

**ABATACEPTE PARA PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE
REFRATÁRIA AO TRATAMENTO COM DROGAS MODIFICADORAS
DO CURSO DA DOENÇA (DMCD) NÃO BIOLÓGICAS**

- + EDUARDO FONSECA DE ALMEIDA, administrador, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP.**
- + ELIANE DE ARAUJO CINTRA, enfermeira, Hospital das Clínicas da Universidade de Campinas, SP.**
- + TEREZA SETSUKO TOMA, médica, pesquisadora do Instituto de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, SP.**

**INFORME ATS ELABORADO PARA O CURSO DE AVALIAÇÃO DE
TECNOLOGIAS EM SAÚDE, SÃO PAULO, FEVEREIRO DE 2012**

ABATACEPTE PARA PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE REFROTÁRIA AO TRATAMENTO COM DROGAS MODIFICADORAS DO CURSO DA DOENÇA (DMCD) NÃO BIOLÓGICAS

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Abatacepte

Indicação: Tratamento de pacientes com artrite reumatoide, refratários a tratamentos com drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) não biológicas.

Caracterização da tecnologia: Abatacepte é uma proteína de fusão, um modulador seletivo da coestimulação, que inibe a ativação de linfócitos T, processo que ocorre no início da reação inflamatória. Desta forma, impede a cadeia de eventos que leva à inflamação das articulações, prevenindo a dor e o dano articular. Ele é administrado por via intravenosa durante aproximadamente 30 minutos e, após a primeira dose, são dadas doses adicionais em duas e quatro semanas e depois a cada quatro semanas. Esta nova droga biológica da empresa Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A. foi aprovada pela Anvisa em 2010, sob o nome comercial Orencia.

Pergunta: Quais são as evidências científicas disponíveis sobre os benefícios clínicos do Abatacepte em relação a outras drogas biológicas para pacientes com artrite reumatóide refratária a tratamento com DMCD não biológicas, tanto em relação à redução de sintomas quanto à melhoria da qualidade de vida, observando os eventos adversos?

Busca e análise de evidências científicas: A busca nos bancos de dados resultou em 110 publicações Pubmed, 59 Embase, 59 Trip Database, 38 Google Acadêmico, 90 Scielo e 4 Lilacs. O processo de análise crítica dos estudos levou à seleção de 1 avaliação de tecnologias em saúde, 5 revisões sistemáticas, 3 extensões de ensaios clínicos randomizados controlados, 1 revisão sistemática sobre avaliação econômica, 6 protocolos ou políticas de cobertura, 3 consensos de associações médicas.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Os dados dos estudos permitem concluir que o abatacepte não se diferencia em termos de desfechos, inclusive de segurança, em relação a outras drogas biológicas. No entanto, por se tratar de medicamento novo há uma preocupação com os custos de sua incorporação e eventos adversos graves. Reino Unido, Canadá e Austrália, que contam com protocolos e políticas de cobertura emitidas em 2010 e 2011, incluíram o abatacepte no rol de medicamentos que podem ser utilizados na AR refratária aos tratamentos convencionais. Por outro lado, o Uruguai, que também conta com uma política de cobertura de publicação recente, não incluiu o abatacepte. Percebe-se que o preço da droga em um mercado nacional pode determinar o resultado de um estudo de custo-efetividade para aquele país, por isso é

necessário que cada país avalie sua viabilidade econômica para decidir pela incorporação ou não de um novo medicamento. No Brasil, o Ministério da Saúde vem aprimorando ao longo dos anos as diretrizes relativas aos Medicamentos de Dispensação Excepcional. A Portaria nº 2981, de novembro de 2009, alterou a denominação para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, estabelecendo as regras para seu funcionamento que envolve as esferas de gestão federal, estadual e municipal. Protocolos clínicos atualizados com frequência são necessários para orientar os prescritores e os pacientes, considerando-se que o direito à saúde deve ser garantido mediante políticas públicas.

Recomendações:

- () Intervenção altamente recomendada - evidência conclusiva quanto aos benefícios.
- (X) **Intervenção recomendada com ressalvas - evidências sugerem benefício, mas mais estudos são necessários.**
- () Intervenção não recomendada - evidências são conclusivas quanto à ausência de efeito ou dano da intervenção.
- () Intervenção não recomendada - evidências sugerem ausência de efeito ou dano da intervenção, mas mais estudos são necessários.
- () Intervenção não recomendada - estudos não disponíveis.

ABATACEPTE PARA PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE REFRACTÁRIA AO TRATAMENTO COM DROGAS MODIFICADORAS DO CURSO DA DOENÇA (DMCD) NÃO BIOLÓGICAS

1. ARTRITE REUMATOIDE

1.1. Características clínicas

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, crônica e progressiva que acomete a membrana sinovial das articulações, podendo levar à destruição de ossos e cartilagens.

As características mais comuns são o acometimento de várias articulações, artrite em mãos e punhos, artrite simétrica e cumulativa e rigidez matinal. Este quadro pode ser precedido ou acompanhado de sintomas gerais como fadiga, febre e perda de peso.

A gravidade da doença, seu curso clínico e as respostas individuais ao tratamento variam muito. A progressão da doença pode ser implacável ou caracterizada por remissões parcial ou total a intervalos variáveis e imprevisíveis.

Embora as manifestações articulares sejam as que melhor caracterizam a AR, podem ocorrer manifestações em outros órgãos, incluindo quadros cutâneos, oculares, pleuropulmonares, cardíacos, hematológicos, neurológicos e osteometabólicos (Malotki et al., 2011; Mota et al., 2011).

1.2. Epidemiologia

As características clínicas e demográficas da AR variam de acordo com a população acometida. Estima-se que a AR atinja de 0,5 a 1,0% da população mundial, sendo três vezes mais frequente em mulheres do que homens e com picos de aparecimento entre as idades de 40 anos e 70 anos (Malotki et al., 2011).

Há poucos estudos sobre AR realizados na população brasileira. Estudo multicêntrico realizado em 1993, nas macrorregiões do país, indicou uma prevalência de artrite reumatóide do adulto entre 0,2 e 1,0%, o que corresponderia a cerca de 1.300.000 pessoas acometidas pela doença (Mota et al., 2011 ; Marques Neto et al., 1993).

1.3. Etiologia

A causa específica da AR ainda não foi identificada. Parece haver muitos fatores que contribuem, tais como influências genéticas e ambientais.

A influência genética é estimada entre 50 e 60%. Agentes infecciosos têm sido suspeitos, mas não foi mostrada relação consistente com um agente infeccioso. Hormônios sexuais

têm sido cogitados devido à maior prevalência de AR em mulheres e uma tendência da doença em melhorar na gravidez. Uma ligação causal com fatores de estilo de vida tais como ocupação, dieta, ou tabagismo também não foi comprovada (Malottki et al., 2011).

1.4. Diagnóstico

A artrite reumatóide é diagnosticada a partir da detecção de anormalidades clínicas, laboratoriais e radiográficas. Nenhum teste isoladamente confirma o diagnóstico. Diversas doenças podem cursar com quadro de artrite, sendo necessário fazer um diagnóstico diferencial com a AR. O reconhecimento é facilitado quando a doença se apresenta em sua forma bem definida.

As manifestações articulares podem ser reversíveis em sua fase inicial, por isso o diagnóstico precoce é desejável. No entanto, o diagnóstico nesta fase pode ser difícil, uma vez que as alterações sorológicas e radiográficas costumam estar ausentes.

Entre os exames laboratoriais utilizados incluem-se medidas da velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa, fator reumatoide, anticorpos antiproteínas e peptídeos citrulinados, anticorpos antipeptídeos e citrulinados cíclicos, além de marcadores genéticos.

Entre os métodos de imagem, a radiografia convencional é a mais utilizada na avaliação do dano das articulações acometidas pela doença. A ultrassonografia musculoesquelética e a ressonância magnética são apontadas como instrumentos mais sensíveis para a detecção precoce e monitoramento da atividade inflamatória e dos sinais de destruição articular (Malottki et al., 2011; Mota et al., 2011).

1.5. Patologia

Os espaços das articulações são cobertos por uma cápsula fibrosa forrada por uma membrana sinovial, que secreta líquido para lubrificar e nutrir a cartilagem hialina. Na AR a camada sinovial das articulações afetadas torna-se espessa, em decorrência do processo inflamatório. Isto é acompanhado por aumento de fluido na cavidade articular, contribuindo para o inchaço das articulações. As erosões de ossos e cartilagens raramente são reversíveis, comprometendo a estrutura e função da articulação.

Na AR células ativadas do sistema imunológico, como linfócitos B e T e macrófagos, se acumulam no tecido sinovial. Células residentes nas articulações normais, incluindo fibroblastos sinoviais, células de cartilagem (condrócitos) e as células ósseas (osteoclastos) também são ativadas. Citocinas diferentes, ou pequenas proteínas, são produzidas por algumas dessas células residentes e células infiltrantes e ajudam na comunicação intercelular, influenciando o comportamento de células e tecidos. Uma série de citocinas envolvidas nesta cascata inflamatória são vistas como alvos potenciais para intervenção na artrite reumatoide (Malottki et al., 2011).

2. MANEJO DA ARTRITE REUMATOIDE

O principal objetivo no manejo da AR inicial é conseguir sua remissão. Muitos pacientes na fase inicial da doença são capazes de atingir a remissão e o tratamento pode ser retirado em uma proporção deles sem recidiva. No entanto, 57% dos pacientes com AR inicial não atingem a remissão, cerca de um terço não respondem adequadamente ao tratamento e de 31 a 54% dos pacientes evoluem com lesões articulares progressivas.

A necessidade de uso em longo prazo de múltiplas medicações claramente requer um diálogo aberto entre pacientes e profissionais de saúde e uma tomada de decisão compartilhada.

Controlar os sintomas de dor e rigidez nas articulações, minimizar a perda da função, melhorar a qualidade de vida e reduzir o risco de incapacidade associada às lesões articulares são os objetivos centrais no manejo da AR em todas as fases. Estes objetivos não são cumpridos apenas com a terapia medicamentosa; os pacientes muitas vezes necessitam de aconselhamento e apoio de uma equipe multidisciplinar.

Anti-inflamatórios não esteróides e analgésicos são comumente usados para alívio dos sintomas da AR. Estas drogas não modificam o processo da doença e recomenda-se minimizar seu uso por causa da toxicidade potencial delas. Os corticosteróides são amplamente utilizados para o controle de curto prazo, enquanto se esperam os efeitos de drogas modificadoras da doença (Malottki et al., 2011).

2.1. Drogas modificadoras do curso da doença (DMCD)

Um grupo variado de medicamentos é agrupado sob a denominação DMCD. São medicamentos com potencial para reduzir ou prevenir dano articular, podendo ser divididos em DMCD biológicas e não biológicas.

