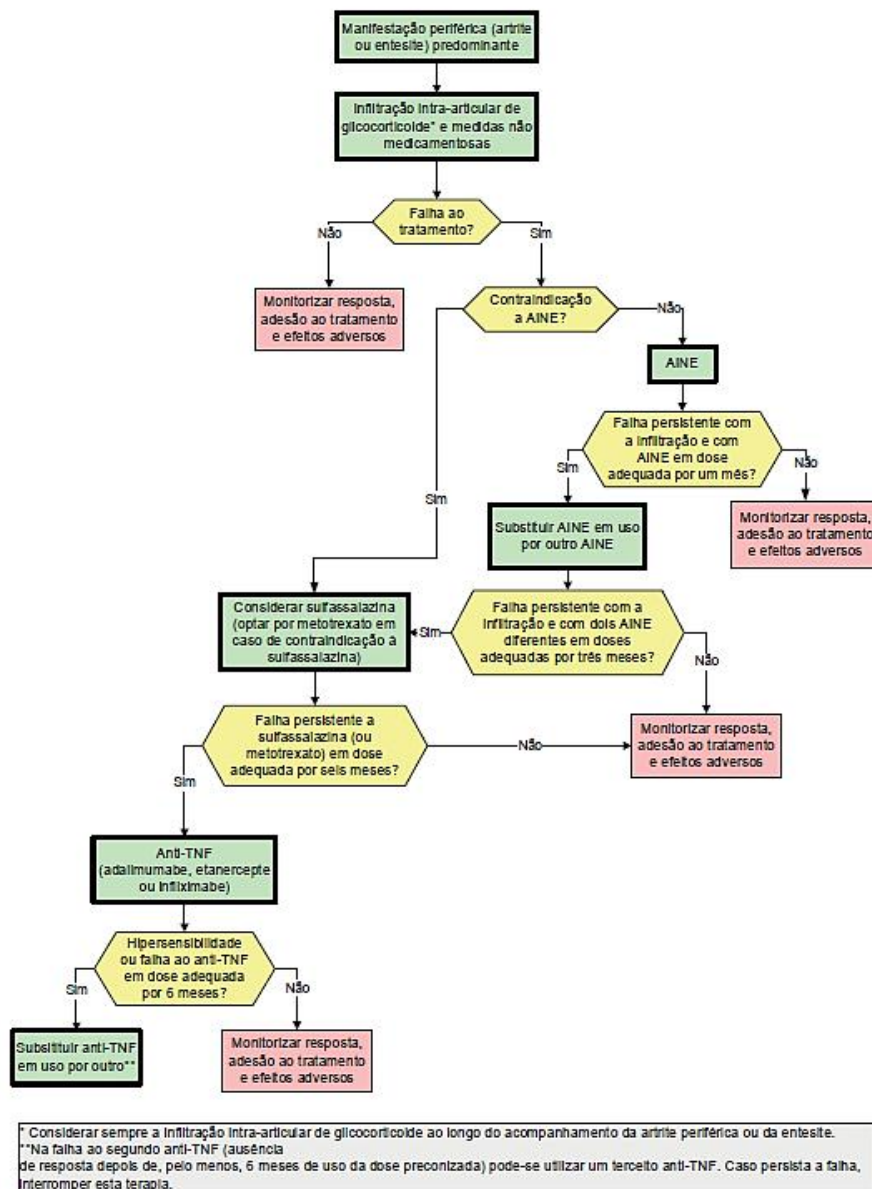


FIGURA 2. FLUXOGRAMA DO TRATAMENTO DA ESPONDILITE ANQUILOSANTE, MANIFESTAÇÕES PERIFÉRICAS. FONTE: PCDT/MS(10)

3. A TECNOLOGIA

O golimumabe é um anticorpo monoclonal IgG1k humano produzido a partir de uma linha celular de hibridoma murino com a tecnologia do DNA recombinante. Ele forma complexos de alta afinidade e estabilidade com formas bioativas solúveis e transmembranais do TNF- α , o que o impede de se ligar aos seus receptores, reduzindo a inflamação. O bloqueio



do TNF- α obtido com o uso do golimumabe pode também reduzir a capacidade do sistema imunológico de combater as infecções (11).

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Golimumabe

Nome comercial: Simponi®

Fabricante: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda

Indicação aprovada na Anvisa:

- Artrite reumatoide (AR):

Em combinação com metotrexato (MTX) no tratamento da AR ativa em pacientes adultos quando a resposta à terapia com medicamento antirreumático modificador da doença (DMARD), incluindo MTX, foi inadequada ou em pacientes adultos não tratados previamente com MTX (12).

- Artrite psoriásica (AP):

Isoladamente ou em combinação com MTX no tratamento da AP ativa em pacientes adultos quando a resposta à terapia prévia com DMARD foi inadequada (12).

- Espondilite anquilosante (EA):

No tratamento da EA ativa em pacientes adultos quando a resposta à terapia convencional foi inadequada (12).

Indicação proposta pelo demandante: tratamento da EA ativa em pacientes adultos quando a resposta à terapia convencional foi inadequada.

Posologia e Forma de Administração: Cada caneta aplicadora contém 50 mg de golimumabe em 0,5 mL de solução injetável, que deve ser utilizada uma vez ao mês por via subcutânea.

Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 0%)**
Solução injetável com 50 mg de golimumabe em 0,5 mL com caneta aplicadora	R\$ 1.331,90	R\$ 2.121,02

*Preço apresentado pelo demandante. ** PMVG 0% = Preço Fábrica (PF), sem alíquota do ICMS, com aplicação do Coeficiente de Adequação de Preço (CAP), aprovado pela CMED, com atualizado em 29/01/2016 .



Contraindicações: Hipersensibilidade ao golimumabe ou a qualquer dos excipientes.

Precauções: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos.

Eventos adversos relatados na bula:

Infecções graves

O tratamento com agentes bloqueadores de TNF, como o golimumabe, pode resultar na reativação do vírus da hepatite B em pacientes que portam esse vírus.

Câncer

- Em estudos clínicos, houve uma frequência maior de relatos de linfoma nos pacientes recebendo golimumabe do que a esperada na população em geral. As pessoas que receberam tratamento em longo prazo para artrite reumatoide, artrite psoriásica ou espondilite anquilosante, em especial aquelas com doença altamente ativa, podem estar mais propensas a desenvolver linfoma. Outros tipos de câncer além do linfoma também foram relatados em pacientes tratados com golimumabe ou outros bloqueadores de TNF. Em outro estudo em pacientes com asma persistente grave, ocorreram casos de câncer no grupo de pacientes tratados com golimumabe, mas não nos pacientes do grupo controle.

- Ocorreram casos de câncer, incluindo tipos de câncer incomuns, em crianças e adolescentes tratados com medicamentos bloqueadores de TNF, algumas vezes resultando em óbito. Para crianças e adultos tratados com medicamentos bloqueadores de TNF, a possibilidade de ter linfoma ou outros tipos de câncer pode aumentar.

- Alguns pacientes tratados com golimumabe desenvolveram certos tipos de câncer de pele, como melanoma. Em raras ocasiões, foi observado um tipo específico e raro de linfoma chamado linfoma hepatoesplênico de células T em pacientes fazendo uso de outros bloqueadores de TNF. A maioria desses pacientes eram homens adolescentes e jovens adultos. A morte é comum nesse tipo de câncer. Praticamente todos esses pacientes também receberam medicamentos conhecidos como azatioprina ou 6-mercaptopurina.

Experiência pós-comercialização:

As reações adversas ao golimumabe relatadas durante o período de pós-comercialização são:

- Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): reações cutâneas bolhosas.



- Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): melanoma, reações alérgicas graves (incluindo reação anafilática) e esfoliação da pele.
- Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): sarcoidose (pequenos nódulos inflamatórios).
- Reação de frequência desconhecida: carcinoma de células de Merkel (tipo raro de câncer de pele), linfoma hepatoesplênico de células T.

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do golimumabe para o tratamento de pacientes com EA refratários ao tratamento com AINEs ou DMARDs sintéticos, visando avaliar a sua incorporação no SUS.

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta estruturada (Tabela 1):

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

População	Pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa com resposta inadequada aos AINEs ou DMARDs sintéticos
Intervenção (tecnologia)	Golimumabe
Comparação	Adalimumabe, infliximabe e etanercepte
Desfechos (Outcomes)	Eficácia: Atividade da doença (critérios ASAS, BASDAI, BASMI e BASFI) e qualidade de vida e distúrbio de sono Segurança: descontinuação e efeitos adversos
Tipo de estudo	Meta-análise, Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR)

Nota: ASAS = Assessment of SpondyloArthritis International Working Group; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASMI = Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index.

Pergunta: O uso de golimumabe é eficaz e seguro em pacientes com espondilite anquilosante ativa que apresentaram resposta inadequada a AINEs ou DMARDs sintéticos quando



comparado aos anti-TNF disponíveis atualmente no SUS (adalimumabe, etanercepte, infliximabe)?

4.1. Evidência Clínica

– **Estudo GO-RAISE - Inman e col., 2008(13):**

A eficácia e a segurança da utilização do golimumabe no tratamento da EA foram avaliadas em um estudo de fase III, randomizado, multicêntrico (participaram deste estudo 57 centros de pesquisa dos EUA, Canadá, Europa e Ásia), duplo-cego e controlado por placebo que utilizou duas doses distintas de golimumabe (50 mg e 100 mg) para o tratamento de pacientes adultos com EA. Participaram do estudo pacientes diagnosticados com EA de acordo o critério modificado de Nova York, com os seguintes critérios de inclusão: pelo menos 3 meses de duração da doença antes da primeira administração do agente em estudo e resposta inadequada (BASDAI \geq 4; escore de avaliação de dor da coluna \geq 4 de acordo com a EVA) ao tratamento de AINEs ou a DMARDs.

Ao todo, 356 pacientes foram randomizados para receberem tratamento a cada 4 semanas em três grupos (1.8:1.8:1): grupo 50 mg, grupo 100 mg e grupo placebo. Dessa forma, 138 pacientes receberam 50 mg de golimumabe, 140 pacientes receberam 100 mg de golimumabe e 78 pacientes receberam placebo.

O desfecho primário consistiu na proporção de pacientes que atingiram ao menos 20% de melhora na avaliação pelos critérios ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis International Working Group*, neste caso, ASAS20) na semana 14. Os desfechos secundários incluíram 40% de melhora do ASAS (ASAS40), remissão parcial do ASAS e 20% de melhora em 5 dos 6 domínios do ASAS (ASAS 5/6). Foram avaliadas a capacidade física através do BASFI, a extensão de movimento através do BASMI e a medida de expansão do tórax. A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) foi mensurada conforme o Questionário Resumido de Saúde (SF-36) e o distúrbio do sono através do Questionário de Avaliação de Sono de Jenkins (JSEQ).

Na semana 16, os pacientes que não apresentaram melhora de pelo menos 20% da dor da coluna ou da rigidez matinal em relação ao valor inicial entraram em um grupo de saída precoce (*Early escape*), ou seja, os pacientes que estavam no grupo placebo passaram a receber 50 mg de golimumabe e os pacientes que estavam recebendo 50 mg de golimumabe



passaram a receber 100 mg, mas os pacientes que estavam recebendo 100 mg de golimumabe permaneceram com o mesmo tratamento.

Resultados:

As características demográficas e da doença foram bem equilibradas entre os grupos, com exceção de duração da doença, que foi menor nos grupos que receberam golimumabe (em média 2 anos de diferença).

O desfecho primário, ASAS20, foi alcançado em 59,4% no grupo que recebeu 50 mg de golimumabe, comparado com 21,8% no grupo placebo ($P < 0,001$), na semana 14 (**Erro! Fonte e referência não encontrada.**). O RR desse desfecho foi de 2,7 (IC95%: 1,7 a 4,2), ARA= 37,6% [IC95% 25 a 49] e o NNT foi de 3 (IC95%: 2 a 4).

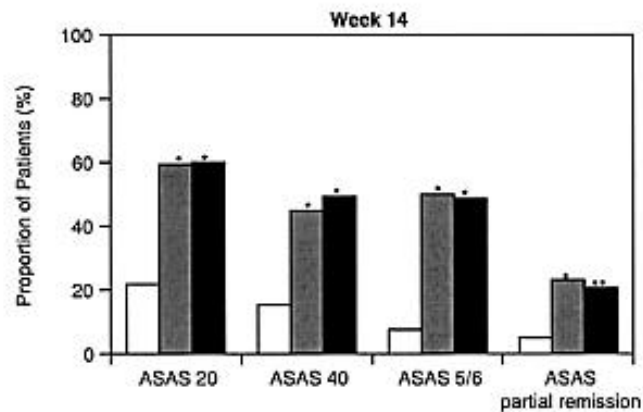


FIGURA 3. PROPORÇÃO DE PACIENTES QUE ATINGIRAM MELHORA NO ASAS20, ASAS40, ASAS5/6 E REMISSÃO PARCIAL DO ASAS NAS SEMANA 14 (GRUPO PLACEBO=BRANCO, GRUPO 50MG DE GOLIMUMABE=CINZA E GRUPO 100MG=GOLIMUMABE)(13).