As DMCD não biológicas, tais como o metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina e sulfasalazina mostraram reduzir a atividade da doença, retardar sua progressão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Estas drogas são recomendadas para todo paciente a partir da definição do diagnóstico de artrite reumatóide. No entanto, uma proporção significativa de pacientes com artrite reumatóide é incapaz de tolerar esses agentes por longos períodos de tempo ou experimentam apenas benefícios parciais. A relação benefício–toxicidade demonstra que o metotrexato é a droga de eleição para o tratamento inicial na maioria dos pacientes com AR. Não havendo resposta clínica com doses máximas toleradas de metotrexato ou na presença de efeitos adversos, recomenda-se a troca ou, preferencialmente, o uso de combinações de DMCD (Brasil, 2006; Bértolo et al., 2007).

As DMCD biológicas têm sido desenvolvidas nos últimos dez anos. Este grupo de medicamentos suprime o sistema imunológico, reduzindo o quadro inflamatório. Apesar de a supressão do sistema imunológico tornar um pouco mais difícil o combate a infecções, ela também ajuda a estabilizar um sistema imunológico hiperativo. Essas drogas imitam

substâncias que ocorrem no sistema imunológico durante uma reação inflamatória e são capazes de atuar especificamente em partes desse sistema, reduzindo a inflamação, o que por sua vez reduz os sintomas da artrite reumatóide (Maxwell e Singh, 2011).

Encontram-se disponíveis comercialmente no Brasil os seguintes agentes biológicos: 1. Bloqueadores do fator de necrose tumoral alfa, TNF- α , principal citocina responsável pelo processo inflamatório da AR (adalimumabe, etanercepte e infliximabe); 2. Depletor de linfócito B (rituximabe) e 3. Modulador da coestimulação (abatacepte). Eles são indicados para os pacientes que persistam com atividade da doença, apesar do tratamento com os esquemas propostos anteriormente. Recomenda-se que o uso desses fármacos seja indicado e monitorado por um reumatologista (Bértolo et al., 2007).

2.2. O Abatacepte

Abatacepte é uma proteína de fusão, um modulador seletivo da coestimulação, que inibe a ativação de linfócitos T, processo que ocorre no início da reação inflamatória. Desta forma, impede a cadeia de eventos que leva à inflamação das articulações, prevenindo a dor e o dano articular. Ele é administrado por via intravenosa durante aproximadamente 30 minutos e, após a primeira dose, são dadas doses adicionais em duas e quatro semanas e depois a cada quatro semanas (Malottki et al., 2011).

Esta nova droga biológica da empresa Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A. foi aprovada pela Food and Drug Administration, dos EUA (FDA) em dezembro de 2005, sob o nome comercial Orencia, para uso em pacientes adultos com artrite reumatóide moderada a grave que não responderam adequadamente à DMCD oral (como o metotrexato) ou aos antagonistas do TNF-alfa¹.

No Brasil, o mesmo produto foi registrado pela ANVISA apenas em 2010, de acordo com o banco de dados de medicamentos e hemoderivados desta agência².

2.3. Advertências de segurança das drogas biológicas

O uso de produtos biológicos tem sido limitado pelo seu alto custo, forma de administração e incerteza sobre eventos adversos. Várias metanálises avaliaram a eficácia de produtos biológicos, mas poucos têm avaliado sua segurança.

Uma revisão recente com metanálise (Singh et al., 2011b) realizou comparações indiretas da segurança dos produtos biológicos e pode ser útil para a tomada de decisão entre médicos e pacientes.

Verificou-se que em curto prazo (ensaios clínicos com duração mediana de seis meses) a utilização global de produtos biológicos foi associada com risco significativamente maior de

¹ Acesso em 15/12/2011. Disponível em <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>

² Acesso em 15/12/2011. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/banco_med.htm

eventos adversos, interrupção do tratamento devido a eventos adversos e reativação da tuberculose.

Comparações indiretas revelaram que abatacepte, assim como anakinra (outra droga biológica utilizada no tratamento de AR), foram associados com um risco significativamente menor de efeitos adversos graves em comparação com a maioria dos outros produtos biológicos. No entanto, como não foi observado um efeito consistente entre os diferentes resultados, recomenda-se que os mesmos sejam interpretados com cautela.

3. AVALIAÇÃO DA RESPOSTA ÀS DMCD

Os ensaios clínicos costumam utilizar como parâmetros para avaliação da resposta terapêutica os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (American College of Rheumatology - ACR), o Escore de Atividade da Doença (Disease Activity Score - DAS), o Questionário de Avaliação da Saúde (Health Assessment Questionnaire - HAQ) e avaliações radiográficas, entre outros.

3.1. Critérios do American College of Rheumatology (ACR)

O ACR, elaborado em 1987, tem como fundamento a melhoria na contagem do número de articulações dolorosas e inchadas (usando articulações designadas) e pelo menos três outros itens: avaliação de um observador sobre a atividade geral da doença; avaliação do paciente sobre a atividade da doença em geral; avaliação do paciente sobre a dor; uma pontuação de deficiência física e melhoria nos exames de sangue de fase aguda.

As respostas são definidas como ACR20, ACR50 ou ACR70, sendo que os números se referem ao percentual de melhoria dessas medidas clínicas.

Esses parâmetros são bons para a classificação de pacientes com AR estabelecida, porém não funcionam adequadamente para identificar casos iniciais da doença. Por isso, em 2010, o Colégio Americano de Reumatologia e a Liga Europeia contra o Reumatismo (European League Against Rheumatism – EULAR) propuseram novos critérios que podem ser aplicados a qualquer tipo de paciente (ACR/EULAR).

Esta mudança de paradigma chama a atenção para a necessidade do diagnóstico precoce e instituição da terapêutica de supressão eficaz para prevenir ou minimizar a ocorrência de seqüelas indesejáveis (Malottki et al., 2011 ; Mota et al., 2011; Aletaha et al., 2010).

3.2. O Disease Activity Score (DAS)

A pontuação DAS mede a atividade da doença e é calculada usando uma fórmula que inclui a contagem de articulações dolorosas e inchadas, uma avaliação por parte do paciente de

sua saúde geral (em uma escala de 0 a 100) e avaliação da fase aguda em exames de sangue (como o PCR).

O Disease Activity Score 28 (DAS28), com base em uma avaliação de 28 articulações, é amplamente utilizado na prática clínica. DAS28 é uma escala contínua com uma faixa teórica 0-10. Os pontos de corte sugeridos para a escala consideram que uma pontuação maior que 5,1 é indicadora de alta atividade da doença, uma pontuação inferior a 3,2 baixa atividade e uma contagem abaixo de 2,6 indicaria remissão da doença.

Embora o DAS28 seja uma ferramenta valiosa para avaliar as respostas ao tratamento em grupos de pacientes, ele tem limitações importantes quando utilizado para decisões individuais do doente (Malottki et al., 2011).

3.3. O Health Assessment Questionnaire (HAQ)

O HAQ é uma família de questionários utilizados para avaliar a capacidade funcional do paciente. A versão mais usada é o HAQ modificado (MHAQ), composto por oito itens tais como a capacidade de se vestir, deitar e levantar da cama, segurar um copo, caminhar ao ar livre e se lavar.

Os resultados do MHAQ são relatados em termos de uma pontuação média entre as oito categorias, em que 0 indica a capacidade de realizar tarefas sem dificuldade e 3 reflete a incapacidade de realizar tarefas. As pontuações, portanto, variam entre 0 e 3, com um intervalo de 0,125. Pontuações baixas indicam melhor função (Malottki et al., 2011).

3.4. Avaliações radiográficas

Os resultados radiográficos são aceitos por muitos como o desfecho mais importante na AR. No entanto, a variação na inflamação das articulações tem um impacto mais profundo e imediato sobre a deficiência nas funções em comparação com o efeito lento e cumulativo de danos radiográficos.

As ferramentas mais comumente utilizadas para avaliar os danos articulares são os métodos Sharp e Larsen e suas modificações, que dependem de avaliações das radiografias simples de mãos e pés. Radiografias simples são bastante insensíveis à mudança, mas são baratas e amplamente disponíveis. A maioria dos pacientes apresenta apenas ligeira ou nenhuma progressão em radiografias simples em períodos de 1-2 anos (Malottki et al., 2011).

4. OBJETIVO DESTA PARECER

O objetivo deste Parecer foi avaliar as evidências científicas disponíveis sobre os benefícios clínicos do Abatacepte em relação a outras drogas biológicas para pacientes com artrite

reumatóide refratária a tratamento com DMCD não biológicas, tanto em relação à redução de sintomas quanto à melhoria da qualidade de vida, observando os eventos adversos.

5. RELEVÂNCIA DESTE TIPO DE ESTUDO

No Brasil, o Ministério da Saúde vem aprimorando ao longo dos anos as diretrizes relativas aos Medicamentos de Dispensação Excepcional. A Portaria nº 2981 (Brasil, Gabinete do Ministro, 2009) alterou a denominação para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, estabelecendo as regras para seu funcionamento que envolve as esferas de gestão federal, estadual e municipal. De acordo com o Art. 8º desta Portaria “*O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica é uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do Sistema Único de Saúde, caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas publicados pelo Ministério da Saúde*”.

O direito à saúde deve ser garantido mediante políticas públicas. No entanto, os recursos financeiros são limitados e a multiplicidade de novas drogas disponíveis a cada ano impõe grandes desafios aos tomadores de decisão. Por isso, é necessário selecionar os recursos terapêuticos que permitam atender adequadamente o paciente à luz da melhor evidência sobre eficácia, segurança e custo-efetividade.

Este tipo de estudo pode contribuir para a tomada de decisão dos gestores quanto à incorporação ou não do abatacepte no tratamento de pacientes com AR refratária às terapias com DMCD não biológicas ou biológicas bloqueadoras do TNF.

6. METODOLOGIA

Para o levantamento da evidência, optou-se por sintetizar as informações disponíveis nas revisões sistemáticas de estudos clínicos controlados, em relatórios de agências de avaliação de tecnologias e em estudos clínicos controlados publicados mais recentemente.

6.1. Bases de dados e estratégia de busca

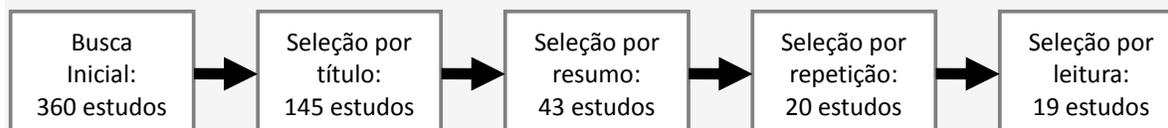
Inicialmente, foi realizada uma pesquisa exploratória para levantamento de revisões sistemáticas. A data de busca (e não de publicação) dessas revisões serviu como ponto de partida para a busca e seleção de ensaios clínicos mais recentes que pudessem não ter sido incluídos no levantamento dessas revisões.

De forma geral, verificou-se que as principais revisões sistemáticas foram publicadas entre 2010 e 2011, mas suas buscas e seleções de ensaios clínicos foram realizadas durante o ano de 2009. Optou-se, então, por analisar essas revisões sistemáticas e complementar suas conclusões com ensaios clínicos publicados a partir de Janeiro de 2010.

O detalhamento da estratégia de busca para o levantamento de ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, protocolos e políticas de cobertura é apresentado no Quadro 1 (no Anexo).

A busca nos bancos de dados resultou em: 110 publicações PUBMED, 59 EMBASE, 59 TRIP DATABASE, 38 GOOGLE ACADÊMICO, 90 SCIELO e 4 LILACS.

O fluxograma abaixo apresenta as quantidades de documentos mantidos a cada etapa de seleção.



6.2. Critérios para inclusão e exclusão para selecionar os artigos

Os critérios de inclusão foram:

- População: pacientes adultos com artrite reumatoide e sem resposta a tratamentos anteriores com DMCD;
- Intervenção: tratamento com abatacepte;
- Comparadores: primários (outras drogas biológicas) e secundário (placebo juntamente ao metotrexato);
- Desfechos: remissão ou melhora do quadro, melhora na qualidade de vida, ocorrência de eventos adversos;
- Desenhos de estudo: revisões sistemáticas, relatórios de avaliações de tecnologias em saúde, ensaios clínicos randomizados, protocolos e diretrizes;
- Idiomas: inglês, português ou espanhol;
- Época de publicação: qualquer data até 15 de novembro de 2011 para ATS, revisões sistemáticas, protocolos, políticas de cobertura e consensos; a partir de agosto 2009 para ensaios clínicos randomizados.

Os critérios de exclusão foram:

- População: artrite reumatoide juvenil e pacientes virgens de tratamento com DMCD não biológicas;
- Desenhos de estudo: relatos de casos, estudos observacionais, revisões não sistemáticas.

6.3. Avaliação da qualidade da evidência

As revisões sistemáticas e ATS foram avaliadas utilizando-se os parâmetros sobre como avaliar a qualidade da evidência de revisões sistemáticas e de ensaios clínicos controlados

para terapia, constantes nas “Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos”, adaptados de Guyatt e Rennie (Brasil, 2009).

Após esse processo, foram incluídos neste parecer 1 ATS, 5 revisões sistemáticas e 3 extensões de ensaios clínicos randomizados controlados, 1 revisão sistemática sobre avaliação econômica, 6 protocolos ou políticas de cobertura e 3 consensos de associações médicas.

A análise da qualidade da evidência é apresentada nos Quadros 2 a 4 (no Anexo).

7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Os resultados dos estudos selecionados após uma avaliação de sua pertinência e qualidade metodológica são apresentados a seguir, de maneira resumida. Mais detalhes podem ser encontrados nos Quadros 5 e 6 (no Anexo).

7.1. Avaliação de Tecnologia em Saúde - ATS (Malotki et al., 2011)

Esta ATS do National Institute for Health Research (NIHR, Reino Unido) teve como objetivo avaliar a eficácia clínica e custo-efetividade de adalimumabe, etanercepte, infliximabe, rituximabe e abatacepte, quando usados em pacientes com AR que tentaram DMCD não biológica e não conseguiram melhorar mesmo depois de tentar um primeiro inibidor de fator de necrose tumoral (TNF).

Uma revisão sistemática de estudos primários foi realizada nas bases de dados Biblioteca Cochrane, MEDLINE e EMBASE até julho de 2009. Trinta e cinco estudos foram incluídos na revisão sistemática: 5 ensaios clínicos randomizados controlados, 1 estudo comparativo, 1 estudo controlado e 28 estudos sem controle.

Um ensaio clínico randomizado demonstrou a eficácia do abatacepte. Aos 6 meses significativamente mais pacientes tratados com abatacepte alcançaram os critérios ACR20, ACR50 e ACR70 em comparação com aqueles tratados com placebo. Diferenças significativas entre os grupos em favor do abatacepte foram observadas em seis meses para a mudança na média em relação ao valor basal no escore DAS28 e mudança na média do valor inicial do HAQ.

7.2. Revisão de revisões sistemáticas Cochrane (Singh et al., 2011a)

O objetivo desta revisão de revisões sistemáticas da Biblioteca Cochrane foi comparar a eficácia e segurança do abatacepte, adalimumabe, anakinra, etanercepte, infliximabe e rituximabe em pacientes com AR. Foram incluídas todas as revisões sistemáticas disponíveis/completas/atualizadas da Biblioteca Cochrane sobre DMCD biológicas para artrite reumatóide, que tivessem sido submetidas até 30 de Maio de 2009. De 54 estudos identificados, foram selecionadas 6 revisões Cochrane.

Com relação ao abatacepte, havia 7 estudos presentes nessas revisões. Os resultados indicam eficácia similar do abatacepte com outras drogas biológicas.

Os resultados em termos de OR de ACR70 para cada DMCD biológica foram as seguintes: abatacepte 4,00; adalimumab 3,98; anakinra 1,63; etanercept 4,05; infliximab 3,23; e rituximab 5,30. Os resultados em termos de NNTB foram os seguintes: 5 pacientes necessários para obter benefício de 1 caso para o abatacepte, 4 para adalimumab, 3 para etanercept, 5 para infliximab e 4 para rituximab.

7.3. Revisão sistemática (Kristensen et al., 2011)

O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar o tratamento com abatacepte por mais de 3 anos em pacientes com artrite reumatóide refratária ao metotrexato. A busca de dados foi feita no MEDLINE, EMBASE, Web of Science e Registro Cochrane de Ensaios Clínicos Controlados até 1 de novembro de 2009. A busca inicial identificou 114 publicações potencialmente relevantes, sendo que apenas um estudo cumpriu os critérios de inclusão para abatacepte.

Em geral, todos os cinco agentes mostraram eficácia clínica similar e estatisticamente significativa quando comparado com o placebo. Em termos de NNTB, os resultados foram: 4 pacientes necessários para abatacepte, 4 para certolizumab, 5 para golimumab-50, 6 para golimumab-100, 5 para rituximab-0.5, 5 para rituximab-1.0, 5 para tocilizumab-4 e 4 para tocilizumab-8.

7.4. Revisão sistemática Cochrane (Maxwell & Singh, 2011)

O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a eficácia e segurança do abatacepte na redução na atividade da doença e na dor e na melhora da função em pessoas com artrite reumatóide. As buscas foram feitas no Cadastro Central Cochrane de Ensaios Controlados (CENTRAL, The Cochrane Library 2007, Issue 1), MEDLINE (desde 1966), EMBASE (desde 1980), ACP Journal Club (desde 2000), e Previews Biosis (desde 1990), no período de março de 2007 e dezembro de 2008. Sete ensaios clínicos com 2908 pacientes foram incluídos.

Comparado com placebo, os pacientes do grupo abatacepte apresentaram 2,2 vezes mais chances de conseguir uma resposta ACR 50 em um ano: RR 2,21 (IC 95% 1,73 a 2,82) com uma diferença de risco absoluto de 21% (IC95% de 16% a 27 %). O número necessário para tratar (NNTB) para atingir uma resposta ACR50 foi de 5 pacientes (IC95% 4 a 7).

7.5. Revisão sistemática com metanálise (Salliot et al., 2011)

O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia de drogas biológicas em pacientes com AR ativa e resposta inadequada ao metotrexato ou a uma droga anti-TNF. A pesquisa incluiu estudos publicados até outubro de 2009, a partir de buscas nas bases de dados Medline, Cochrane Central e Embase. A pesquisa incluiu também uma busca a resumos de recentes reuniões científicas (ACR e EULAR de 2007 a 2009), além de contato com a indústria

farmacêutica quando necessário. No total foram incluídos na análise 17 estudos publicados e um resumo.

Para os pacientes com resposta inadequada ao metotrexato, a comparação indireta de todos os anti-TNF versus abatacepte sugere que os anti-TNF são mais eficazes com relação a atingir os critérios ACR50 (OR 1,81; IC 95% 1,23 a 2,65; $p=0,002$).

7.6. Revisão sistemática (Nam et al., 2010)

O objetivo desta revisão sistemática foi analisar as evidências sobre eficácia e segurança de agentes biológicos em pacientes com artrite reumatóide para fornecer dados para elaborar as recomendações da EULAR.

As buscas foram feitas nas bases de dados Medline, Embase e Cochrane para vários agentes biológicos, entre 1962 e fevereiro de 2009, além de resumos publicados em conferências do Colégio Americano de Reumatologia e EULAR em 2007-2008. De 11.458 artigos publicados, 87 artigos e 40 resumos preencheram os critérios de inclusão.

Os resultados para alcançar o ACR20 aos 6 meses de tratamento indicou que o abatacepte mais metotrexato é mais eficaz que apenas metotrexato (placebo), apresentando uma razão de risco = 1,68 (IC95% 1,47 a 1,90), no subgrupo de pacientes com resposta incompleta ao metotrexato. Resultados semelhantes foram apresentadas por outras drogas biológicas, com exceção de anakinra que mostrou ser a menos eficaz entre as biológicas. O abatacepte também apresentou maior eficácia que o placebo em pacientes com resposta incompleta aos TNF, com uma Razão de Risco = 2,56 (IC95% 1,77 a 3,69).

7.7. Ensaio de longo prazo em continuidade a ensaio randomizado, duplo cego e controlado, multinacional (Schiff et al., 2011)

O objetivo desta pesquisa foi avaliar a eficácia e segurança do abatacepte em pacientes com artrite reumatóide virgens de tratamento com drogas biológicas e com resposta inadequada ao metotrexato, tratados na fase de longo prazo do ensaio clínico conhecido como ATTEST sobre tolerabilidade, eficácia e segurança do abatacepte ou infliximabe versus placebo no tratamento da artrite reumatóide (Schiff et al., 2008). O estudo foi multicêntrico, incluindo pacientes de 86 locais diferentes, dos quais 8 locais no Brasil. No ensaio duplo cego os pacientes foram randomizados 3:3:2 para abatacepte ($n=156$), infliximabe ($n=165$), ou placebo ($n=110$) associado ao metotrexato.

Após completar 1 ano de estudo duplo cego, esses pacientes foram elegíveis para receber abatacepte ~10 mg / kg na fase de longo prazo. Dos 431 pacientes inicialmente randomizados, 344 (79,8%) permaneceram com abatacepte no segundo ano.

No primeiro ano, 37,0% dos pacientes tratados com abatacepte alcançaram o DAS28 baixo (2,6–3,2) vs 23,0% dos tratados com infliximabe. Quanto à remissão (DAS28<2,6), ocorreu em 19,7% dos pacientes tratados com abatacepte vs 13,3% dos tratados com infliximabe.

No segundo ano, 41,7% vs 45,2% pacientes originalmente tratados com abatacepte vs infliximabe/mudança para abatacepte, respectivamente, alcançaram o DAS28 baixo e 26,1% vs 28,6% alcançaram remissão.

7.8. Ensaio de longo prazo em continuidade a ensaio randomizado, duplo cego e controlado, multinacional (Kremer et al., 2011)

O objetivo desta pesquisa foi avaliar o tratamento com abatacepte em pacientes com artrite reumatóide há mais de 3 anos e refratária ao metotrexato. Neste estudo multicêntrico, multinacional, duplo cego, 433 e 219 pacientes foram randomizados e tratados com abatacepte ~10 mg / kg ou placebo, respectivamente (Kremer et al., 2006); destes, respectivamente, 82,3% e 80,1% continuaram no terceiro ano.