Os desfechos secundários podem ser vistos nos gráficos apresentados na **Erro! Fonte e referência não encontrada.** e na Figura 4. Os escores médios BASDAI e BASFI foram menores nos grupos golimumabe até à semana 24 em comparação com os escores no grupo placebo. Além disso, 43,5%, 54,3%, e 15,4% dos pacientes do grupo 50 mg, 100 mg e placebo, respectivamente, atingiram melhora de 40% no ASAS (ASAS40) na semana 24. As proporções de pacientes que atingiram uma resposta ASAS20, ASAS40, ASAS 5/6, ou remissão parcial na semana 24 foram semelhantes aos na semana 14. No entanto, nos resultados apresentados na Figura 4, após a semana 16, os dados estão contaminados pela saída precoce (quem não obtinha resposta, recebia adição de 50mg de golimumabe). Desta forma, parte do grupo placebo recebeu o tratamento ativo, e parte do grupo 50mg recebeu 100mg de golimumabe, a partir da 16ª semana. Ao todo, 41 pacientes tiveram a saída precoce na semana 16, passando



de placebo para uso do golimumabe na dose de 50 mg. Destes, 50% apresentaram uma resposta ASAS20 na semana 24. Além disso, houve também 25 pacientes em uso de golimumabe na saída precoce na semana 16 passando de golimumabe em uma dose de 50 mg para uma dose de 100 mg de golimumabe, tendo 16,0% apresentado uma resposta ASAS20 na semana 24.

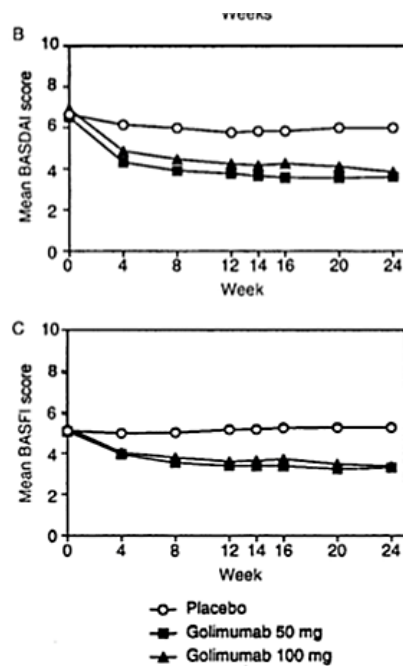


FIGURA 4. RESULTADOS DOS DESFECHOS BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY INDEX (BASDAI) E BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS FUNCTIONAL INDEX (BASFI), VALORES DA MÉDIA DOS ESCORES(13).

As alterações nas médias, a partir da linha de base, no escore Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) nas semanas 14 e 24 foram semelhantes entre os grupos de tratamento. No entanto, 3 das 5 avaliações que compõem o BASMI (flexão lombar, flexão lateral lombar, e à distância intermaleolar) melhoraram nas semanas 14 e 24 nos grupos tratados com golimumabe.

No SF-36, resultados dos componentes físico e pontuações SMSQ melhoraram significativamente desde o início até semanas 14 e 24 em todos os grupos com golimumabe em comparação com o grupo placebo.

Eventos Adversos: Até a semana 16, antes dos pacientes entrarem na saída precoce, 77,3% daqueles nos grupos golimumabe e 74,0% no grupo do placebo tiveram pelo menos 1 evento adverso, com proporções semelhantes no grupo 50 mg (79,0%) e no grupo 100 mg (75,7%). Ainda, 3,6% (5 pacientes) no grupo de 50 mg, 5,0% (7 pacientes) no grupo de 100 mg,



e 5,2% (4 pacientes) no grupo de placebo tiveram algum evento adverso grave. Considerando o período de 24 semanas, a proporção de pacientes que tiveram pelo menos um evento adverso grave foi de 3,6% no grupo golimumabe 50 mg, 6,4% no grupo golimumabe 100 mg e 6,5% no grupo do placebo (Tabela 2).

TABELA 2. RESUMO DOS EVENTOS ADVERSOS ATÉ A SEMANA 24(13)

	Placebo (n=77)	Placebo → golimumabe (n=41)	Golimumabe				Todos golimumabe (n=319)
			50 mg (n=138)	50 mg → 100 mg (n=25)	100 mg (n=140)	Combinado	
Qualquer evento adverso sério	5 (6,5)	0 (0,0)	5 (3,6)	1 (4,0)	9 (6,4)	15 (5,4)	15 (4,7)
Descontinuaram o agente em estudo devido a evento adverso	1 (1,3)	0 (0,0)	4 (2,9)	0 (0,0)	4 (2,9)	8 (2,9)	8 (2,5)
Reação no local de aplicação	2 (2,6)	0 (0,0)	12 (8,7)	3 (12,0)	9 (6,4)	23 (8,3)	23 (7,2)
Qualquer infecção	28 (36,4)	9 (22,0)	64 (46,4)	5 (20,0)	68 (48,6)	135 (48,6)	144 (45,1)
Qualquer infecção séria	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	2 (0,7)	2 (0,6)
Qualquer malignidade	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,3)
<i>Evento adverso ocorrendo em ≥ 5% dos pacientes do grupo combinado de golimumabe</i>							
Nasofaringite	9 (11,7)	2 (4,9)	18 (13,0)	1 (4,0)	21 (15,0)	40 (14,4)	42 (13,2)
Infecção do trato respiratório superior	6 (7,8)	2 (4,9)	19 (13,8)	2 (8,0)	16 (11,4)	37 (13,3)	39 (12,2)
Fadiga	5 (6,5)	1 (2,4)	14 (10,1)	0 (0,0)	20 (14,3)	34 (12,2)	35 (11,0)
Artralgia	8 (10,4)	0 (0,0)	13 (9,4)	1 (4,0)	10 (7,1)	23 (8,3)	23 (7,2)
Cefaleia	2 (2,6)	0 (0,0)	11 (8,0)	0 (0,0)	11 (7,9)	22 (7,9)	22 (6,9)
Aumento do nível de ALT	2 (2,6)	0 (0,0)	6 (4,3)	0 (0,0)	13 (9,3)	19 (6,8)	19 (6,0)
Tosse	5 (6,5)	1 (2,4)	13 (9,4)	0 (0,0)	5 (3,6)	18 (6,5)	19 (6,0)
Diarreia	3 (3,9)	0 (0,0)	11 (8,0)	2 (8,0)	6 (4,3)	18 (6,5)	18 (5,6)
Náusea	4 (5,2)	0 (0,0)	8 (5,8)	0 (0,0)	10 (7,1)	18 (6,5)	18 (5,6)
Nível aumentado de AST	1 (1,3)	1 (2,4)	5 (3,6)	0 (0,0)	11 (7,9)	16 (5,8)	17 (5,3)
Eritema no local de injeção	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (3,6)	3 (12,0)	8 (5,7)	15 (5,4)	15 (4,7)
Dor faringolaríngea	4 (5,2)	1 (2,4)	10 (7,2)	2 (8,0)	4 (2,9)	15 (5,4)	16 (5,0)
Anticorpos contra golimumabe	NA	0 (0,0)	5 (4,6)	3 (12,5)	3 (2,2)	11 (4,1)	11 (3,5)

* Exceto quando especificado o contrário, valores são número (%) de pacientes. DMARDs, fármacos antirreumáticos modificadores do curso da doença; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; NA, não aplicável.

Limitações:

A população do ECR é a mesma que o demandante tem como alvo para a incorporação do golimumabe 50mg, seguindo as diretrizes de tratamento do PCDT do Ministério da Saúde vigente. O processo de randomização foi descrito de forma adequada, garantindo o sigilo dos grupos dos pacientes e dos pesquisadores. A alocação foi sigilosa para todos os pacientes até a semana 16 do estudo, pois seu desenho previa uma saída precoce para os pacientes sem resposta (melhora de 20% no ASAS), recebendo dose adicional de 50mg de golimumabe (menos o grupo que já recebia dose de 100mg). O grupo que recebia 100 mg de golimumabe não foi considerado neste relatório. Assim, todos os resultados do grupo placebo mostrados após a semana 16 estão contaminados com pacientes que receberam o golimumabe. Desta



forma, compromete-se a interpretação dos resultados do estudo nos seguimentos em que esse cross-over estava presente. Os dados perdidos foram imputados pelo método da última observação e a análise dos resultados foi realizada pelo método de intenção de tratar (Intention to treat - ITT). O estudo foi patrocinado pelo fabricante do golimumabe, que declarou que a análise dos dados foram realizadas de forma independente pelos autores (que receberam bolsas pelo estudo), mas que o manuscrito passou por aprovação da empresa Schering-Plough Research Institute.

Estudo Bao e col., 2014(14):

Bao e colaboradores realizaram um estudo de fase III, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo, e randomizaram 213 pacientes para receber placebo (n=105) ou golimumabe na dose de 50 mg (n=108) para avaliar a eficácia e a segurança do tratamento com golimumabe em pacientes chineses com EA. Os pacientes elegíveis eram maiores de 18 anos, com duração da doença ≥ 3 meses, conforme definido pelo critério de *New York* modificado, escore BASDAI ≥ 4 e escore de avaliação de dor da coluna na EVA ≥ 4 . Na semana 16, os pacientes do grupo placebo que obtiveram resposta $< 20\%$ sobre a linha de base em relação a dor lombar e a rigidez matinal começaram a receber 50 mg de golimumabe (58,1%, 61 pacientes), mantendo-se o sigilo da alocação dos tratamentos. Na semana 24, todos os pacientes que ainda estavam recebendo placebo começaram a receber 50 mg de golimumabe. O desfecho primário avaliado foi a proporção de pacientes que alcançaram resposta de pelo menos 20% no critério da sociedade internacional de avaliação de espondiloartrite (ASAS20) na semana 14. Diversas outras medidas de avaliação foram realizadas também: BASFI, BASDAI, BASMI, ASAS40, ASAS5/6, remissão parcial do ASAS, SF-36, e o questionário Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire (JSEQ).

Uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo golimumabe alcançou uma resposta ASAS20 em comparação ao grupo placebo na semana 14 (49,1% vs. 24,8%, RR 1,98 [IC95% 1,3 a 2,93], NNT= 4 [IC95% 3 a 8], $p < 0,001$).

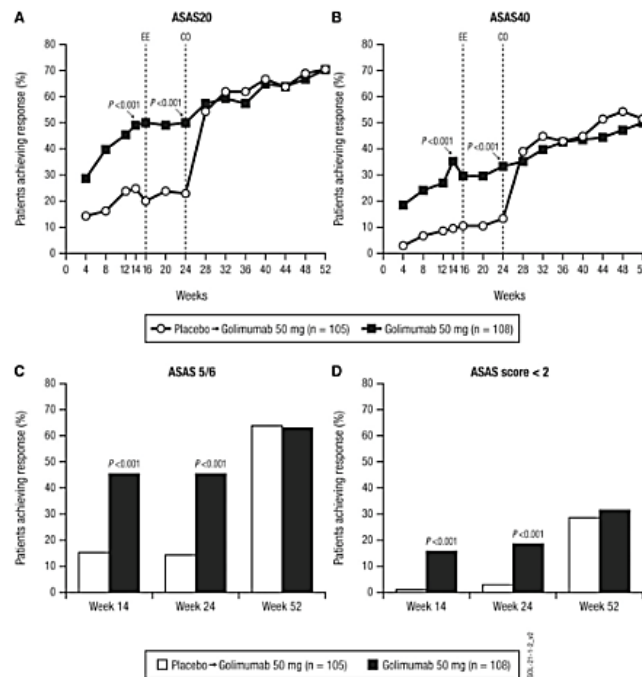


FIGURA 5. PROPORÇÃO DE PACIENTES QUE ALCANÇARAM RESPOSTA NO ASAS ATÉ A SEMANA 52. RESPOSTAS INCLUEM (A) PELO MENOS 20% DE MELHORA (ASAS20), (B) PELO MENOS 40% DE MELHORA (ASAS40) E (C) PELO MENOS 20% DE MELHORA EM 5 DOS 6 DOMÍNIOS ASAS (ASAS5/6), ASSIM COMO (D) UM ESCORE < 2 NO ASAS. ASAS: ASSESSMENT OF SPONDYLOARTHRITIS INTERNATIONAL SOCIETY – AVALIAÇÃO DA SOCIEDADE INTERNACIONAL DE ESPONDILOARTRITES; EE: ESCAPE PRECOCE; CO: CROSSOVER(14).