A média do DAS28 no ano 3 foi de 3,16, com uma variação média em relação à linha de base de -3,21. Não foram observados eventos de segurança inesperados durante a fase de longo prazo.

No terceiro ano, 84,8%, 63,4% e 37,5% dos pacientes alcançaram, respectivamente, o ACR20, ACR50 e ACR70, em comparação com 82,3%, 54,3% e 32,4% dos pacientes no primeiro ano.

Em pacientes com resposta inadequada ao metotrexato, o abatacepte mostrou segurança e eficácia consistente e sustentada acima de 3 anos. Os dados sugerem também um aumento efeito modificador inibitório da doença sobre a progressão radiográfica.

Este tipo de estudo, chamado de fase *open label* de ensaios clínicos randomizados, embora perca a característica do estudo primário de ser duplo cego, pode trazer contribuições acerca da probabilidade de pacientes permanecerem em tratamento contínuo a longo prazo na prática clínica.

Altas taxas de retenção foram observada ao longo de 3 anos de tratamento com abatacept (aproximadamente 70%) e a taxa de abandono anual diminuiu durante o ano 3. Comparativamente, as taxas de retenção observadas nos ensaios com terapia anti-TNF por mais de 2-3 anos têm sido 61-75%.

7.9. Ensaio de longo prazo em continuidade a ensaio randomizado, duplo cego e controlado, multinacional (Westhovens et al., 2009)

O objetivo deste ensaio foi avaliar a segurança e eficácia de abatacepte mais metotrexato durante 5 anos em pacientes com artrite reumatóide. O estudo inicial de 12 meses, multicêntrico, multinacional, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (Kremer et al., 2005), envolveu 339 pacientes com AR ativa apesar de terapia com metotrexato, os quais foram aleatoriamente designados para receber abatacepte 10 mg/kg (n=115), abatacepte 2 mg/kg (n=105) ou placebo (n=119).

Os doentes que completaram o primeiro ano entraram no período de longo prazo no qual todos receberam uma dose fixa de abatacepte. Dos 235 pacientes que completaram o período duplo-cego, 219 entraram na extensão de longo prazo e 130 (59,4%) continuaram até o quinto ano de estudo.

As respostas ACR, respectivamente aos anos 1 e 5, foram ACR20 = 77,1% vs 82,7%; ACR50 = 53,0% vs 65,4%; ACR70 = 28,9% vs 40,4%.

O estado de baixa atividade da doença foi, respectivamente 48,2% vs 58,5% para os anos 1 e 5. O escore DAS28 (remissão) foi de 25,3% vs 45,3% nos anos 1 e 5, respectivamente.

Não foram observados eventos adversos inesperados durante a fase de longo prazo em comparação ao período duplo cego.

Desta forma, o estudo indicou que o abatacepte manteve a eficácia ao longo de 5 anos de tratamento, assim como segurança e tolerabilidade.

7.10. Vieses e limitações

Deve ser considerada uma série de limitações nesse parecer e em outros estudos que procuram analisar a custo-efetividade de tratamentos da Artrite Reumatoide, assim como de outras doenças autoimunes que seguem as mesmas linhas gerais. É uma doença progressiva, com tratamentos de longo prazo que procuram reduzir os sintomas e com respostas diferentes para cada paciente. Devido à diversidade de opções de tratamento e às diferentes respostas possíveis, os protocolos clínicos seguem uma estrutura de escalonamento – primeiro, tentam-se tratamentos mais custo-efetivos, com direcionamento para outras opções em caso de ausência de resposta.

A grande quantidade de possibilidades de escalonamento torna difícil realizar estudos comparativos diretos entre as drogas sob os mesmos parâmetros de dosagem, tempo de início do tratamento, utilização de outras drogas anteriores e prognósticos dos pacientes. Muitas das drogas possuem diferentes mecanismos de ação e as características dos pacientes podem influenciar sua resposta, o que exigiria mais análises de subgrupos, cujos fatores determinantes ainda não são bem conhecidos.

A seguir são arroladas as limitações discutidas pelos próprios autores dos estudos selecionados para este parecer. Eles ilustram a complexidade do campo na realização dos estudos.

Os autores da ATS e das revisões sistemáticas (Malottki et al., 2011; Singh et al., 2011; Kristensen et al., 2011; Maxwell & Singh, 2011) comentam algumas das limitações ao realizar seus trabalhos:

- falta de comunicação de muitos resultados importantes nos estudos selecionados;

- dificuldade de eliminar fatores de confusão quando se comparam os resultados de ensaios realizados em diferentes locais, com diferentes durações e em pacientes com possíveis diferenças na situação da doença;
- ausência de ensaios cabeça a cabeça que comparem as diferentes drogas;
- na ausência de comparações diretas, têm sido utilizadas comparações indiretas; elas podem fornecer informações úteis, no entanto têm várias limitações.
- com a introdução de múltiplas DMCD cujas eficácias ainda necessitam ser comparadas entre si, não está claro qual DMCD biológica é mais eficaz, mais segura e melhor adaptada aos diferentes subgrupos de pacientes que sofrem de artrite reumatóide.

Por outro lado, os autores dos ensaios clínicos (Schiff et al., 2011; Kremer et al., 2011; Westhovens et al., 2009) abordam limitações que precisam ser consideradas ao analisar tais estudos:

- a eficácia dos resultados são baseados em análise conforme observado (sem intenção de tratar), sendo vulneráveis a interrupções;
- a fase de longo prazo dos ensaios clínicos (conhecidos como fase open label) devem ser considerados no contexto de limitações próprias deste tipo de estudo: há uma seleção de pacientes, uma vez que aqueles que apresentaram reações adversas ou não responderam ao tratamento no primeiro ano do ensaio clínico não permanecem na fase de longo prazo;
- os pacientes selecionados para os ensaios clínicos podem não representar pacientes típicos encontrados na prática clínica, que geralmente apresentam quadro menos grave.

A AR é um tipo de doença cujo tratamento interessa atualmente à indústria farmacêutica devido à nova onda de drogas biológicas, para as quais podem praticar margens de lucro mais atrativas para si. A Artrite Reumatoide é uma doença que causa grande sofrimento físico e psíquico para os pacientes e, mesmo que diversas alternativas de tratamento ofereçam riscos de infecções como efeitos adversos, a mitigação dos efeitos da doença parecem ser preferíveis. Isso tem incentivado o desenvolvimento de novas drogas na mesma linha, elevando sua diversidade e exigindo mais estudo de custo-efetividade. Por isso, muitos estudos são patrocinados ou contam com a participação de pesquisadores vinculados a indústrias farmacêuticas.

Esse parecer enfoca o Abatacepte como opção de tratamento após o uso de DMCD não biológicas, o que oferece uma base de decisão para o gestor quando se considera essa droga especificamente. No entanto, as conclusões aqui delineadas procuram não aumentar o escopo do levantamento, discutindo mais a fundo os estudos sobre outras drogas competidoras ou complementares. Também procurou se limitar à sequência específica de tratamento, sendo que há alguns poucos estudos não considerados que analisam a custo-efetividade do início do tratamento já com drogas biológicas, sob o preceito de que o tratamento precoce com a droga mais cara pode ainda ser vantajoso por evitar qualquer avanço da doença.

O parecer também não conseguiu dados suficientes para fazer uma análise econômica aplicada ao sistema de saúde brasileiro. Essa análise pode ser bastante sensível aos seus preços em determinado mercado, e isso ainda pode mudar no médio prazo, à medida que se aproxima a data de expiração de patentes das primeiras drogas biológicas para o tratamento.

8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

A mudança na política brasileira de assistência farmacêutica tem ampliado de forma considerável o acesso da população aos medicamentos. Enquanto em 1993 eram distribuídos 15 fármacos em 31 diferentes apresentações farmacêuticas, em 2009 esses números aumentaram, respectivamente, para 109 e 243. Com relação aos gastos do Ministério da Saúde com a aquisição de medicamentos, o valor quase que dobrou do ano 2000 para 2007, passando de R\$ 684.975.404,43 para R\$ 1.410.181.600,74. Em 2007, a AR respondeu por uma participação de 10,4% (R\$ 147.232.846,74) no total anual dos gastos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, atrás apenas dos transplantes, esquizofrenia e esclerose múltipla (Carias et al., 2011).

Sabe-se que no início da AR os custos indiretos são o dobro dos custos diretos. Os cuidadores informais carregam um fardo considerável em termos de perdas de emprego remunerado, de atividade de lazer e de saúde. Porém os custos da medicação, especialmente naqueles tratados com agentes biológicos, representam a maioria dos custos diretos da doença.

O relatório de Avaliação de Tecnologia em Saúde, realizado por Malottki et al. (2011), traz uma avaliação de custo-efetividade para diversas drogas biológicas. Primeiramente, os autores fizeram um levantamento de estudos econômicos independentes e publicados e, em seguida, avaliaram estudos apresentados pelos laboratórios fabricantes. Entre os estudos independentes publicados até 2009, foram encontrados 38 em uma busca inicial, dos quais apenas 4 se adequaram aos critérios de seleção, dois deles relativos ao rituximabe, e outros dois ao abatacepte. Esses dois últimos avaliavam o abatacepte após falta de resposta a inibidores TNF, no entanto, utilizando diferentes modelos, sequências de tratamento e perspectivas. Não puderam ser feitas comparações diretas. Um dos estudos concluiu que o abatacepte é mais custo-efetivo que inflixumabe para pacientes sem resposta ao etanercepte. O segundo concluiu que o abatacepte junto com metotrexato é mais custo-efetivo que tratamento apenas com metotrexato. A análise apresentada pela Bristol-Myers Squibb, fabricante do Orencia, marca do abatacepte, faz uma comparação com o adalimumabe, etanercepte, inflixumabe e rituximabe, usando como base comparadora uma “cesta” que abrange diversos inibidores TNF. Este relatório concluiu que o abatacepte é custo-efetivo em comparação ao rituximabe (ambos seguidos de inflixumabe) e que o abatacepte é mais custo-efetivo que a “cesta” de inibidores TNF.

Um estudo norte-americano indica maior custo-efetividade do abatacepte em relação ao rituximabe (Yuan et al., 2010). No entanto, esse resultado deve ser observado com muita

cautela devido às assunções feitas. O estudo utiliza um modelo matemático de simulação de progressão da doença durante o tempo, utilizando dados de ensaios clínicos (ATTAIN e REFLEX) para simular estudo de coorte sobre uma população hipotética de 10.000 mulheres entre 55-64 anos. Além da limitação das características da população, a simulação assume uma perspectiva de instituições pagadoras (como operadoras de planos de saúde) nos Estados Unidos, com custos de aquisição mais altos para o Rituximabe (primeira aquisição no valor de US\$18100 para Abatacepte e de US\$19964 para Rituximabe, com esquema de queda de preço do Abatacepte em aquisições subsequentes). Esse estudo foi realizado pela própria fabricante, a Bristol-Myers Squibb.

Uma revisão sistemática publicada em maio de 2010, com buscas realizadas até dezembro de 2008 (Schoels et al., 2010), chega às mesmas conclusões sobre a dificuldade de comparação direta, de que o abatacept é custo-efetivo, e até mesmo aponta um estudo em que ele se apresenta como mais custo-efetivo que o rituximabe. Esta análise econômica dá suporte à sequência de tratamento que vai do início precoce com DMCD não biológicas, escalando rapidamente quando não há resposta adequada. Nesse arranjo estratégico de tratamento, o uso de drogas biológicas, mais caras, tornou-se custo-efetivo. No entanto, é importante notar que essa revisão sistemática incluiu o estudo fornecido pelo fabricante já citado.

9. PROTOCOLOS, POLÍTICAS DE COBERTURA E CONSENSOS

Além dos protocolos de tratamento de doenças emitidos por órgãos governamentais e não governamentais, é possível obter documentos sobre políticas de cobertura para medicamentos em certos países. Sociedades médicas de reumatologia de diversos países também emitem pareceres e protocolos sobre o tratamento da artrite reumatoide e o uso de drogas biológicas. Inglaterra, Canadá e Austrália possuem processos bem definidos para estabelecimento de políticas de cobertura, baseadas em evidências científicas de efetividade e custo-efetividade. Na América Latina, o Fundo Nacional de Recursos do Uruguai também tem atuado desta forma. A seguir é apresentado um resumo. Mais detalhes podem ser encontrados nos Quadros 7 a 9 (no Anexo).

9.1. Protocolos e políticas de cobertura

No Brasil, a versão mais recente de protocolo sobre tratamento da artrite reumatóide foi publicada pelo Ministério da Saúde há cinco anos (Brasil, 2006). O protocolo incluiu as DMCD biológicas infliximabe, etanercepte e adalimumabe como possibilidades terapêuticas. Estas são as DMCD que constam do Grupo 1A da Portaria nº 2981, categoria de medicamentos cuja aquisição é centralizada pelo Ministério da Saúde.

No Reino Unido, o National Institute for Health and Clinical Excellence publicou um protocolo em fevereiro de 2009 e atualizado em agosto de 2010, citando o abatacepte, em combinação com metotrexato, como uma opção adicional de tratamento no caso de contraindicação do rituximabe. Recomenda que o tratamento com abatacepte seja

mantido se houver resposta em 6 meses de tratamento continuado, monitorado com avaliação DAS28. O grupo que elaborou o protocolo considerou que os modelos econômicos utilizados para avaliar o abatacepte o mostram menos custo-efetivo que o rituximabe (NICE, 2009; NICE, 2010).

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, agência nacional canadense de avaliação de tecnologias em saúde, incluiu o abatacepte em sua lista de cobertura de forma semelhante aos inibidores TNF. Considera o abatacepte, em conjunto com metotrexato, mais eficaz que o placebo para pacientes sem resposta anterior a outras DMCD. O parecer cita um estudo de custo-efetividade do fabricante igualando-o a outras drogas do gênero (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2010).

O Ministério da Saúde da Província de Ontário, no Canadá, estabelece suas próprias diretrizes de cobertura, já que as recomendações da agência nacional canadense não são normativas, e, portanto, suas províncias podem tomar decisões próprias a esse respeito. A Província de Ontário tomou a decisão de não cobrir o abatacepte, justificando-a pela existência de outras drogas mais custo-efetivas com o mesmo fim. A decisão, portanto, é feita com base econômica não abordando a discussão sobre sua eficácia (Ministry of Health and Long-Term Care, 2011).

O Ministério da Saúde da Austrália, que emite avaliações normativas para o país, incluiu o abatacepte na lista de alternativas para o tratamento da artrite reumatoide para pacientes que não tenham respostas adequadas ao metotrexato combinado a outras DMCD (Australian Government Department of Health and Ageing, 2011).

O Fundo Nacional de Recursos do Uruguai, em seu protocolo atualizado em março de 2010 e publicado em outubro do mesmo ano, não incluiu o abatacepte em sua lista de cobertura de medicamentos para tratamento da artrite reumatoide (Fondo Nacional de Recursos - Uruguay, 2010).

9.2. Consensos de associações médicas

A Sociedade Brasileira de Reumatologia atualizou em 2007 a versão anterior do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide (Bértolo et al., 2007), no qual apresenta de forma breve como diagnosticar e tratar a doença, incluindo a indicação de DMCD biológicas em caso de ausência de resposta ao tratamento evolutivo inicialmente com metotrexate e depois com combinações de DMCD não biológicas. Cita as DMCD disponíveis comercialmente no Brasil: bloqueadores de TNF (adalimumabe, etanercepte e infliximabe); depletor de linfócito B (rituximabe); modulador da coestimulação (abatacepte).

A Latin American Rheumatology Associations of the Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR) publicou um documento sobre o Consenso Latino-Americano para o Tratamento de Artrite Reumatoide, desenvolvido em Quito, Equador, em 12-14 setembro de 2003 (PANLAR e GLADAR, 2006). O evento foi patrocinado pela empresa

Abbott e foram convidados representantes de todas as associações latinoamericanas de reumatologia registradas no PANLAR. O documento foi elaborado na época em que os agentes inibidores do TNF eram uma novidade. Recomenda a utilização de DMCD não biológicas para o tratamento de pacientes com AR. Quanto aos agentes biológicos, embora pareçam excelentes opções terapêuticas, concluem que evidências adicionais são necessárias à sua utilização na região, bem como sobre a epidemiologia, fatores de risco, comorbidades, qualidade de vida, risco de infecções, uso de recursos, mortalidade e fármaco-economia.

A European League Against Rheumatism (EULAR) conta com um consenso mais recente sobre a utilização de glicocorticoides e de DMCD biológicas e não biológicas no tratamento da artrite reumatoide (Smolen, 2010). Este consenso foi elaborado a partir de uma análise de cinco revisões sistemáticas, posteriormente submetida à discussão de especialistas. Suas conclusões apoiam a custo-efetividade da sequência de tratamentos, que escala até uma linha que utiliza as drogas biológicas se não houver resposta anterior a DMCD sintéticas. Salaria apenas que não há evidências suficientes para comprovar a custo-efetividade de uma linha de tratamentos que já se inicia com as DMCD biológicas.

10. RECOMENDAÇÕES

A análise dos estudos citados neste relatório indica que o abatacepte possui eficácia semelhante a outras DMCD biológicas, não se diferenciando em termos de desfechos para a saúde ou de segurança. Torna-se, portanto, uma opção adicional de tratamento, podendo ser recomendado no caso de ausência de resposta ou reações negativas a outras drogas.

No entanto, devem-se levar em conta as limitações metodológicas destes estudos, particularmente pela ausência de comparação direta de eficácia entre as drogas. Da mesma forma, faltam comparações econômicas diretas. Essa situação, em que diversas drogas compartilham eficácia e segurança semelhantes, é um caso típico em que podem ser aplicados estudos de custo-minimização, isto é, quando as opções possuem resultados semelhantes é mais importante avaliar qual a opção menos cara.

Entre os estudos de avaliação econômica e as diretrizes de cobertura de alguns países observados, pode-se perceber que o rituximabe tem sido uma referência por estar a mais tempo estabelecido no mercado. O NICE, por exemplo, recomenda o uso de outras DMCD biológicas apenas após a tentativa sem resultados satisfatórios com o rituximabe.

Percebe-se que o preço da droga em um mercado pode determinar o resultado de um estudo de custo-efetividade para aquele país, por isso é necessário que cada país avalie sua viabilidade econômica para decidir pela incorporação ou não de um novo medicamento.

Nesse contexto, torna-se importante recomendar a necessidade de atualização do protocolo brasileiro para tratamento de artrite reumatoide, principalmente no que tange ao uso de DMCD biológicas. A ausência de um protocolo atualizado abre brechas para o acesso via ações judiciais. Do ponto de vista econômico, a compra descentralizada desses medicamentos de alto custo em pequenas quantidades para atender essas ações pode diminuir o custo-efetividade da droga.

A atualização do protocolo, como efeito indireto, poderia promover uma queda de preços, já que o acesso ao medicamento passaria a ser ordenado e negociado, comportamento a ser observado na prática. É importante levar em conta, também, que a data de queda da patente rituximabe se aproxima em muitos países (a partir de 2013, sendo que nos EUA cairá em 2015), e outros laboratórios já preparam biosimilares, o que pode levar à queda de preços deste e dos outros medicamentos biológicos, favorecendo as medidas de custo-eficácia.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JMW, Hobbs K, Huizinga TWJ, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Menard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis & rheumatism* 2010;62(9): 2569–81. [acesso em 15 de novembro de 2011]. Disponível em:

http://www.rheumatology.org/practice/clinical/classification/ra/2010_revised_criteria_classification_ra.pdf

Australian Government Department of Health and Ageing. *Australian Public Assessment Report for Abatacept (rch)*. July 2011. [acesso em 15 de novembro de 2011]. Disponível em: www.tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-orencia.pdf

Bértolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F, Lima FAC, Laurindo IM, Silveira IG, Pereira IA, Loures MAR, Azevedo MN, Freitas MVC, Pedreira Neto MS, Xavier RM, Giorgi RDN, Kowalski SC, Anti SMA. Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol* 2007;47(3): 151-9. [acesso em 04 de junho de 2011]. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042007000300003&lng=en. doi: 10.1590/S0482-50042007000300003.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria SCTIE nº 66 de 06 de novembro de 2006. *Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Reumatoide*. [acesso em 15 de novembro de 2011]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/.../pcdt_artrite_reumatoide_2006.pdf.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos*. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. rev. e ampl. – Brasília : Ministério da Saúde, 2009. 62 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos). [acesso em 04 de junho de 2011]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/metodologicas_elaboraca_pareceres_tecnico_cientificos.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 2981/GM, de 26 de novembro de 2009. *Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica*. [acesso em 15 de novembro de 2011]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria_gm_2981_3439_ceaf.pdf

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. *Common Drug Review Abatacept Resubmission (Orencia – Bristol-Myers Squibb) Indication: Rheumatoid Arthritis*. July 2010. [acesso em 15 de novembro de 2011]. Disponível em: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Orencia-Resubmission_June-17-2010.pdf

Carias CM, Vieira FS, Giordano CV, Zucchi P. Medicamentos de dispensação excepcional: histórico e gastos do Ministério da Saúde do Brasil. *Rev Saúde Pública* 2011;45(2):233-40. [acesso em 15 de dezembro de 2011]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102011000200001

Fondo Nacional de Recursos – Uruguay. *Artritis Reumatoidea*, outubro 2010. [acesso em 15 de dezembro de 2011]. Disponível em: <http://fnr.gub.uy/artritis-reumatoidea>

Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W, Steinfeld S, Tindall E, Becker JC, Li T, Nuamah IF, Aranda R, Moreland LW. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(8):2263-71. [acesso em 15 de novembro de 2011]. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.21201/pdf>

Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Li T, Ge Z, Becker JC, Westhovens R. Effects of Abatacept in Patients with Methotrexate-Resistant Active Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2006;144(12):865-76. [acesso em 15 de novembro de 2011]. Disponível em: <http://www.annals.org/content/144/12/865.full.pdf+html>

Kremer JM, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Westhovens R, Li T, Zhou X, Becker J-C, Aranda R, Peterfy C, Genant HK. Long-term safety, efficacy and inhibition of radiographic progression with abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: 3-year results from the AIM trial. *Ann Rheum*

Dis 2011;70:1826-30. [acesso em 21 de outubro de 2011]. Disponível em:
<http://ard.bmj.com/content/70/10/1826.full.pdf>

Kristensen LE; Jakobsen AK; Bartels EM; Geborek P; Bliddal H; Saxne T; Danneskiold-Samsøe B; Christensen R. The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systematic quantitative review of randomized controlled trials. *Scand J Rheumatol* 2011;40(1):1-7.