Na semana 14, diferenças significativas para a resposta BASFI foram observadas no grupo golimumabe comparado com o placebo, quando comparados com a linha de base, $-1,26 \pm 2,57$ vs. $0,11 \pm 2,0$, $p < 0,001$ e também para a resposta BASMI $-0,42 \pm 0,91$ vs. $-0,19 \pm 0,72$, $p = 0,021$. Uma proporção significativa de pacientes no grupo golimumabe alcançou uma baixa atividade da doença (escore ASAS < 2 em cada um dos domínios ASAS) em comparação ao grupo placebo [15,7% (17/108 vs. 1,0% (1/105), RR 16,5 [IC95% 2,1 a 127], NNT: 7 [IC95% 5 a 13], $P < 0,001$]. Com relação às respostas alcançadas pelos pacientes tratados com golimumabe no BASDAI20, 50 e 70, houve melhora significativa em comparação ao placebo ($p < 0,001$), bem como nas respostas do BASDAI90 ($p = 0,015$).

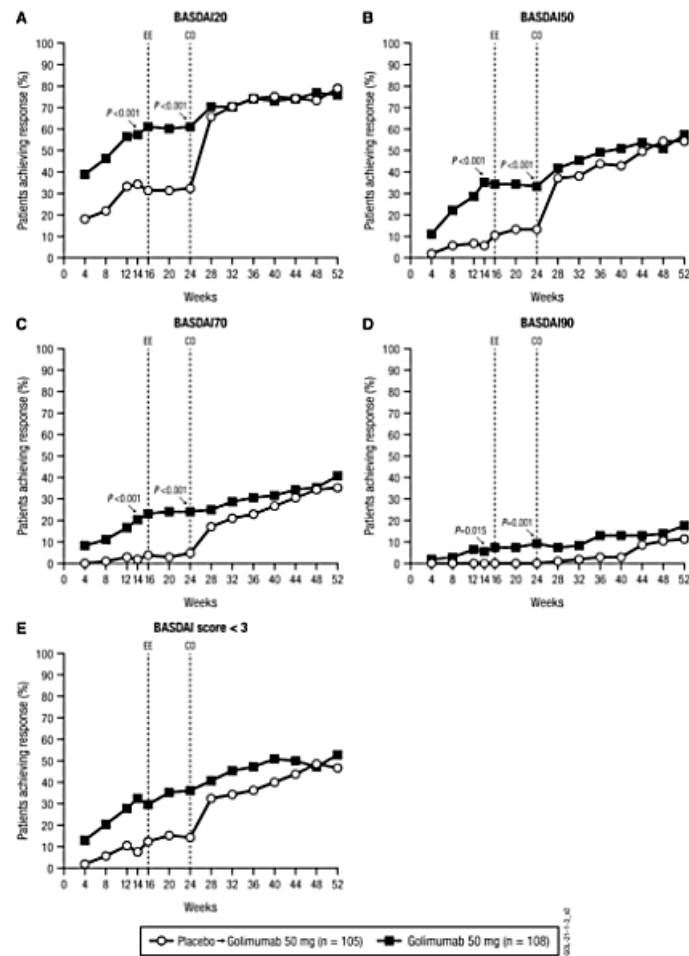


FIGURA 6. PROPORÇÃO DE PACIENTES QUE ALCANÇARAM UMA RESPOSTA BASDAI DURANTE AS 52 SEMANAS. RESPOSTAS INCLUEM MELHORAS DE (A) PELO MENOS 20% (BASDAI20), (B) PELO MENOS 50% (BASDAI50), (C) PELO MENOS 70% (BASDAI70) E (D) PELO MENOS 90% (BASDAI90), ASSIM COMO (E) UM ESCORE NO BASDAI < 3. EE: ESCAPE PRECOCE; CO: CROSSOVER(14).

Com relação às análises de segurança, proporções similares de pacientes tratados com golimumabe e pacientes tratados com placebo (31,4% vs. 30,6%, respectivamente) tiveram eventos adversos durante as 16 semanas. Na semana 24, a proporção de pacientes com eventos adversos foi de 34,3% no grupo placebo e 32,0% no grupo golimumabe. Já na semana 56, 41,2% dos pacientes no grupo golimumabe reportaram um evento adverso. Os eventos adversos mais comuns foram infecções do trato respiratório e elevação de transaminases hepáticas.

TABELA 3. RESUMO DOS EVENTOS ADVERSOS DURANTE AS SEMANAS 24 E 56 ENTRE OS PACIENTES TRATADOS(14).



	Semana 24				Semana 56
	Placebo	Golimumabe			Todos golimumabe 50 mg
		Placebo → golimumabe 50 mg	Golimumabe 50 mg	Todos golimumabe 50 mg	
Pacientes tratados, n	105	61	108	169	211
Média da duração do seguimento, semanas	19,1	8,0	23,5	17,9	45,6
Média de exposição, número de administrações	4,7	2,0	5,9	4,5	10,3
Pacientes com ≥ 1 evento adverso, n (%)	36 (34,3)	12 (19,7)	42 (38,9)	54 (32,0)	87 (41,2)
Eventos adversos comuns, n (%)	(≥ 2% de todos os pacientes tratados com golimumabe)				(≥ 3% dos pacientes)
Infeção do trato respiratório superior	18 (17,1)	2 (3,3)	18 (16,7)	20 (11,8)	35 (16,6)
Aumento de transaminases	1 (1,0)	3 (4,9)	4 (3,7)	7 (4,1)	10 (4,7)
Aumento de ALT	4 (3,8)	1 (1,6)	5 (4,6)	6 (3,6)	11 (5,2)
TFH anormal	5 (4,8)	2 (3,3)	4 (3,7)	6 (3,6)	13 (6,2)
Aumento de AST	1 (1,1)	2 (3,3)	3 (2,8)	5 (3,0)	-
Aumento de enzima hepática	1 (1,0)	2 (3,3)	2 (1,9)	4 (2,4)	-
Injeções com reações no local da injeção, n (%)	0/498 (0,0)	0/121 (0,0)	1/632 (0,2)	1/753 (0,1)	3/2183 (0,1)
Pacientes com ≥ 1 reação no local da injeção, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,6)	3 (1,4)

ALT: alanina aminotransferase; TFH: teste de função hepática; AST: aspartato aminotransferase.

Limitações:

A população do ECR é exclusivamente de asiáticos, no entanto, as características clínicas são as mesmas que o demandante tem como alvo para a incorporação do golimumabe 50mg no Brasil. O estudo foi descrito como randomizado, mas não há descrição do processo de alocação e dos cuidados que foram realizados para a manutenção do sigilo, inserindo incerteza quanto a validade da randomização. Além disso, não há citação sobre o sigilo de alocação para os avaliadores, sendo que os desfechos avaliados tem alto grau de subjetividade, podendo trazer viés aos os resultados do estudo. Neste estudo, também houve a saída precoce, caso os pacientes não apresentassem melhora até a semana 16 do estudo, recebendo uma dose adicional de 50mg de golimumabe. Desta forma, os resultados do grupo placebo mostrados após a semana 16 estão contaminados com pacientes que receberam o golimumabe, comprometendo a interpretação dos resultados do estudo nos seguimentos em que esse cross-over estava presente. Apesar da análise ter ocorrido por intenção de tratamento (ITT),



não há descrição da quantidade de perdas de forma explícita e como estes dados perdidos foram metodologicamente tratados.

Estudo Migliore e col, 2015(15)

Como não há estudo “*head-to-head*” entre os biológicos anti-TNF de administração subcutânea (etanercepte, adalimumabe, certolizumabe pegol e golimumabe), Migliore e col. realizaram um estudo de meta-análise de comparação indireta de ensaios clínicos randomizados, que tinham como controle um grupo placebo, para analisar a eficácia e a segurança entre os referidos medicamentos. Abaixo (

Tabela 4), podemos verificar a avaliação da qualidade do estudo pelo AMSTAR (*a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*)

TABELA 4. ANÁLISE CRÍTICA DA REVISÃO “INDIRECT COMPARISON BETWEEN SUBCUTANEOUS BIOLOGIC AGENTS IN ANKYLOSING SPONDYLITIS”

A questão da pesquisa e critérios de inclusão dos estudos foram definidos <i>a priori</i>?	Sim
Houve avaliação independente de pelo menos dois avaliadores para seleção dos estudos e extração dos dados?	Não foi informado
Foi realizada busca abrangente da literatura?	Parcialmente, apenas Medline e Embase
O tipo de publicação (ex. literatura cinzenta) foi utilizado como critério de inclusão?	Não foi informado
A lista de estudos incluídos e excluídos foi disponibilizada?	Apenas incluídos
Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?	Sim
A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	Não foi informado
Os estudos incluídos foram adequadamente utilizados na formulação das conclusões?	Sim
Os métodos usados para combinar os achados dos estudos são apropriados?	Sim
A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?	Não
O conflito de interesse foi declarado?	Sim

Cinco ensaios clínicos randomizados foram incluídos, sendo GO-RAISE de Inman e col. (2008) o estudo sobre o golimumabe. Os resultados demonstraram que todos os agentes anti-TNF subcutâneos são mais eficazes na indução de uma resposta ASAS20 do que o uso de placebo. Além disso, o golimumabe foi o agente anti-TNF alfa com a maior probabilidade (41,28%) de ser o melhor tratamento na indução de resposta ASAS20 em 12 semanas em comparação ao adalimumabe (29,91%) e etanercepte (28,74%). Comparações entre os quatro agentes anti-TNF incluídos no estudo mostraram uma diferença significativa na indução de



resposta ASAS20 quando comparados etanercepte, adalimumabe e golimumabe *versus* certolizumabe pegol, cuja resposta foi inferior. A

Tabela 5 mostra o *Odds Ratio* das comparações indiretas obtidas no estudo.

TABELA 5. *ODDS RATIO* DA COMPARAÇÃO INDIRETA ENTRE OS TRATAMENTOS BIOLÓGICOS E PLACEBO NA ESPONDILITE ANCILOSANTE.

Comparação	Média	Desvio-padrão	Mediana	2,5% CrI	97,5% CrI
ETN vs. adalimumabe	1,29	0,8	0,36	0,58	2,53
ETN vs. golimumabe	1,42	0,97	0,34	0,44	2,5
ETN vs. certolizumabe	0,52*	0,31	0,14	0,27	1,11
ETN vs. placebo	0,23*	0,12	0,07	0,15	0,39
Adalimumabe vs. golimumabe	1,2	0,61	0,43	0,35	2,15
Adalimumabe vs. certolizumabe	0,44*	0,18	0,18	0,2	0,98
Adalimumabe vs. placebo	0,19*	0,05	0,1	0,11	0,35
Golimumabe vs. certolizumabe	0,42*	0,21	0,15	0,21	1,28
Golimumabe vs. placebo	0,18*	0,07	0,08	0,11	0,48
Certolizumabe vs. placebo	0,47*	0,13	0,26	0,26	0,77

CrI: intervalo de credibilidade.

* Indica diferença estatisticamente significativa observada na comparação.

FONTE: ADAPTADO DE MIGLIORE ET AL, 2015

Limitações:

A estudo foi bem conduzido metodologicamente, estratégia de busca refinada e metodologia de comparação indireta dentro das boas práticas para este tipo de estudo. No entanto, não houve avaliação independente, o que pode tornar a seleção dos artigos incluídos e excluídos comprometida. Além disso, não foi avaliado o viés de publicação. Neste sentido a leitura do tamanho do efeito dos resultados obtidos, principalmente na comparação entre os tratamentos ativos deve ser interpretada com precaução.

Estudo Maxwell e col, 2015(16)

O estudo de Maxwell e col. é uma revisão sistemática com meta-análise de comparação direta (*versus* grupo placebo) e de comparação indireta (comparação entre os



biológicos). Segundo os critérios do AMSTAR para avaliação da qualidade deste desenho de pesquisa, o estudo de Maxwell e col. cumpriu toda lista de recomendação da AMSTAR.

TABELA 6. ANÁLISE CRÍTICA DA REVISÃO“TNF-ALPHA INHIBITORS FOR ANKYLOSING SPONDYLITIS”.

A questão da pesquisa e critérios de inclusão dos estudos foram definidos <i>a priori</i>?	Sim
Houve avaliação independente de pelo menos dois avaliadores para seleção dos estudos e extração dos dados?	Sim
Foi realizada busca abrangente da literatura?	Sim
O tipo de publicação (ex. literatura cinzenta) foi utilizado como critério de inclusão?	Sim
A lista de estudos incluídos e excluídos foi disponibilizada?	Sim
Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?	Sim
A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	Sim
Os estudos incluídos foram adequadamente utilizados na formulação das conclusões?	Sim
Os métodos usados para combinar os achados dos estudos são apropriados?	Sim
A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?	Sim
O conflito de interesse foi declarado?	Sim

Os dois estudos sobre o uso do golimumabe para o tratamento de pacientes com EA, incluídos nesta revisão sistemática, já estão descritos neste documento: Inman e col. (2008) e Bao e col(2014). No entanto, o estudo reforça o resultado de eficácia e segurança, já discutidos na descrição dos ensaios originais sobre a eficácia e segurança do golimumabe, em formato de síntese meta-analítica. A meta-análise demonstrou um risco relativo (RR) de 2,9 (IC95%: 1,9 a 4,23) a favor do golimumabe comparado ao grupo placebo para o desfecho ASAS40, NNT = 5 (IC95% 3 a 9).

No entanto, a maior contribuição deste estudo é a comparação indireta que foi realizada entre os agentes anti-TNF alfa, objeto central deste documento. Os resultados da comparação indireta mostram que nenhuma das drogas anti-TNF alfa envolvidas no estudo mostraram superioridade em relação a outra (Figura 7).

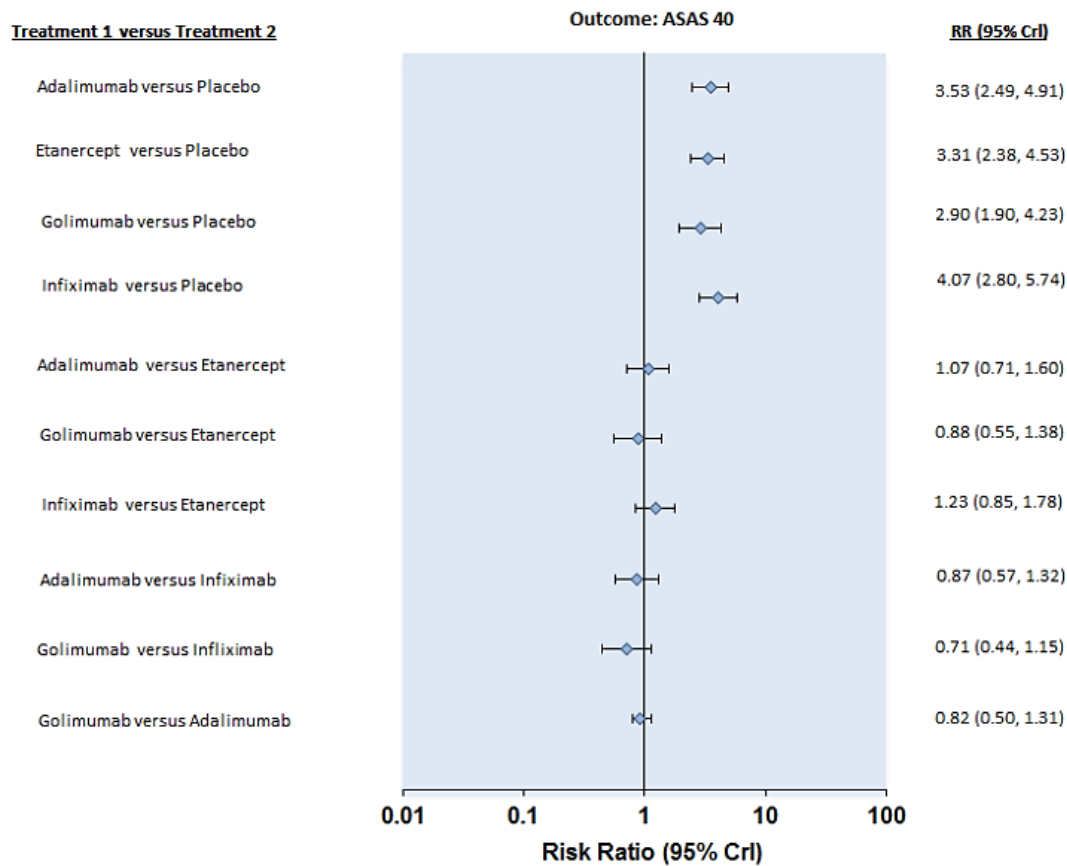


FIGURA 7. FOREST PLOT DO ESTUDO DE MAXWELL E COL (2015), MOSTRANDO A COMPARAÇÃO DIRETA E INDIRETA DOS ANTI-TNF'S.

Outro dado relevante que a comparação demonstrou foi em relação aos efeitos adversos, no qual o estudo conseguiu identificar uma pequena probabilidade de desistência do uso dos anti-TNF alfa devido aos efeitos adversos, quando comparado ao grupo placebo. No entanto, devido ao baixo número de efeitos adversos, mesmo na soma dos diversos estudos, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa.

Estudos: Deohar e col.(2010)(17); Braun e col.(2012)(18); Machado e col.(2013)(19); Braun e col.(2014)(20), Van der Heijde e col.(2014)(21) e Deodhar e col.(2015)(22)

São estudos que analisam dados do estudo GO-RAISE em desfechos diferentes e seguimentos diferentes. Para análise da eficácia, todos os estudos mantiveram a análise por intenção de tratar e desta forma contaminam os dados do seguimento dos estudos a partir da semana 16 do processo de randomização, com *cross-over* relevante de pacientes do grupo placebo para o uso de 50 ou 100mg de Golimumabe.



No entanto, estes estudos serviram para mostrar que pacientes fazendo uso golimumabe até 268 semanas mostraram alta frequência de eventos adversos. Um dado que chama atenção é o número alto de infecções sérias ocorridas ao longo da observação, no entanto, não há grupo controle para comparações de aumento de risco pelo uso do Golimumabe(Tabela 7).

TABELA 7. RESUMO DOS EVENTOS ADVERSOS ATÉ A SEMANA 268*.

	Golimumabe 50 mg apenas	Golimumabe 50 mg e 100 mg	Golimumabe 100 mg apenas	Todos os pacientes Golimumabe
Nº de pacientes	158	77	118	353
Média das semanas de seguimento	207,6	232,2	213,0	214,8
Pacientes com eventos adversos	153 (96,8%)	76 (98,7%)	115 (97,5%)	344 (97,5%)
Pacientes que faleceram	1 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)
Incidência/100 pacientes/ano* (IC 95%)	0,16 (0,00 a 0,88)	0,00 (0,00 a 0,87)	0,00 (0,00 a 0,62)	0,07 (0,00 a 0,38)
Pacientes com eventos adversos sérios	27 (17,1%)	19 (24,7%)	26 (22,0%)	72 (20,4%)
Pacientes que descontinuaram o medicamento de estudo devido a eventos adversos graves	12 (7,6%)	6 (7,8%)	14 (11,9%)	32 (9,1%)
Pacientes com malignidades†	1 (0,6%)	1 (1,3%)	1 (0,8%)	3 (0,8%)
Incidência/100 pacientes/ano (IC 95%)	0,16 (0,00 a 0,88)	0,29 (0,01 a 1,63)	0,21 (0,01 a 1,16)	0,21 (0,04 a 0,60)
SIR-observado/SEER (IC 95%)	0,58 (0,01 a 3,21)	0,00 (0,00 a 1,77)	0,00 (0,00 a 2,37)	0,21 (0,01 a 1,19)
Linfoma‡	1 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)
Incidência/100 pacientes/ano(IC 95%)	0,16 (0,00 a 0,88)	0,00 (0,00 a 0,87)	0,00 (0,00 a 0,62)	0,07 (0,00 a 0,38)
SIR-observado/SEER(IC 95%)	9,67 (0,24 a 53,90)	0,00 (0,00 a 35,60)	0,00 (0,00 a 39,68)	3,80 (0,10 a 21,18)
Câncer de pele não melanoma §	0 (0,0%)	1 (1,3%)	1 (0,8%)	2 (0,6%)
Incidência/100 pacientes/ano (IC 95%)	0,0 (0,00 a 0,47)	0,29 (0,01 a 1,63)	0,21 (0,01 a 1,16)	0,14 (0,02 a 0,50)
Outras malignidades¶	1 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)
Incidência/100 pacientes/ano (IC 95%)	0,16 (0,0 a 0,88)	0,00 (0,00 a 0,87)	0,00 (0,00 a 0,62)	0,07 (0,00 a 0,38)
SIR-observado/SEER (IC 95%)	0,61 (0,02 a 3,39)	0,00 (0,00 a 1,85)	0,00 (0,00 a 2,52)	0,22 (0,01 a 1,25)
Pacientes com infecções graves	6 (3,8%)	8 (10,4%)	7 (5,9%)	21 (5,9%)
Incidência/100 pacientes/ano** (IC 95%)	1,27 (0,55 a 2,50)	3,49 (1,80 a 6,10)	2,28 (1,14 a 4,07)	2,13 (1,44 a 3,02)
Pacientes com reação no local de injeção	17 (10,8%)	13 (16,9%)	13 (11,0%)	43 (12,2%)

Dados apresentados são n (%), salvo quando indicado de outra forma.

*Incidência/100 pacientes/ano (IC 95%) para óbito para placebo durante a semana 24=0,00 (0,00 a 10,42).

† Incidência/100 pacientes/ano (IC 95%) para todas as malignidades para placebo durante a semana 24=3,50 (0,09 a 18,48); SIR (IC 95%)=0,00 (0,00 a 33,37).

‡ Incidência/100 pacientes/ano (IC 95%) para linfoma para placebo durante a semana 24=0,00 (0,00 a 10,42); SIR (IC 95%)=0,00 (0,00 a 582,38).

§ Incidência/100 pacientes/ano (IC 95%) para câncer de pele não melanoma para placebo durante a semana 24=3,50 (0,09 a 19,48).

¶ Incidência/100 pacientes/ano (IC 95%) para outras malignidades para placebo durante a semana 24=0,00 (0,00 a 10,42); SIR (IC 95%)=0,00 (0,00 a 35,31).

** Incidência/100 pacientes/ano (IC 95%) para infecções graves para placebo durante a semana 24=3,48 (0,09 a 19,39).

SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results database; SIR: Standardised incidence ratio; IC: intervalo de confiança.

FONTE: DEODHAR ET AL., 2015

Estudos: Baji e col.(2014)(23) e Callhoff e col.(2015)(24)

Estes estudos foram incluídos pelo demandante como evidência de eficácia e segurança. São revisões sistemáticas da literatura do grupo de agentes anti-TNF alfa. No estudo de Baji e col, o objetivo do estudo foi comparar o infliximabe biosimilar aos biológicos em uma meta-análise indireta. E o estudo Callhoff e col. é um estudo de meta-análise que estudou o efeito dos anti-TNF alfa e que utilizou como evidência do golimumabe o estudo GO-



RAISE (Inman e col, 2008), estudo já analisado e sintetizado neste documento. A síntese realizada nessas revisões não é o objeto em análise deste documento, não sendo assim considerada.

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. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO (Tabela 1). Contudo, com base nos critérios de inclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório além dos estudos encaminhados pelo demandante.

4.2. Avaliação Econômica

Os agentes anti-TNF alfa, etanercepte (frasco-ampola de 25 mg e frasco-ampola ou seringa preenchida de 50 mg), infliximabe (frasco-ampola com 100 mg/10 ml) e o adalimumabe (seringa preenchida de 40 mg) já se encontram disponíveis no SUS para o tratamento da EA e foram, portanto, escolhidos como comparadores para a avaliação econômica.

Como a revisão de literatura nas bases eletrônicas, Medline, EMBASE e na Cochrane CENTRAL, não identificou ensaios clínicos de comparação direta (estudo *head-to-head*) entre golimumabe e outro agente anti-TNF alfa disponibilizados pelo SUS entre si, os estudos de comparação indireta foram utilizados para análise de segurança e eficácia dos tratamentos. Nesse aspecto, todas as metanálises mostraram que os agentes anti-TNF alfa são significativamente superiores ao placebo, mas não foram observadas diferenças significativas entre os tratamentos biológicos em relação à eficácia e segurança para os desfechos analisados. Dessa forma, com base nas evidências disponíveis,, a avaliação econômica de escolha para o presente estudo foi a análise de custo-minimização (Quadro 1)



QUADRO 1: Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-minimização	Adequado, assumindo não superioridade em relação aos anti-TNF já aprovados para uso no SUS.
2. Tecnologia/intervenção	Golimumabe	Solicitação do demandante
3. Comparador	Anti-TNF que já estão aprovados para uso no SUS em EA (adalimumabe, etanercepte e infliximabe)	Adequado
4. População-alvo	Pacientes com EA ativa, refratários ao tratamento convencional	Adequado
5. Desfecho	Avaliação geral (ASAS20, 40, 5/6 e remissão parcial); Função (BASDAI, BASFI) e a qualidade de vida (SF-36)	Adequado para análise de eficácia, no entanto, o estudo econômico foi de custo-minimização
6. Horizonte temporal	1 ano	O estudo descreveu o custo de tratamento do primeiro ano e dos anos seguintes, devido ter algumas drogas com posologia de tratamento diferente nos primeiro ano de uso.
7. Taxa de desconto	Não utilizou	Não se aplica ao tipo de estudo realizado
8. Perspectiva	SUS	Adequado
9. Modelo	Determinístico	Adequado
10. Tipos de custos	Custos diretos	Adequado
11. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	Adalimumabe= 24 doses (40mg) Etanercepte= 48 doses (50mg) Infliximabe= 6 a 8 doses (5mg/kg) Golimumabe: 12 doses (50mg).	Adequado a posologia



12. Busca por evidência	Foram encontrados 2 ECR para eficácia e diversos seguimentos de uso do golimumabe com uso de até 5 anos para segurança	Metodologia de busca sistemática adequado em bases de dados consolidadas
13. Origem dos dados econômicos	Website oficial de compras do governo. Ministério do Planejamento. Orçamento e Gestão (Brasil). Portal de Compras do Governo Federal (acesso em: 27/08/2015)	Adequado
14. Origem dos dados de efetividade	Estudo de meta-análise com comparação indireta	Adequado
15. Resultado	Economia de R\$2.305,20 a 13.468,72	Adequado
16. Análise de sensibilidade	Determinística em uma via, utilizando variação do ano-calendário (48 a 52 semanas)	Limitada. Poderia incluir outras variáveis, como a variação de peso corpóreo ou potenciais reduções de preços dos concorrentes.
17. Resultado das análises de sensibilidade	Mantido o golimumabe como uma opção econômica	Limitada à univariação.