Latin American Rheumatology Associations of the Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR) and the Grupo Latinoamericano de Estudio de Artritis Reumatoide (GLADAR). First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:ii7–ii22. [acesso em 15 de novembro de 2011]. Disponível em: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/.../ii7.full.pdf>

Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, Connock M, Jobanputra P, Moore D, Fry-Smith A, Chen Y-F. 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;15(14):1-278. [acesso em 15 de novembro de 2011]. Disponível em:
<http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1514.pdf>

Marques Neto JF, Gonçalves ET, Langen LFOB, Cunha MFL, Radominski S, Oliveira SM, Cury SE, Medeiros F, Sampaio GC. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reumatol* 1993;33(5):169-73. [acesso em 15 de novembro de 2011]. Resumo disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=169296&indexSearch=ID>

Maxwell L, Singh JA. *Abatacept for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 09, Art. No. CD007277. DOI: 10.1002/14651858.CD007277.pub4, 2011. [acesso em 15 de novembro de 2011]. Disponível em:
<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=abatacept&lang=pt>

Ministry of Health and Long-Term Care, Ontario Public Drug Programs. *Committee to Evaluate Drugs (CED) Recommendation Abatacept (Orencia®) rheumatoid arthritis*. May 2011. [acesso em 15 de novembro de 2011]. Disponível em:
<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/orencia.pdf>

Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LSR, Bertolo MB et al . Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51(3): 207-19. [acesso em 04 de junho de 2011]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042011000300002&lng=en. doi: 10.1590/S0482-50042011000300002.

Nam JL; Winthrop KL; van Vollenhoven RF; Pavelka K; Valesini G; Hensor EMA; Worthy G; Landewé R; Smolen JS; Emery P; Buch MC. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 2010;69:976-86.

NICE clinical guideline 79, February 2009. *Rheumatoid arthritis: The management of rheumatoid arthritis in adults*. [acesso em 15 de novembro de 2011]. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/CG79>.

NICE technology appraisal guidance 195, November 2010. *Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor*. [acesso em 15 de novembro de 2011]. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA195>.

Salliot C; Finckh A; Katchamart W; Lu Y; Sun Y; Bombardier C; Keystone E. 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* 2011;70:266-71.

Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, Saldade C, Aranda R, Becker JC, Nys M, le Bars M, Reed DM, Poncet C, Dougados M. Clinical response and tolerability to abatacept in patients with rheumatoid arthritis previously treated with infliximab or abatacept: open-label extension of the ATTEST Study. *Ann Rheum Dis* 2011;70(11):2003-7. [acesso em 15 de novembro de 2011]. Disponível em: <http://ard.bmj.com/content/70/11/2003.full.pdf>

Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, Saldade C, Li T, Aranda R, Becker J-C, Lin C, Cornet PLN, Dougados M. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096-103. [acesso em 15 de novembro de 2011]. Disponível em: <http://ard.bmj.com/content/67/8/1096.full.pdf+html>

Schoels M, Wong J, Scott DL, Zink A, Richards P, Landewé R, Smolen JS, Aletaha D. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69: 995-1003.

Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Tanjong GE, Tugwell P. *Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews*. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 08, Art. No. CD007848. DOI: 10.1002/14651858.CD007848.pub4, 2011a. [acesso em 15 de novembro de 2011]. Disponível em:

<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=artrite%20and%20r eumatoide&lang=pt>

Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong GE, Maxwell L, MacDonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MPT, Tugwell P, Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 08, Art. No. CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2, 2011b. [acesso em 15 de novembro de 2011]. Disponível em:

<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=artrite%20and%20r eumatoide&lang=pt>

Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, Aletaha D, Buch M, Gossec L, Huizinga T, Bijlsma JW, Burmester G, Combe B, Cutolo M, Gabay C, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Kvien TK, Martin-Mola E, McInnes I, Pavelka K, van Riel P, Scholte M, Scott DL, Sokka T, Valesini G, van Vollenhoven R, Winthrop KL, Wong J, Zink A, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964–75. [acesso em 15 de dezembro de 2011]. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2935329/pdf/ard-69-06-0964.pdf>

Yuan Y, Trivedi D, Maclean R, Rosenblatt L. Indirect cost-effectiveness analyses of abatacept and rituximab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis in the United States. *J Med Econ* 2010;13(1):33-41.

Westhovens R, Kremer JM, Moreland LW, Emery P, Russell AS, Li T, Aranda R, Becker JC, Qi K, Dougados M. Safety and Efficacy of the Selective Costimulation Modulator Abatacept in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Background Methotrexate: A 5-year Extended Phase IIB Study. *J Rheumatol* 2009; 36(4):736-42. [acesso em 15 de novembro de 2011]. Disponível em: <http://www.jrheum.org/content/36/4/736.full.pdf+html>

12. ANEXOS

Quadro 1. Bases de dados e termos utilizados para a busca de artigos publicados.

Bases de dados	Termos de busca	Observações
Medline (Pubmed) Busca Principal	((("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields])) AND ("abatacept"[Supplementary Concept] OR "abatacept"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND "2008/11/20"[PDat] : "2011/11/19"[PDat])	Foram selecionados inicialmente apenas “Categorias de Estudos Clínicos” e “Revisões Sistemáticas”.
Medline (Pubmed) Clinical Queries	Therapy/Broad[filter] AND ((("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields])) AND ("abatacept"[Supplementary Concept] OR "abatacept"[All Fields])) AND ("2008/11/20"[PDat] : "2011/11/19"[PDat])	Optou-se por realizar uma busca redundante na busca principal do Pubmed e na busca especializada Clinical Queries, já que foram detectadas pequenas diferenças em seus resultados - o identificador comum dos estudos, então, pôde ser utilizado para eliminar os resultados repetidos.
Embase	'abatacept'/exp/mj AND rheumatoid AND 'arthritis'/exp/mj AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2010-2012]/py AND 'rheumatoid arthritis'/de AND ('Article'/it OR 'Article in Press'/it OR 'Review'/it)	O termo “rheumatoid” não é automaticamente reconhecido pelo dicionário (Emtree) e a busca dos termos “abatacept rheumatoid arthritis” retorna muitos resultados não relacionados. Assim, decidiu-se pela utilização dos filtros adicionais oferecidos pelo mecanismo de busca.
Trip Database	(abatacept rheumatoid arthritis) (not title:juvenile) from:2010	Foram selecionadas: <ul style="list-style-type: none"> ⤴ Todas as evidências secundárias ⤴ Pesquisas primárias centrais ⤴ Pesquisas primárias estendidas
Google Acadêmico	tudonotítulo: abatacept "rheumatoid arthritis" (definindo na busca avançada: “publicado a partir de 2010”)	O Google Acadêmico não gera uma sequência de termos de busca como as outras bases de dados científicas.
LILACS	abatacept AND rheumatoid AND arthritis	

SciELO	rheumatoid arthritis	Os termos foram limitados à doença, já que o uso de “abatacept rheumatoid arthritis” resultou em apenas um artigo relacionado a outra doença.
Sites específicos		Alguns consensos e protocolos puderam ser levantados nas buscas. No entanto, com a ausência de pareceres de órgãos governamentais reconhecidos, e pela importância desses documentos para o objetivo desse parecer, optou-se pela busca individual nos sites das agências e avaliação de tecnologias do Canadá, de sua província de Ontário, da Austrália e do Uruguai.

Quadro 2. Análise da qualidade da evidência apresentada na ATS, nas revisões sistemáticas e nas metanálises selecionadas para o parecer.

Referência	Malottki K et al., 2011 (ATS)	Singh JA et al., 2011a	Kristensen LE et al., 2011
A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?	sim	sim	sim
A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa?	sim	sim	sim
Os estudos primários apresentavam alta qualidade metodológica?	sim	sim	sim
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	sim	sim	sim
Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?	sim	sim	sim
Qual a precisão dos resultados?	IC95% favoráveis (ACR 20)	IC95% favoráveis	IC95% favoráveis
Todos os desfechos importantes foram considerados?	sim	sim	sim

Quadro 3. Análise da qualidade da evidência apresentada na ATS, nas revisões sistemáticas e nas metanálises selecionadas para o parecer (continuação).

Referência	Maxwell L et al., 2011	Salliot C et al. , 2011	Nam JL et al., 2010
A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?	sim	sim	sim
A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa?	sim	sim	sim
Os estudos primários apresentavam alta qualidade metodológica?	sim	sim	sim
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	sim	sim	sim
Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?	sim	sim	sim
Qual a precisão dos resultados?	IC95% favoráveis	IC95% favoráveis	IC95% favoráveis
Todos os desfechos importantes foram considerados?	sim	sim	sim

Quadro 4. Análise da qualidade da evidência apresentada na Extensão *Open Label* dos ensaios clínicos randomizados controlados, selecionados para o parecer.

Referência	Schiff M et al., 2011	Kremer JM et al., 2011	Westhovens R et al., 2009
O estudo é randomizado?	Sim, no primeiro ano. Depois todos passaram a receber abatacepte.	Sim, no primeiro ano. Depois todos passaram a receber abatacepte.	Sim, no primeiro ano. Depois todos passaram a receber abatacepte.
A alocação dos pacientes nos grupos foi sigilosa?	Sim, no primeiro ano	Sim, no primeiro ano	Sim, no primeiro ano
Os pacientes foram analisados nos grupos aos quais foram randomizados?	Sim no primeiro ano. Não neste artigo que se refere à fase open label.	Sim no primeiro ano. Não neste artigo que se refere à fase open label.	Sim no primeiro ano. Não neste artigo que se refere à fase open label.