A avaliação comparou o custo por paciente em uso de golimumabe com adalimumabe, etanercepte e infliximabe para cada ano de tratamento. Somente o custo direto de aquisição dos agentes anti-TNF foi considerado na análise. Não foram contabilizados outros custos diretos como, por exemplo, exames e consultas referentes ao acompanhamento dos pacientes em uso de agentes anti-TNF, visto que, conforme PCDT da EA, a conduta para monitorização dos pacientes é semelhante, independentemente do agente anti-TNF. Também não foram incluídos na análise os custos indiretos e custos não-médicos como, por exemplo, transporte ou alimentação.

Assumiu-se como premissa o peso médio de um paciente com EA como 70 kg, e foi considerado que 1 ano-calendário corresponde a 48 semanas de tratamento, baseado no esquema de administração recomendado no PCDT da EA para os três agentes anti-TNF atualmente disponibilizados pelo SUS e na quantidade máxima mensal dispensada para cada um deles.



Análise de custo-minimização

Foi calculado o número de aplicações necessárias para cada ano de tratamento (Tabela 8).

TABELA 8. NÚMERO DE APLICAÇÕES NECESSÁRIAS POR PACIENTE PARA CADA ANO DE TRATAMENTO, AJUSTADOS PELO PESO DO PACIENTE MÉDIO DE 70KG.

Medicamento	Apresentação	1º ano	Anos seguintes
Adalimumabe	40 mg	24	24
Etanercepte	50 mg	48	48
Infliximabe*	100 mg	32	24
Golimumabe	50 mg	12	12

* Para infliximabe, foi adotado um cenário conservador em que não há fracionamento de dose. Desta forma, para uma dose final de 350 mg, foi considerada a utilização de 4 unidades de 100 mg.

O cálculo do custo anual se baseou nos preços de aquisição atualmente negociados pelo Ministério da Saúde para adalimumabe, etanercepte e infliximabe, conforme publicado no website oficial de compras do governo, acessado em 27/08/2015 (25). Para o golimumabe, foi assumido o mesmo preço de aquisição atualmente negociado para o tratameto da artrite reumatoide no SUS (25), Tabela 9.

TABELA 9. PREÇO UNITÁRIO DE AQUISIÇÃO DOS AGENTES ANTI-TNF PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE.

Medicamento	Preço unitário de aquisição pelo Ministério da Saúde
Adalimumabe 40 mg	R\$ 816,94
Etanercepte 50 mg	R\$ 381,00
Infliximabe 100 mg	R\$ 920,36
Golimumabe 50 mg	R\$ 1.331,90

Assim, o custo anual do tratamento por paciente em comparação aos três agentes anti-TNF atualmente disponibilizados pelo SUS para o tratamento da EA, tanto no 1º ano de tratamento como nos anos seguintes pode ser visualizado nas Figura 8 e Figura 9, abaixo.

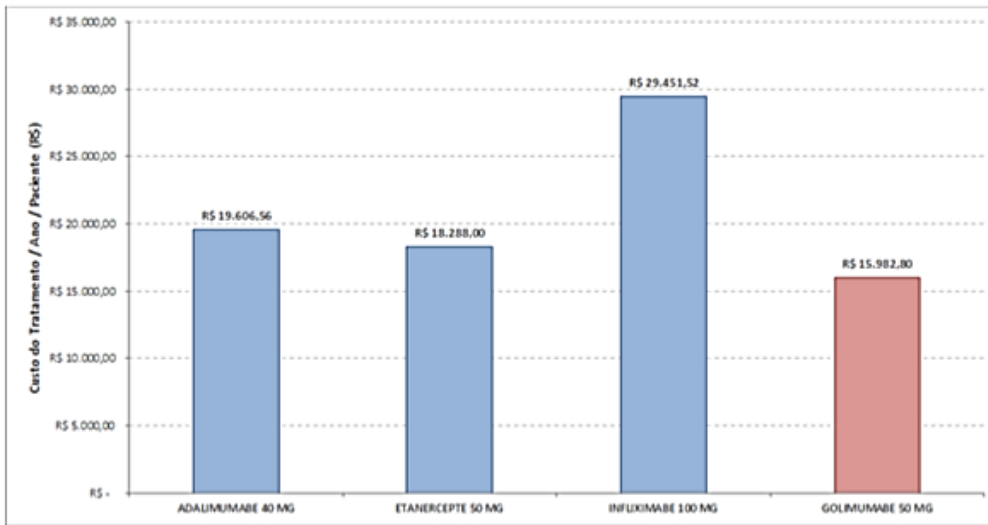


FIGURA 8. CUSTO ANUAL DO TRATAMENTO POR PACIENTE PARA CADA UM DOS AGENTES ANTI-TNF (1º ANO DE TRATAMENTO).

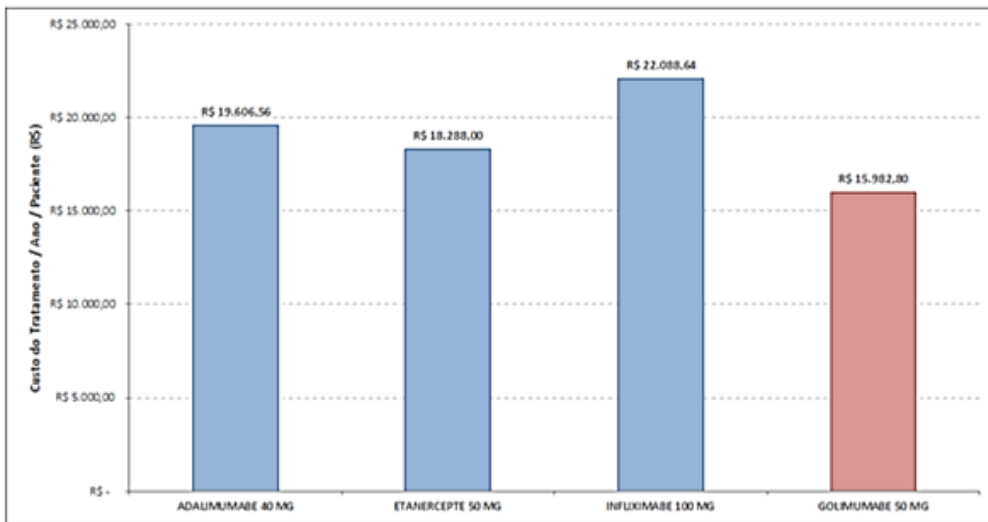


FIGURA 9. CUSTO ANUAL DO TRATAMENTO POR PACIENTE PARA CADA UM DOS AGENTES ANTI-TNF (ANOS SEGUINTE DE TRATAMENTO).

Utilizando-se como referência o custo de tratamento anual do golimumabe (R\$ 15.982,80), pode-se observar que ela se torna uma estratégia custo-econômica quando comparada aos outros agentes anti-TNF(

Tabela 10).



TABELA 10. DIFERENÇA DO CUSTO ANUAL DO TRATAMENTO ENTRE GOLIMUMABE E OS OUTROS TRÊS AGENTES ANTI-TNF DISPONIBILIZADOS PELO SUS.

Medicamento	1º ano	% de diferença versus golimumabe	Anos seguintes	% de diferença versus golimumabe
Golimumabe	R\$ 15.982,80	-	R\$ 15.982,80	-
Adalimumabe	+ 3.623,76	+ 22,7%	+ 3.623,76	+ 22,7%
Etanercepte	+ 2.305,20	+ 14,4%	+ 2.305,20	+ 14,4%
Infliximabe	+ 13.468,72	+ 84,3%	+ 6.105,84	+ 38,2%

Análise de sensibilidade

No cenário-base da análise de custo-minimização, uma das premissas adotadas foi cada mês do ano contendo 4 semanas, ou seja, 1 ano-calendário correspondente a 48 semanas. A fim de não subestimar os custos anuais dos tratamentos com os agentes anti-TNF, e considerando também a realidade, foi realizada análise de sensibilidade determinística univariada na estimativa desse parâmetro, na qual 1 ano-calendário corresponde a 52 semanas de tratamento.

Os resultados mostram que a diferença entre o custo anual do tratamento por paciente entre golimumabe e os demais agentes anti-TNF atualmente disponibilizados pelo SUS para o tratamento da EA seria ainda maior, fato este consolidado pelo custo do golimumabe ser menor do que os outros agentes anti-TNF. Além disso, o golimumabe é o único dos agentes anti-TNF que não é influenciado pela alteração desse parâmetro, uma vez que apresenta administração mensal. Desta forma, o tratamento com o golimumabe por ano mantém-se em R\$ 15.982,80 e o custo adicional dos outros anti-TNF pode variar de R\$ 3.829,20 a 13.468,72.

O estudo de custo-minimização no cenário solicitado pelo demandante é simples, pois o golimumabe mostrou-se sem diferenças em relação aos biológicos já aprovados pelo SUS no tratamento da EA. Assim, dado o pressuposto de não superioridade entre os comparadores, a



avaliação de custo-minimização apresentada não levou em consideração um subgrupo específico da população, o horizonte temporal específico, que não comprometeu os resultados do estudo econômico. A perspectiva foi do SUS, assim utilizando-se de preços comercializados no mundo real, inclusive do golimumabe que já é adquirido pelo SUS para o tratamento de outras doenças reumatológicas. Custos de consultas, exames e acompanhamento da doença são independentes do biológico que será utilizado. Alguns destes fatores se tornarão mais relevantes na análise do impacto orçamentário.

4.3. Análise de Impacto Orçamentário

A análise do impacto orçamentário referente à incorporação de golimumabe no SUS para o tratamento de pacientes com EA foi desenvolvida com base no modelo dinâmico. O cenário pode ser visualizado na Figura 10.

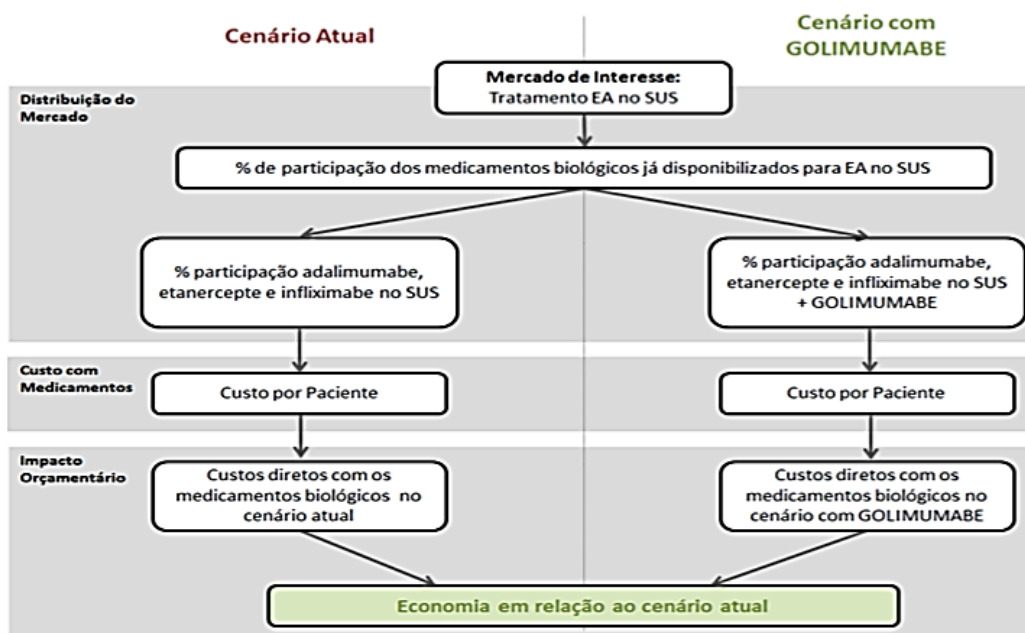


FIGURA 10. CENÁRIOS COMPARADOS NA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A fim de estimar o impacto orçamentário decorrente da incorporação de golimumabe no tratamento da EA no SUS, e visando refletir de maneira fidedigna tanto a proposta de incorporação descrita no presente dossiê como também a realidade de utilização dos agentes anti-TNF no tratamento da EA no SUS, conforme preconizado no PCDT da EA, dois modelos de incorporação com racionais distintos foram desenvolvidos:



1. Incorporação de golimumabe somente na população de pacientes sem tratamento prévio com agentes anti-TNF (também chamados de 'naïve')
2. Incorporação de golimumabe tanto na população de pacientes sem tratamento prévio com agentes anti-TNF (*naïve*) quanto na população de pacientes atualmente em tratamento com o 1º agente anti- TNF.

A população de interesse em ambas as análises foi definida pelo método da demanda aferida, conforme recomendação das Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde. Para tanto, utilizou-se a base de dados oficial do SUS (DATASUS) como referência para estimativa das populações de pacientes sem tratamento prévio com agentes anti-TNF (*naïve*) e de pacientes atualmente em tratamento com agentes anti-TNF.

Cenário 1 – Pacientes sem tratamento prévio com agentes anti-TNF (*naïve*)

Este cenário analisou a projeção dos gastos decorrentes da incorporação de golimumabe em um horizonte de tempo de 5 (cinco) anos. Somente o custo direto de aquisição dos agentes anti-TNF foi considerado para a estimativa de impacto orçamentário. Ainda, seguindo recomendação das Diretrizes metodológicas, não foram considerados ajustes econômicos para inflação e para taxa de descontos.

Foi desenvolvido um modelo de Markov, que acompanhou os pacientes com EA do momento em que iniciavam o tratamento com agente anti-TNF até a descontinuação, e por um período máximo de 5 anos, considerando a transição dos pacientes pelos diferentes estados de saúde. Foram considerados ciclos de tratamento anuais, ou seja, a cada ano de tratamento foram consideradas a entrada de pacientes *naïve* na análise e a transição dos pacientes entre os estados de saúde.

Assumi-se como premissa que, a cada ano de tratamento, 30% dos pacientes descontinuem o tratamento com o agente anti-TNF, seja por falta de eficácia ou eventos adversos, seja por falta de adesão ao tratamento, e estes pacientes não são submetidos a um novo tratamento.

Na Figura 11, podemos ver o modelo do estudo. Os pacientes iniciam o tratamento com agente anti-TNF no estado “Novos/1ª linha de tratamento”. Durante o próximo ciclo de Markov, os pacientes permanecem neste estado ou então transicionam para o estado



“Descontinuados”. Pacientes no estado “Descontinuados” permanecem nesse estado até o final do período de acompanhamento.

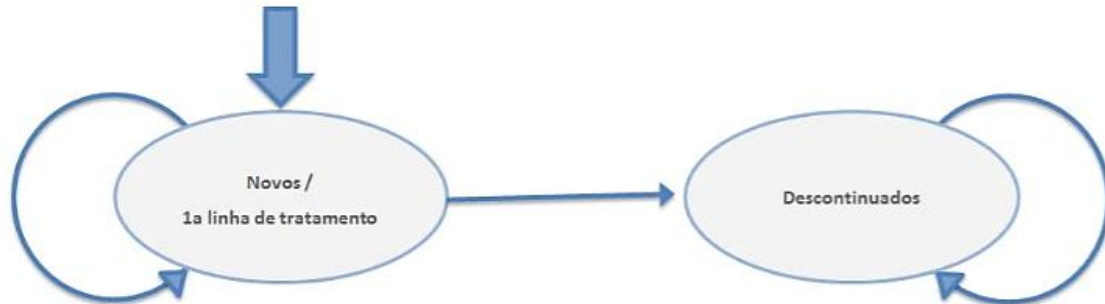


FIGURA 11. MODELOS DO CENÁRIO 1 DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.

Por meio dos arquivos APAC (Autorização de Procedimento Ambulatorial) de medicamentos (AM) do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIASUS/DATASUS), foi estimado o número de pacientes sem tratamento prévio com agentes anti-TNF (*naïve*) que iniciaram tratamento com cada um dos agentes anti-TNF atualmente disponibilizados pelo SUS (adalimumabe, etanercepte e infliximabe), mês a mês, entre julho de 2014 e junho de 2015, com base no número de APACs novas dispensadas no período para os CIDs de EA (M45 e M46.8)(26).

TABELA 11. NÚMERO DE PACIENTES NOVOS (*Naïve*) QUE RECEBERAM TRATAMENTO COM CADA UM DOS AGENTES ANTI-TNF, MÊS A MÊS, ENTRE JULHO DE 2014 E JUNHO DE 2015.

	jul-14	ago-14	set-14	out-14	nov-14	dez-14	jan-15	fev-15	mar-15	abr-15	mai-15	jun-15	MAT' jun-15
Adalimumabe	198	177	192	181	184	185	159	186	192	211	177	183	2.225
Etanercepte	97	112	105	119	104	98	90	97	119	117	104	120	1.282
Infliximabe	48	44	43	40	34	50	34	51	45	53	47	33	522
Total	343	333	340	340	322	333	283	334	356	381	328	336	4.029

Pacientes *naïve* que iniciaram tratamento com cada um dos agentes anti-TNF no período acumulado de 12 meses (MAT'jun-15) foram então considerados a população inicialmente elegível para a AIO. **Erro! Fonte de referência não encontrada.** abaixo escreve o número de pacientes em cada um dos estados de saúde no início da análise.



TABELA 12. NÚMERO DE PACIENTES POR ESTADO DE SAÚDE NO INÍCIO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.

	<i>Naïve</i>	1ª linha de tratamento	Descontinuados
Adalimumabe	2.225	0	0
Etanercepte	1.282	0	0
Infliximabe	522	0	0
Total Mercado	4.029	0	0

Os gastos decorrentes da incorporação de golimumabe no SUS foram projetados para um horizonte de tempo de 5 anos. Dessa maneira, a população de pacientes *naïve* a ser tratada com agentes anti-TNF foi estimada com base no crescimento populacional previsto para os próximos 5 anos, segundo dados publicados pelo IBGE (

Erro! Fonte de referência não encontrada.).

TABELA 13. ESTIMATIVA DO NÚMERO POTENCIAL DE PACIENTES *NAÏVE* A SER TRATADOS COM CADA UM DOS AGENTES ANTI-TNF, ANO A ANO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS (CENÁRIO ATUAL, SEM GOLIMUMABE).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Adalimumabe	2.243	2.260	2.277	2.293	2.308
Etanercepte	1.292	1.302	1.312	1.321	1.330
Infliximabe	526	530	534	538	541
Total	4.061	4.093	4.122	4.151	4.179

Assumi-se como premissa que o percentual de participação atual de cada um dos agentes anti-TNF se mantém constante no decorrer dos próximos 5 anos.

Ao aplicar a transição dos pacientes entre cada um dos estados de saúde a cada ciclo anual de tratamento, obtém-se a estimativa do número total de pacientes a ser tratados com cada um dos agentes anti-TNF, ano a ano, em um horizonte de tempo de 5 anos, conforme expresso na **Erro! Fonte de referência não encontrada.**.



TABELA 14. ESTIMATIVA DO NÚMERO TOTAL DE PACIENTES A SER TRATADOS COM CADA UM DOS AGENTES ANTI-TNF, ANO A ANO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS (CENÁRIO ATUAL, SEM GOLIMUMABE).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Adalimumabe	3.800	4.920	5.721	6.297	6.716
Etanercepte	2.190	2.835	3.296	3.628	3.870
Infliximabe	892	1.154	1.342	1.477	1.576
Descontinuados	1.209	2.064	2.673	3.108	3.421
Total Mercado	8.090	10.974	13.032	14.510	15.582

Neste cenário, assumiu-se como premissa a incorporação de golimumabe em 40% do total de pacientes *naïve* a ser tratados com agentes anti-TNF. Por se tratar de uma premissa, e visando minimizar a incerteza quanto a essa estimativa, o demandante inclui na análise de sensibilidade esse parâmetro.

Assim, na Tabela 15 pode-se observar o impacto orçamentário que o golimumabe pode gerar ao ser incorporado ao SUS.

TABELA 15. ESTIMATIVAS DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM CADA UM DOS CENÁRIOS ANALISADOS, ANO A ANO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS (R\$).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual (sem golimumabe)	134.248.940	173.813.203	202.091.012	222.448.430	237.241.220
Após a incorporação de golimumabe	133.103.418	170.702.653	196.425.319	213.798.811	225.292.719

A fim de avaliar as incertezas na estimativa dos parâmetros considerados na AIO, foi realizada análise de sensibilidade determinística univariada alterando os seguintes componentes da análise:

1. Percentual de difusão de golimumabe na população de pacientes *naïve* a ser tratados com agentes anti-TNF em um horizonte de tempo de 5 anos
2. Percentual anual de descontinuação dos pacientes, seja por falta de eficácia ou eventos adversos, seja por falta de adesão ao tratamento
3. Desconto anual de aquisição dos agentes anti-TNF pelo Ministério da Saúde
4. Número de semanas em 1 ano-calendário



Na **Erro! Fonte de referência não encontrada.** abaixo encontram-se descritos os parâmetros considerados nos cenários base, máximo e mínimo para cada uma das variáveis descritas acima.

Tabela 16. Parâmetros considerados no cenário 1, máximo e mínimo para cada uma das variáveis da análise de sensibilidade.

	Base	Máximo	Mínimo
Percentual de difusão de golimumabe em um horizonte de tempo de 5 anos	40%	50%	30%
Percentual anual de descontinuação dos pacientes	30%	15%	45%
Desconto anual de aquisição dos agentes anti-TNF pelo Ministério da Saúde	0%	-	5%
Número de semanas em 1 ano-calendário	48	52	-

Em todos os cenários avaliados, golimumabe traria economia de recursos ao orçamento do SUS destinado ao tratamento da EA em um horizonte de tempo de 5 anos. O maior impacto, ou seja, a maior economia de recursos (**R\$ 44.592.401,00**) ocorreria no cenário em que 1 ano-calendário corresponde a 52 semanas de tratamento, enquanto o menor impacto (**R\$ 22.889.913,54**) ocorreria no cenário em que o percentual de difusão de golimumabe fosse 30% (Figura 12)

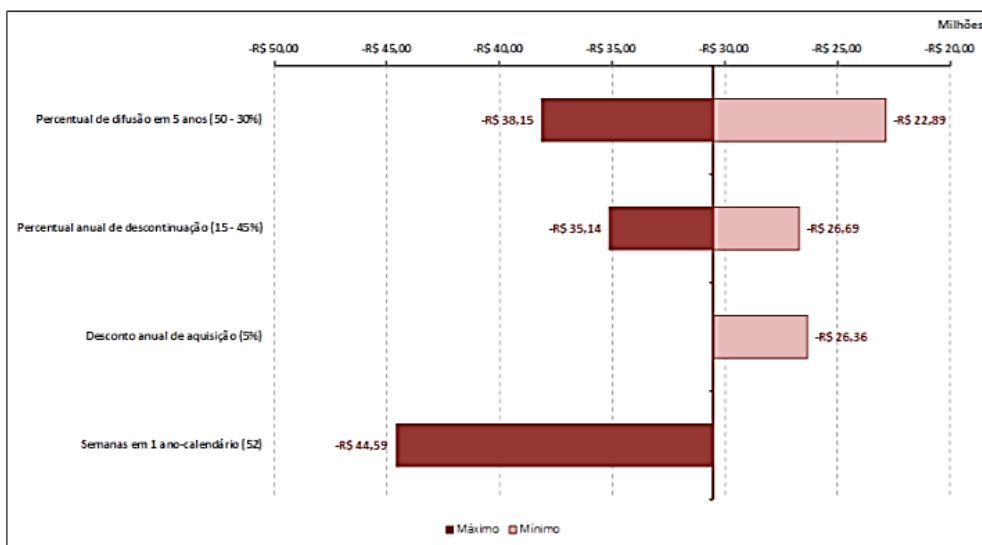


FIGURA 12. GRÁFICO DE TORNADO REFERENTE À ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA UNIVARIADA



Cenário 2 – pacientes sem tratamento prévio com agentes anti-tnf (naïve) e pacientes atualmente em tratamento com o 1º agente anti-TNF

No presente cenário, a incorporação de golimumabe foi considerada tanto para a população de pacientes sem tratamento prévio com agentes anti-TNF (*naïve*) quanto para a população de pacientes atualmente em tratamento com o 1º agente anti-TNF no SUS.