Os pacientes dos dois grupos eram semelhantes com relação a fatores de prognóstico previamente conhecidos?	Sim.	Sim.	Sim.
O estudo foi cego?	Sim, no primeiro ano.	Sim, no primeiro ano.	Sim, no primeiro ano.
Fora a intervenção experimental, os grupos foram tratados igualmente?	Sim.	Sim.	Sim.
O acompanhamento foi completo?	No segundo ano houve perda de 20,2% dos pacientes, mas isso não comprometeu a comparação entre os grupos.	82,3% do grupo Abatacepte e 80,1% do grupo Placebo foram acompanhados durante 3 anos	59,4% completaram 4 anos de tratamento
Quão significativo foi o efeito do tratamento?	Mostra que pacientes que deixam de responder bem ao Infliximab, alcançam resultados semelhantes ao grupo Abatacepte após a mudança de terapia.	1/3 dos pacientes com remissão e 70,0% com melhora dos sintomas; apenas 3,7% descontinuaram devido a falha de tratamento	48,2% remissão no primeiro ano e 58,5% no quinto ano, assim como melhora dos sintomas e sinais entre os pacientes que receberam a maior dose de Abatacepte desde o início. Não cita os demais.
Quão precisos foram os efeitos do tratamento?	IC95% amplo, variando numa faixa de 15 a 20 pontos.	IC95% amplo, variando em torno de 10 pontos	IC95% amplo, variando numa faixa de 20 a 25 pontos.
Os pacientes do estudo são semelhantes aos de interesse?	Sim, o grupo que passou a usar Abatacepte após falha do Infliximab	Não, grupo com tendência a apresentar quadros clínicos mais graves.	Não, grupo com tendência a apresentar quadros clínicos mais graves.
Todos os desfechos importantes foram considerados?	Sim.	Sim. Ênfase nos aspectos radiográficos.	Sim.

Quadro 5. Resumos da ATS, das revisões sistemáticas e das metanálises selecionadas para o parecer.

Referência	Tipo de estudo/população	Objetivo	Desfechos	Resultados
Malottki et al., 2011	<ul style="list-style-type: none"> • ATS (NIHR, UK) • Revisão sistemática de estudos primários de Cochrane Library, MEDLINE (Ovid) e EMBASE até julho 2009. • 5 ensaios clínicos randomizados controlados; 1 estudo comparativo; 1 estudo controlado; 28 estudos sem controle • ABATACEPT: 3 estudos, sendo 1 ensaio clínico randomizado (Abatacepte n = 258 vs placebo n = 133, duração 6 meses); 1 estudo open label (n = 317, mais de 5 anos) e 1 estudo não controlado (n = 1046, 6 meses) 	<p>Avaliar a eficácia clínica e custo-efetividade de 5 DMCD biológicas, incluindo o abatacepte, quando usados em pacientes com AR que não conseguiram melhorar depois de tentar um primeiro inibidor de fator de necrose tumoral (TNF).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20 • ACR50 • ACR70 • DAS28 • HAQ 	<p>Um ensaio clínico randomizado demonstrou a eficácia do abatacepte. Aos 6 meses significativamente mais pacientes tratados com abatacepte alcançaram o ACR20, ACR 50 e ACR70 em comparação com aqueles tratados com placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR20 (RR = 2,56; IC 95% 1,77 a 3,69) • ACR50 (RR = 5,36; IC 95% 2,19 a 13,10) • ACR70 (RR = 6,70; IC 95% 1,62 a 27,80) <p>O mesmo estudo apontou diferenças significativas entre os grupos em favor da abatacepte aos seis meses para a mudança na média em relação ao valor basal no escore DAS28 e mudança na média do valor inicial do HAQ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DAS28 foi -1,98 vs -0,71. A diferença entre esses valores foi -1,27 (IC95% -1,62 a -0,93). • HAQ foi -0,45 vs -0,11 no placebo, e a diferença entre os dois grupos foi

				<p>estatisticamente significativa (p <0,001).</p> <p>Comparação indireta entre Rituximabe e Abatacepte mostrou semelhança:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR20 (RR = 1,12; IC 95% 0,68 a 1,84).
<p>LIMITAÇÕES: Um dos autores possui conflito de interesses com relação a indústrias farmacêuticas.</p>				
Singh et al., 2011a	<ul style="list-style-type: none"> • Revisão de revisões sistemáticas Cochrane • Seleção: 6 revisões sistemáticas completas e atualizadas até maio 2009 • 1 revisão sobre abatacept incluía 7 ensaios clínicos randomizados comparando abatacept sozinho ou em combinação com DMCD com placebo ou outras DMCD. 	<p>Comparar a eficácia e segurança de 6 DMCD biológicas, incluindo o abatacept.</p>	<p>ACR70</p> <p>NNTB e NNTD</p>	<ul style="list-style-type: none"> • OR de ACR70 para cada DMCD biológica: abatacepte 4,00 (IC 95% 2,21-7,21); adalimumab 3,98 (IC 95% 2,48-6,40); anakinra 1,63 (IC 95% 0,72-3,65); etanercept 4.05 (95% CI 2,07-7,93); infliximab 3,23 (IC 95% 1,42-7,37); e rituximab 5,30 (IC 95% 2,35-11,92). • Resultados em termos de NNTB: 5 (IC 95% 3 a 10) pacientes para abatacepte, 4 (IC 95% 3 a 6) para adalimumab, 3 (IC 95% 3 a 5) para etanercept , 5 (IC 95% 3 a 18) para infliximab e 4 (IC 95% 3 a 8) para rituximab. Para anakinra o número necessário para tratar para um benefício não foi significativo.

				<ul style="list-style-type: none"> • Resultados em termos de NNTD (retirada devido a eventos adversos): 39 (IC 95% 19-162) para adalimumab, 31 (IC 95% 17-92) para anakinra e 18 (IC 95% 8-72) para infliximab. NNTD para etanercept, abatacepte e rituximab não foram significativos.
LIMITAÇÕES: Os ensaios clínicos incluídos nas revisões, de maneira geral, comparam a DMCD com placebo.				
Kristensen et al. 2011	<ul style="list-style-type: none"> • revisão sistemática • Busca: MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane e Registro de Ensaios Clínicos controlados 01 de novembro de 2009 • Seleção: 5 ensaios clínicos randomizados, 1 para cada uma das drogas 	Avaliar o número necessário para tratar (NNTB) e o número necessário para causar dano (NNTD) da segunda geração de biológicos (abatacepte, pegol, rituximab, golimumab, e tocilizumab) em pacientes com uso concomitante de metotrexato.	NNTB NNTD	<ul style="list-style-type: none"> • NNTB: Abatacepte 4 pacientes; Certolizumab (4 pacientes); Golimumab-50 (5 pacientes); Golimumab-100 (6 pacientes); Rituximab-0.5 (5 pacientes); Rituximab-1.0 (5 pacientes); Tocilizumab-4 (5 pacientes); Tocilizumab-8 (4 pacientes).
LIMITAÇÕES: Os próprios autores discutem que é muito difícil eliminar os fatores de confusão ao comparar resultados de ensaios realizados em diferentes locais, com durações diferentes e provavelmente envolvendo pacientes em diferentes condições de doença.				
Maxwell e Singh, 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Revisão sistemática Cochrane • Busca: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The 	Avaliar a eficácia e segurança de abatacepte na	ACR50 e outros	RESULTADO PRINCIPAL ACR 50 aos 12 meses: RR 2,21 (IC 95% 1,73 a 2,82) com uma

Cochrane Library 2007, Issue 1), MEDLINE (desde 1966), EMBASE (desde 1980), ACP Journal Club (desde 2000) e Biosis Previews (desde 1990), em março 2007 e dezembro 2008.

- Seleção: 7 ensaios, 2908 pacientes (1863 abatacept e 1045 placebo)

redução da atividade da doença, e melhorar a dor e função em pessoas com artrite reumatóide.

diferença de risco absoluto 21% (IC95% de 16% a 27 %) em comparação a placebo.

o número necessário para tratar (NNTB) para atingir uma resposta ACR50 foi 5 (IC95% 4 a 7).

ANÁLISE DE SUBGRUPOS

Nos primeiros seis meses, pacientes que apresentavam resposta inadequada à terapia biológica estavam em um risco ligeiramente maior quanto a alcançar uma resposta ACR 20 (RR 2,27; IC95% 1,67-3,07) comparados com aqueles refratários ao metotrexato (RR 1,68; IC95% 1,48-1,91).

O risco relativo para uma resposta ACR 50 também foi menor em pacientes refratários a metotrexato (RR 2,38; IC95% 1,89-3,00) em comparação aos refratários a agentes biológicos (RR 2,96; IC95% 1,67-5,25).

O risco relativo para uma resposta ACR 70 também foi menor em pacientes refratários a metotrexato (RR 3,16; IC95% 2,12-4,71) em comparação aos refratários a agentes biológicos (RR 7,05; IC95% 1,98-25,14).

				Num período de 12 meses, uma análise agrupada dos pacientes refratários a metotrexato mostrou resultados estatisticamente significativos em favor do abatacepte para ACR 20 (RR 1,81; IC95% 1,56-2,10), ACR 50 (RR 2,27; IC95% 1,76-2,93) e ACR70 (RR 4,29; (IC95% 2,73-6,73).
LIMITAÇÃO: própria dos estudos selecionados				
Salliot et al., 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Revisão sistemática com metanálise • Busca: Medline, Cochrane Central e Embase, até outubro 2009; completado com resumos a partir de recentes reuniões científicas (ACR e EULAR nos últimos dois anos (2007-2009) • Seleção: 9 ensaios com anti-TNF (2476 pacientes), 3 com rituximab (604 pacientes), 3 com abatacept (1138 doentes) e 1 com tocilizumab (409 pacientes) 	Comparar a eficácia de DMCD biológicas, incluindo o abatacept em pacientes com resposta inadequada ao metotrexato e um anti-TNF, usando comparações indiretas.	ACR50	<p>Com relação à probabilidade de alcançar uma resposta ACR50, os agentes anti-TNF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mostraram maior probabilidade do que os não anti-TNF analisados em conjunto (OR 1,55; IC 95% 1,12 a 2,16; p= 0,008) • mostraram maior probabilidade do que o abatacepte (OR 1,81; IC 95% 1,23 a 2,65; p= 0,002)
LIMITAÇÕES: Falta de informações nos estudos, diferenças nas doses ou na duração das terapias anteriores.				
Nam et al., 2010	<ul style="list-style-type: none"> • Revisão sistemática, com metanálise. • Busca: Medline, Embase e Cochrane, de 1962 a fevereiro 2009 • 87 artigos e 40 resumos preencheram 	Avaliar a eficácia e segurança de 9 DMCD biológicas (inclui abatacept).	<ul style="list-style-type: none"> •ACR20 •ACR50 •ACR70 	<p>Com relação à probabilidade de alcançar uma resposta ACR20:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Abatacepte: RR 1,68 (IC 95% 1,47 a 1,90)

	<p>os critérios de inclusão.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metanálise para abatacepte em pacientes refratários ao metotrexate incluiu 3 ensaios clínicos randomizados (704 vs 448 pacientes, respectivamente com abatacept e placebo) • Metanálise para abatacepte em pacientes refratários ao TNF incluiu 1 ensaio clínico randomizado (258 vs 133 pacientes, respectivamente com abatacept e placebo) 			<ul style="list-style-type: none"> • DMCD biológicas: RR 1,43 (IC 95% 1,06 a 1,93)
<p>LIMITAÇÕES: Os ensaios selecionados diferem na seleção de pacientes, desenho do estudo, critérios de inclusão e regimes de tratamento.</p>				
<p>Singh et al., 2011b</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Metanálise de Cochrane Library, MEDLINE e EMBASE (até janeiro 2010). • 163 ensaios clínicos randomizados (n= 50.010 participantes) • 46 estudos open label (n=11.954 participantes) • Média de duração dos ensaios clínicos: 6 meses • Média de duração dos estudos open label: 13 meses 	<p>Comparar os efeitos adversos de 9 DMCD biológicas, incluindo o abatacept, na terapia de pacientes com qualquer condição da doença, exceto o HIV/Aids.</p>	<p>Reativação da tuberculose, linfoma e insuficiência cardíaca congestiva.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Total de eventos adversos na análise dos agentes biológicos enquanto grupo (OR 1,19; IC 95% 1,09-1,30; P = 0,00013) • Interrupção devido a eventos adversos (OR 1,32; IC 95% 1,06-1,64; P = 0,012) • Aumento do risco de reativação da tuberculose (OR 4,68; IC 95% 1,18-18,60; P = 0,028) • Abatacept mostrou uma tendência a causar menos eventos adversos graves na comparação indireta com as outras drogas biológicas.
<p>LIMITAÇÕES: A maioria dos ensaios é de curta duração. Muitos estudos não apresentavam informações claras sobre o delineamento.</p>				

Quadro 6. Resumos de Extensões *Open Label* dos ensaios clínicos randomizados controlados, selecionados para o parecer.