Assumiu-se também como premissa que, a cada ano de tratamento, 30% dos pacientes descontinuam o tratamento. Segundo PCDT de EA no SUS, é recomendado que seja oferecida a opção de um segundo agente anti-TNF aos pacientes com EA após falha ou hipersensibilidade ao primeiro agente anti-TNF utilizado. Já no caso de falha terapêutica ao segundo agente anti-TNF, um terceiro pode ser considerado, embora as evidências em favor dessa indicação sejam escassas. Dessa forma, considerou-se na análise que pacientes que descontinuam o tratamento com o 1º agente anti-TNF passam a receber tratamento com um 2º agente anti-TNF, enquanto pacientes que descontinuam o tratamento com o 2º agente anti-TNF não são submetidos a um novo tratamento (considerados “descontinuados”).

A Figura 13 abaixo representa a estrutura do modelo. A cada ciclo de Markov, os pacientes permanecem no estado de saúde no qual foram inicialmente alocados ou então transicionam para o estado de saúde seguinte, sendo que uma vez no estado “Descontinuados”, aí permanecem até o final do período de acompanhamento.

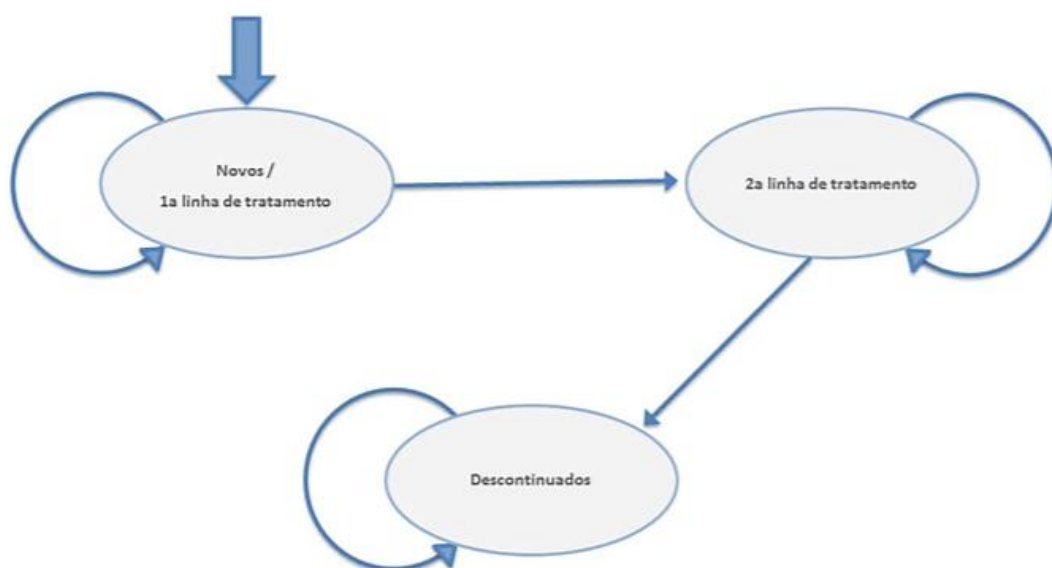


FIGURA 13. MODELO DO CENÁRIO 2 DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO



A estimativa do número de pacientes em tratamento com cada um dos agentes anti-TNF disponibilizados pelo SUS (adalimumabe, etanercepte e infliximabe) foi estimada da mesma forma por meio dos arquivos APAC (Tabela 17):

TABELA 17. NÚMERO DE PACIENTES ATUALMENTE EM TRATAMENTO COM CADA UM DOS AGENTES ANTI-TNF PARA OS CIDS DE EA (M45 E M46.8), MÊS A MÊS, ENTRE JULHO DE 2014 E JUNHO DE 2015.

	jul-14	ago-14	set-14	out-14	nov-14	dez-14	jan-15	fev-15	mar-15	abr-15	mai-15	jun-15
Adalimumabe	5.352	5.439	5.560	5.702	5.843	5.969	6.047	6.112	6.176	6.344	6.463	6.614
Etanercepte	3.534	3.577	3.677	3.754	3.822	3.881	3.929	3.958	4.000	4.142	4.196	4.279
Infliximabe	1.536	1.552	1.622	1.643	1.672	1.697	1.679	1.675	1.673	1.759	1.796	1.779
Total	10.422	10.568	10.859	11.099	11.337	11.547	11.655	11.745	11.849	12.245	12.455	12.672

Estimou-se também , o número de pacientes por linha de tratamento, ou seja, recebendo o primeiro biológico, o segundo, e terceiro em diante, conforme expresso na Tabela 18.

TABELA 18. NÚMERO DE PACIENTES ATUALMENTE EM TRATAMENTO COM CADA UM DOS AGENTES ANTI-TNF, POR LINHA DE TRATAMENTO.

	1ª linha de tratamento	2ª linha de tratamento	3ª linha de tratamento em diante
Adalimumabe	6.041	526	47
Etanercepte	3.708	508	63
Infliximabe	1.471	241	67
Total	11.220	1.275	177

Conforme estrutura do modelo, os pacientes atualmente em tratamento com agente anti-TNF a partir da 3ª linha de tratamento entraram na análise automaticamente como descontinuados. A



Tabela 19 abaixo descreve o número de pacientes em cada um dos estados de saúde no início da análise. Na Tabela 20, podemos verificar uma estimativa do padrão de troca entre os anti-TNF's.

TABELA 19. NÚMERO DE PACIENTES POR ESTADO DE SAÚDE NO INÍCIO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

	<i>Naïve</i>	1ª linha de tratamento	2ª linha de tratamento	Descontinuados
Adalimumabe	2.225	6.041	526	47
Etanercepte	1.282	3.708	508	63
Infliximabe	522	1.471	241	67
Total Mercado	4.029	11.220	1.275	177

TABELA 20. PADRÃO ATUAL DE TROCA DO 1º AGENTE ANTI-TNF PARA O 2º AGENTE ANTI-TNF NO TRATAMENTO DA EA NO SUS (CENÁRIO ATUAL, SEM GOLIMUMABE).

DE / PARA	Adalimumabe 2ª linha	Etanercepte 2ª linha	Infliximabe 2ª linha
Adalimumabe 1ª linha	-	69%	31%
Etanercepte 1ª linha	68%	-	32%
Infliximabe 1ª linha	56%	44%	-

Assumiu-se como premissa no cenário-base que, após a incorporação de golimumabe no SUS, 33,3% dos pacientes que descontinuam o tratamento de 1ª linha com adalimumabe, etanercepte e infliximabe passam a receber golimumabe como 2ª linha de tratamento. Os outros 66,7% dos pacientes que descontinuam o tratamento de 1ª linha passam a receber o 2º biológico seguindo padrão atual de troca. Com os pressupostos descritos, a Tabela 21 mostra a estimativa do atual cenário de tratamento no SUS.

TABELA 21. ESTIMATIVA DO NÚMERO TOTAL DE PACIENTES TRATADOS COM CADA UM DOS AGENTES ANTI-TNF ATUALMENTE DISPONIBILIZADOS PELO SUS, ANO A ANO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS (CENÁRIO ATUAL, SEM GOLIMUMABE).



	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Adalimumabe	7.843	8.805	9.533	10.088	10.515
Etanercepte	5.688	6.829	7.711	8.394	8.924
Infliximabe	2.642	3.355	3.900	4.318	4.639
Descontinuados	383	1.278	1.967	2.496	2.901
Total Mercado	16.556	20.266	23.111	25.296	26.979

Na

Tabela 22, encontra-se a estimativa de compartilhamento de mercado, com o golimumabe incorporado ao SUS.

TABELA 22. ESTIMATIVA DO NÚMERO TOTAL DE PACIENTES TRATADOS COM CADA UM DOS AGENTES ANTI-TNF APÓS A INCORPORAÇÃO DE GOLIMUMABE NO SUS, ANO A ANO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Adalimumabe	7.330	7.746	7.919	7.918	7.795
Etanercepte	5.104	5.713	6.121	6.381	6.534
Infliximabe	2.295	2.704	2.984	3.167	3.277
Golimumabe	1.446	2.825	4.121	5.334	6.472
Descontinuados	383	1.278	1.967	2.496	2.901
Total Mercado	16.556	20.266	23.111	25.296	26.979

Ao aplicar o custo anual do tratamento por paciente à estimativa do número total de pacientes a ser tratados com cada um dos agentes anti-TNF, ano a ano, em um horizonte de tempo de 5 anos, nos cenários atual (sem golimumabe) e após a incorporação de golimumabe, obtem-se as estimativas de impacto orçamentário descritas na Tabela 23.

TABELA 23. ESTIMATIVAS DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM CADA UM DOS CENÁRIOS ANALISADOS, ANO A ANO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS (R\$).



	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual (sem golimumabe)	316.169.667	371.625.818	414.082.325	446.679.520	471.831.034
Após a incorporação de golimumabe	310.838.098	361.245.977	398.973.889	427.149.023	448.148.947

No cenário base descrito anteriormente, em 5 anos, a incorporação de golimumabe poderia trazer uma economia acumulada de aproximadamente R\$ 74 milhões (Tabela 24).

TABELA 24. ECONOMIA PROPORCIONADA PELA INCORPORAÇÃO DE GOLIMUMABE PARA EA NO SUS, ANO A ANO, E ACUMULADO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS (R\$).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<i>Economia/Ano</i>	<i>- 5.331.569</i>	<i>-10.379.841</i>	<i>-15.108.436</i>	<i>-19.530.496</i>	<i>-23.682.087</i>
<i>Acumulado</i>	<i>- 5.331.569</i>	<i>-15.711.410</i>	<i>-30.819.846</i>	<i>-50.350.343</i>	<i>-74.032.429</i>

Na Tabela 25 abaixo encontram-se descritos os parâmetros da análise de sensibilidade para cada uma das variáveis descritas acima.

TABELA 25. PARÂMETROS CONSIDERADOS NO CENÁRIO 2 PARA CADA UMA DAS VARIÁVEIS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.

	Base	Máximo	Mínimo
Percentual de difusão de golimumabe em um horizonte de tempo de 5 anos	40%	50%	30%
Percentual anual de descontinuação dos pacientes	30%	45%	15%
Desconto anual de aquisição dos agentes anti-TNF pelo Ministério da Saúde	0%	-	5%
Número de semanas em 1 ano-calendário	48	52	-
Percentual de adoção de golimumabe em 2ª linha de tratamento	33,3%	50%	10%

Na Figura 14, podemos visualizar a análise de sensibilidade. Em todos os cenários avaliados, golimumabe traria economia de recursos. O maior impacto, ou seja, a maior economia de recursos (**R\$ 107.101.271,93**), ocorreria no cenário em que 1 ano-calendário corresponde a 52 semanas de tratamento, enquanto o menor impacto (**R\$ 43.987.407,62**)



ocorreria no cenário em que o percentual de adoção de golimumabe em 2ª linha de tratamento fosse de 10%.

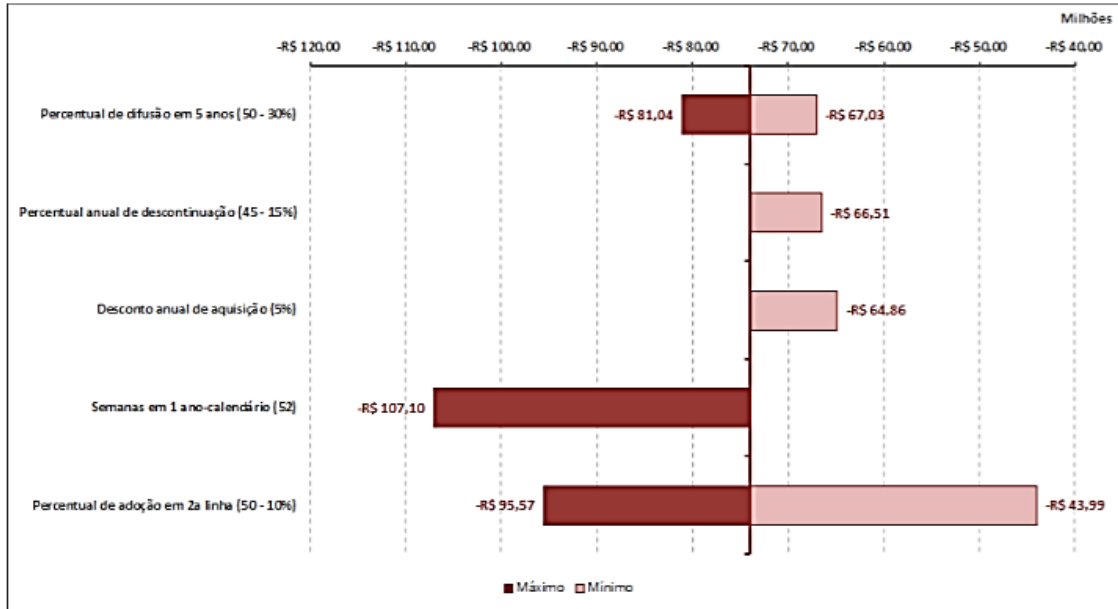


FIGURA 14. GRÁFICO DE TORNADO REFERENTE À ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA UNIVARIADA.

Limitações do estudo:

Não há dados de estudos confiáveis sobre a incidência e a prevalência da EA no Brasil. Desta forma, considera-se que os números apresentados pelo demandante são estimativas plausíveis para apontar a direção do medicamento ser custo econômica no cenário apresentado. No entanto, os valores reais apresentados no relatório na análise de impacto orçamentário devem ser interpretados com cautela. Além disso, a estimativa de 30% utilizadas na migração de um biológico para o golimumabe pode estar subestimada, aumentando o impacto numérico sobre o efeito econômico que o golimumabe pode gerar para o SUS.

O demandante apresenta o uso do golimumabe em posologia de dose mensal de 50 mg e toda a análise econômica está baseada nesta posologia. No entanto, se o uso do golimumabe for para 2 doses por mês, a tecnologia deixa de ser custo-econômica e torna-se incremental ao SUS. Neste sentido, não está claro se há um número expressivo de pacientes que necessitarão de 100 mg de golimumabe.



5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

NICE – Incorporou o golimumabe no grupo dos anti-TNF alfa para o tratamento de pacientes com espondilite anquilosante

CADTH - Incorporou o golimumabe no grupo dos anti-TNF alfa para o tratamento de pacientes com espondilite anquilosante, condicionada a resposta clínica entre a 14 e 16ª semana.

Austrália - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*: golimumabe é indicado para o tratamento da EA ativa em pacientes adultos; é permitido apenas o uso de 1 dos 4 inibidores biológicos de TNF (adalimumabe, etanercepte, infliximabe ou golimumabe) por vez.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do golimumabe para o tratamento da espondilite anquilosante é baseada em 2 ensaios clínicos randomizados de qualidade que já foram meta-analisadas, com nível de evidência 1A e grau de recomendação A. Neste sentido, os resultados apresentados pelo estudo Maxwell e col.(2015), sugerem que o golimumabe mostrou-se eficaz e seguro para o tratamento da EA e comparado aos anti-TNF não mostrou diferenças significativas.

O estudo econômico aponta para uma tecnologia mais econômica para o SUS, entre as alternativas já disponíveis para o tratamento da EA.

7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 43ª reunião do plenário realizada nos dias 02 e 03/03/2016, apreciaram a proposta e o decidiram por unanimidade pela recomendação preliminar favorável à incorporação. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável.



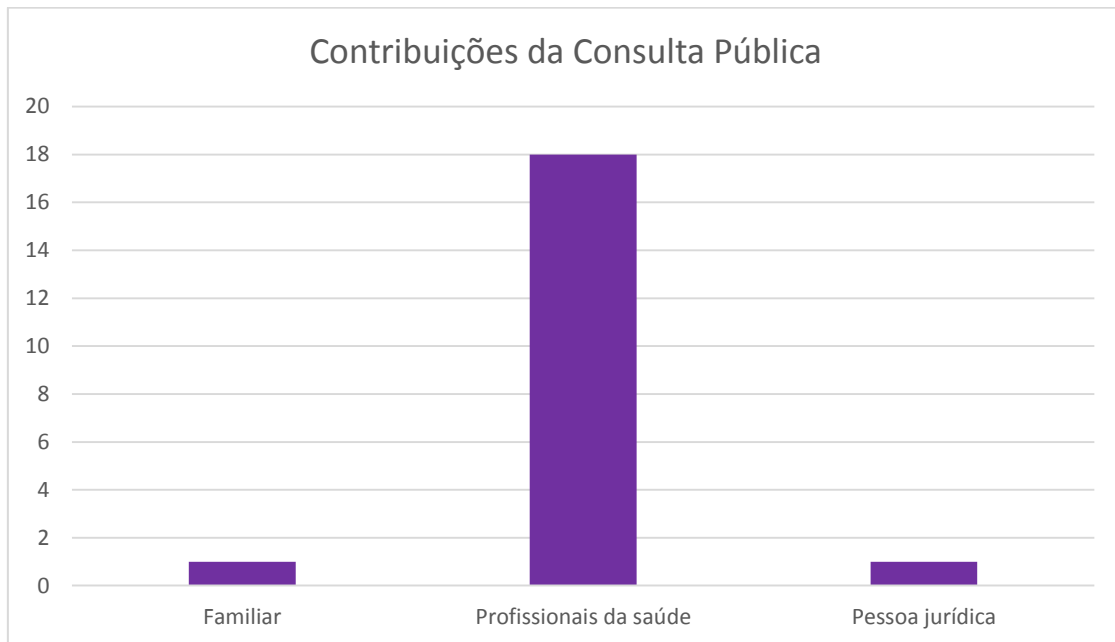
8. CONSULTA PÚBLICA

Foram recebidas 19 contribuições durante a consulta pública, que tratou da demanda sobre “Golimumabe para tratamento da Espondilite Anquilosante”. A consulta se deu no período de 15 de março a 04 de abril de 2016 e as contribuições foram encaminhadas pelo site da CONITEC, em formulário próprio.

Dentre as contribuições enviadas em formulário de pessoa jurídica(

Gráfico 1), 89,5% (n= 17) se referiram a contribuições de profissionais da saúde e somente 1 contribuição foi de familiar de paciente com EA e 1 contribuição de pessoa jurídica.

GRÁFICO 1. CONTRIBUIÇÕES DE CONSULTA PÚBLICA.



As 19 contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC, tendo sido agrupadas por tema. As sugestões relacionadas a cada tema também foram agrupadas por similaridade de conteúdo. Por fim, foi realizada a avaliação das sugestões, comentadas conforme quadro a seguir:

QUADRO 2: CONTRIBUIÇÕES OBTIDAS DURANTE A CONSULTA PÚBLICA

Tema	Sugestão dos participantes da consulta pública	Avaliação da Sugestão feita pela CONITEC
Concordam com a decisão da CONITEC	Profissionais da saúde: “mais uma alternativa para o tratamento da EA e pode gerar menor gasto”	Todos os pontos da contribuição estão contidas no relatório
Metodologia da evidência	Migração do grupo controle devido a Declaração de Helsinki	A premissa ética é importante nos trabalhos científicos, no entanto, a migração prevista não evita que ocorra a contaminação dos dados após a migração
Efeitos Adversos	Os eventos adversos estão dentro do esperado quando comparado com outros biológicos	Apesar da frequência ser esperada, é importante ser esclarecido ao paciente os efeitos adversos, esses frequentes.
Posologia 50mg	A empresa reitera que somente a dose de 50mg com uso 1 vez por mês está aprovada no Brasil	A CONITEC, observou que se doses maiores do que 50mg, uma vez ao mês, for necessário, o uso do Golimumabe deixará de se tornar uma estratégia custo-econômica.

9. DELIBERAÇÃO FINAL



Os membros da CONITEC presentes na 44ª reunião do plenário do dia 07/04/2016 deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação do golimumabe para o tratamento da espondilite ancilósante, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 183/2016.

10. DECISÃO

PORTARIA Nº 21, DE 24 DE MAIO DE 2016

Torna pública a decisão de incorporar o golimumabe para o tratamento da espondilite ancilósante, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO SUBSTITUTO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado o golimumabe para o tratamento da espondilite ancilósante, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

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

PEDRO REGINALDO DOS SANTOS PRATA

11. REFERÊNCIAS



1. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Espondilite Anquilosante. 2016.
2. Sampaio-Barros PD, Keiserman M, Souza Meirelles E de, Medeiros Pinheiro M de, Ximenes AC, Azevedo VF, et al. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da espondilite anquilosante. Rev Bras Reumatol [Internet]. Sociedade Brasileira de Reumatologia; maio de 2013 [citado 31 de janeiro de 2016];53(3):242–57. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042013000300003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
3. Brockbank J, Gladman D. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. Drugs [Internet]. janeiro de 2002 [citado 7 de setembro de 2015];62(17):2447–57. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12421102>
4. McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess [Internet]. agosto de 2007 [citado 1 de setembro de 2015];11(28):1–158, iii – iv. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17651658>
5. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Neto JF, Samara AM. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. J Rheumatol [Internet]. março de 2001 [citado 22 de dezembro de 2015];28(3):560–5. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11296959>
6. Sampaio-Barros PD, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Campos WR, Carneiro SC da S, Carvalho MAP, et al. Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: espondilite anquilosante e artrite psoriásica diagnóstico e tratamento - primeira revisão. Rev Bras Reumatol [Internet]. Sociedade Brasileira de Reumatologia; agosto de 2007 [citado 22 de novembro de 2015];47(4):233–42. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042007000400001&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
7. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Projeto Diretrizes - Espondiloartropatias: Espondilite Anquilosante e Artrite Psoriásica. 2004.
8. BMJ Best Practice. Espondilite anquilosante. 2015.
9. NICE. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis [Internet]. 2016 [citado 1 de fevereiro de 2016]. Recuperado de: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA383/chapter/1-Recommendations>
10. Ministério da Saúde. Espondilite Anquilosante - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas [Internet]. 2014 [citado 1 de agosto de 2014]. Recuperado de: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Livros/LivroPCDT_Volumelll.pdf
11. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Bula Simponi[®] (golimumabe) para profissionais. São Paulo; 2014. p. 19.
12. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Simponi[®] (golimumabe) para profissionais [Bula]. 2014. p. 19.
13. Inman RD, Davis Jr JC, Van Der Heijde D, Diekman L, Sieper J, Sung IK, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized,



- double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 3402;58(11):3402–12.
14. Bao C, Huang F, Khan MA, Fei K, Wu Z, Han C, et al. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. setembro de 2014 [citado 21 de fevereiro de 2016];53(9):1654–63. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24729398>
 15. Migliore A, Bizzi E, Bernardi M, Picchianti Diamanti A, Laganà B, Petrella L. Indirect comparison between subcutaneous biologic agents in ankylosing spondylitis. *Clin Drug Investig* [Internet]. janeiro de 2015 [citado 9 de fevereiro de 2016];35(1):23–9. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25388909>
 16. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MMS, Tanjong Ghogomu E, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. janeiro de 2015 [citado 9 de fevereiro de 2016];4:CD005468. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25887212>
 17. Deodhar A, Braun J, Inman RD, Mack M, Parasuraman S, Buchanan J, et al. Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. setembro de 2010 [citado 9 de fevereiro de 2016];62(9):1266–71. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20506403>
 18. Braun J, Deodhar A, Inman RD, van der Heijde D, Mack M, Xu S, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 19 de outubro de 2011 [citado 8 de janeiro de 2016];71(5):661–7. Recuperado de: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3329230&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 19. Machado MA de Á, Barbosa MM, Almeida AM, de Araújo VE, Kakehasi AM, Andrade EIG, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatol Int* [Internet]. setembro de 2013 [citado 7 de setembro de 2015];33(9):2199–213. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23686218>
 20. Braun J, Baraliakos X, Hermann K-GA, Deodhar A, van der Heijde D, Inman R, et al. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. junho de 2014 [citado 9 de fevereiro de 2016];73(6):1107–13. Recuperado de: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4033110&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 21. van der Heijde D, Deodhar A, Braun J, Mack M, Hsu B, Gathany TA, et al. The effect of golimumab therapy on disease activity and health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: 2-year results of the GO-RAISE trial. *J Rheumatol* [Internet]. junho de 2014 [citado 9 de fevereiro de 2016];41(6):1095–103. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24737912>
 22. Deodhar A, Braun J, Inman RD, van der Heijde D, Zhou Y, Xu S, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5-year results of



- the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. abril de 2015 [citado 9 de fevereiro de 2016];74(4):757–61. Recuperado de: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4392310&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
23. Baji P, Péntek M, Szántó S, Géher P, Gulácsi L, Balogh O, et al. Comparative efficacy and safety of biosimilar infliximab and other biological treatments in ankylosing spondylitis: systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Health Econ* [Internet]. 16 de maio de 2014 [citado 5 de janeiro de 2016];15 Suppl 1(S1):S45–52. Recuperado de: <http://link.springer.com/10.1007/s10198-014-0593-5>
 24. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. junho de 2015 [citado 9 de fevereiro de 2016];74(6):1241–8. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24718959>
 25. Ministério do Planejamento. Orçamento e Gestão (Brasil). Portal de Compras do Governo Federal [Internet]. 2015 [citado 8 de fevereiro de 2015]. p. Compras Governamentais. Recuperado de: <http://www.comprasgovernamentais.gov.br/>
 26. SIASUS/DATASUS. Arquivos obtidos para estimativa de pacientes no SUS. 2015.