Referência	Tipo de estudo/população	Objetivo	Desfechos	Resultados
Kremer et al., 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo multicêntrico • Extensão open label de ensaio clínico randomizado duplo cego • 433 e 219 pacientes foram randomizados e tratados com abatacept ou placebo, respectivamente • 378 e 161 foram para a fase open label. • No ano 3, 440/539 pacientes permaneciam. 	Avaliar o tratamento com abatacept por mais de 3 anos em pacientes com artrite reumatóide (AR) refratária ao metotrexato (MTX).	<ul style="list-style-type: none"> • ACR • DAS • HAQ-DI 	<ul style="list-style-type: none"> • Ano 3: ACR 20, ACR50 e ACR70, respectivamente: 84,8%, 63,4% e 37,5% • Ano 1: ACR 20, ACR50 e ACR70, respectivamente: 82,3%, 54,3% e 32,4% <p>Não foram observados eventos de segurança inesperados durante a fase open label.</p>
LIMITAÇÕES: Próprias dos estudos open label, com perdas ao longo do tempo devido a eventos adversos e falta de resposta ao tratamento. Um dos autores é da empresa Bristol-Myers Squibb.				
Schiff et al., 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo multicêntrico • Extensão Open label de ensaio clínico randomizado duplo cego • 431 pacientes randomizados para abatacept (n=156), infliximab (n=165) ou placebo (n=110) • 344 (79,8%) pacientes permaneceram em abatacept no ano 2. 	Avaliar a eficácia e segurança do abatacept em pacientes virgens de DMCD biológicas e resposta inadequada ao metotrexato.	% de pacientes em LDAS (DAS28 baixo) e remissão	<p>Abatacept versus infl iximab, respectivamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDAS ano 1: 37,0 (IC 95%: 28,6-45,4) vs 23,0% (15,9-30,1) • Remissão ano 1: 19,7 (12,8-26,6) vs 13,3% (7,6-19,1) • LDAS ano 2: 41,7 (IC 95%: 32,7-50,8) vs 45,2% (36,5-53,9) • Remissão ano 2: 26,1 (18,1-34,1) vs 28,6% (20,7-36,5)

LIMITAÇÕES: Próprias dos estudos open label, com perdas ao longo do tempo devido a eventos adversos e falta de resposta ao tratamento. Três dos autores são da empresa Bristol-Myers Squibb.

<p>Westhovens et al., 2009</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo multicêntrico • 235 pacientes tratados com abatacept ou com placebo, período duplo-cego • 219 entraram na fase open label • 130 (59,4%) ano 5, em que todos receberam uma dose fixa de abatacept ~ 10 mg / kg. 	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar a segurança e a eficácia do abatacept mais metotrexato durante 5 anos em pacientes com artrite reumatóide. 	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20 • ACR50 • ACR70 • LDAS • Remissão • Evento adverso • Evento adverso grave 	<p>Comparação entre os anos 1 e 5, respectivamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR 20 = 77,1% vs 82,7% • ACR50 = 53,0% vs 65,4% • ACR70 = 28,9% vs 40,4% • LDAS 48,2% vs 58,5% • Remissão 25,3% vs 45,3% <p>• Taxas de eventos adversos (AE) e AE graves, respectivamente, 489,7 e 20,0/100 pacientes-ano durante o ano 1 versus 374,9 e 18,9/100 pacientes-ano no período acumulado.</p>
--------------------------------	--	--	---	--

LIMITAÇÕES: Próprias dos estudos open label, com perdas ao longo do tempo devido a eventos adversos e falta de resposta ao tratamento. O estudo foi apoiado por Bristol-Myers Squibb. Um dos autores trabalha nesta empresa.

Quadro 7. Resumos de protocolos selecionados para o parecer.

Órgão	Data	Comentário
NICE (Inglaterra)	Fevereiro 2009	Trata-se do protocolo de tratamento da artrite reumatoide, incluindo diagnóstico, referência e investigação. Delineia a sequência de tratamento para o sistema de saúde inglês. Considera o tratamento com glucocorticoides no curto prazo, mas também a adoção de metotrexato mais uma DMCD o quanto antes, em um prazo de 3 meses após a detecção de sintomas persistentes. Estabelece as diretrizes para esses tratamentos. A recomendação original desse protocolo de Fevereiro de 2009 não recomendava a utilização de abatacepte como opção de tratamento, mas ela foi revertida em Agosto de 2010, passando a valerem as diretrizes de avaliação 195, apresentadas abaixo.
NICE (Inglaterra)	Agosto 2010	Parte da revisão do protocolo 79 mantém o rituximabe em combinação com metotrexato como primeira opção de tratamento após a falta de resposta ou intolerância anterior a outra DMCD, incluindo um inibidor TNF. O abatacepte, em combinação com metotrexato, passa a ser uma opção de tratamento no caso de contra indicação do rituximabe. O tratamento com abatacepte só deve ser continuado se houver resposta em 6 meses de tratamento continuado, monitorado com avaliação DAS28, que deve ser realizada pelo menos a cada 6 meses também. O grupo que elaborou o protocolo considerou que os modelos econômicos utilizados para avaliar o abatacepte o mostram menos custo-efetivo que o rituximabe.
Ministério da Saúde - Brasil	Novembro 2006	O protocolo é desatualizado, tendo sido elaborado há cinco anos. Apesar de o abatacepte ter sido aprovado pelo FDA um ano antes (em Dezembro de 2005), o protocolo não menciona a droga, que apenas foi aprovada pela Anvisa em Setembro de 2010. As únicas DMCD biológicas nas diretrizes de tratamento são infliximabe, etanercepte e adalimumabe.

Quadro 8. Resumos de recomendações e políticas de cobertura selecionadas para o parecer.

Órgão	Data	Comentário
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	Junho 2010	A agência nacional canadense de avaliação de tecnologias em saúde inclui o abatacepte na sua lista de cobertura de forma semelhante aos inibidores TNF. Considera o abatacepte, em conjunto com metotrexato, mais eficaz que o placebo para pacientes sem resposta anterior a outras DMCDs. O parecer cita um estudo de custo-efetividade do fabricante igualando-o a outras drogas do gênero.
Ministry of Health and Long-Term Care, Ontario Public Drug Programs	Mai 2011	As recomendações da agência nacional canadense não são normativas, e, portanto, suas províncias podem tomar decisões próprias a esse respeito. A Província de Ontário tomou a decisão de não cobrir o abatacepte, justificando-a pela existência de outras drogas mais custo-efetivas com o mesmo fim. A decisão, portanto, é feita com base econômica não abordando a discussão sobre sua eficácia, e expressa em um comunicado curto.
Australian Government Department of Health and Ageing	Junho 2011	A agência nacional australiana, que emite avaliações normativas para o país, inclui o abatacepte na lista de alternativas para o tratamento da artrite reumatoide para pacientes que não tiveram respostas adequadas ao metotrexato combinado a outra DMCD. Sua análise de eficácia e segurança de baseia em ensaios clínicos selecionados. A análise econômica é baseada em um estudo de custo-minimização de comparação indireta apresentado pelo fabricante, o qual demonstra equivalência ao infliximabe.
Fondo Nacional de Recursos – Uruguay	Março 2010	O protocolo atualizado em Março de 2010 e publicado em Outubro de 2010, não inclui o abatacepte em sua lista de cobertura de medicamentos para tratamento da artrite reumatoide.

Quadro 9. Resumos de consensos de associações médicas selecionados para o parecer.

Órgão	Referência	Comentário
Sociedade Brasileira de Reumatologia	Bértolo et al., 2007	Atualização do consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia, publicado em 2004, acrescido da experiência de reumatologistas e complementado por revisão não sistemática de ensaios clínicos e observacionais, relatos de casos, consensos. Apresenta de forma breve como diagnosticar e tratar a doença, incluindo a indicação de DMCD biológicas em caso de não resposta ao tratamento evolutivo inicialmente com metotrexate e depois com combinações de DMCD não biológicas. Cita as DMCD disponíveis comercialmente no Brasil: bloqueadores de TNF (adalimumabe, etanercepte e infliximabe); depletors de linfócito B (rituximabe); moduladores da co-estimulação (abatacepte).
PANLAR e GLADAR	Latin American Rheumatology Associations of the Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR) and the Grupo Latinoamericano de Estudio de Artritis Reumatoide (GLADAR), 2006	Este documento resume o relatório final do Consenso Latino-Americano para o Tratamento de Artrite Reumatoide, desenvolvido em Quito, Equador, em 12-14 setembro de 2003. O evento foi patrocinado pela empresa Abbott e foram convidados representantes de todas as associações latino-americanas de reumatologia registradas no PANLAR. O documento foi elaborado em uma época em que a novidade eram os agentes anti-TNF. Recomenda-se a utilização de DMCD não biológicas para o tratamento de pacientes com AR. Quanto aos agentes biológicos embora pareçam excelentes opções terapêuticas, evidências adicionais são necessárias à sua utilização na região, bem como sobre a epidemiologia, fatores de risco, comorbidades, qualidade de vida, risco de infecções, uso de recursos, mortalidade e fármaco-economia.
EULAR	European League Against Rheumatism, 2010	A liga europeia faz uma análise de cinco revisões sistemáticas a submete à discussão de especialistas para definir a utilização de glicocorticoides e de DMCD biológicas e não biológicas no tratamento da artrite reumatoide. Suas conclusões apoiam a custo-efetividade da sequência de tratamentos, que escala até uma linha que utiliza as drogas biológicas se não houver resposta anterior a DMCD sintéticas. Salienta apenas que não há evidências suficientes para comprovar a custo-efetividade de uma linha de tratamentos que já se inicia com as DMCD biológicas.