

MINISTÉRIO DA SAÚDE

NOTA TÉCNICA Nº 411/2018-CGCEAF/DAF/SCTIE/MS

1. ASSUNTO

Trata-se de atualização acerca das orientações sobre a oferta de medicamentos para artrite reumatoide no SUS, em consonância com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Artrite Reumatoide (Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº15, de 11 de dezembro de 2017, publicada no Diário Oficial da União em 26 de dezembro de 2017), que orienta a disponibilização de esquemas terapêuticos de acordo com a melhor relação custo-minimização. O teor desta Nota substitui os termos outrora estabelecidos pela Nota Técnica nº 41/2018-DAF/SCTIE/MS.

2. INTRODUÇÃO

Trata-se da atualização das orientações para disponibilização de medicamentos com melhor relação de custo-minimização a serem ofertadas no SUS para o tratamento da artrite reumatoide.

A presente versão deve-se ao fato de que este Ministério da Saúde finalizou procedimentos administrativos indispensáveis ao processo de aquisição do medicamento citrato de tofacitinibe 5 mg comprimido, incorporado ao elenco de medicamento do SUS por meio da Portaria SCTIE/MS nº 08, de 01 de fevereiro de 2017, publicada no Diário Oficial da União nº 24, de 02/02/2017, indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada à grave com resposta inadequada a um ou mais Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD).

Conforme consta no atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Artrite Reumatoide (AR), publicado pela Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº15, de 11 de dezembro de 2017, o tofacitinibe poderá ser prescrito e dispensado para todos os pacientes diagnosticados com AR que apresentarem uma resposta inadequada a outros MMCD sintéticos ou biológicos, utilizados em combinação com metotrexato, sulfassalazina ou leflunomida, desde que se apresente como medicamento com melhor relação custo-minimização.

3. ANÁLISE

Acerca dos medicamentos biológicos para tratamento da artrite reumatoide (AR) no SUS, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Sistema Único de Saúde (Conitec) analisou as evidências disponíveis e, de acordo com o Relatório de Recomendação Nº 12, de julho de 2012, a deliberação final foi:

"Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 05/07/2012, por unanimidade, ratificaram a deliberação de recomendar a incorporação dos medicamentos para AR: golimumabe, certolizumabe pegol, rituximabe, abatacepte e tocilizumabe, bem como a manutenção dos medicamentos infliximabe, adalimumabe e etanercepte no SUS, com as seguintes condições: atualizar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde em conformidade com a deliberação da CONITEC; não haver associação de agentes biológicos devido ao seu conhecido potencial de imunodepressão e eventos adversos; reduzir o preço dos medicamentos biológicos, tendo em vista que a incorporação de todas as alternativas biológicas disponíveis no mercado para o tratamento da AR se dará exclusivamente se houver redução ao menor custo de tratamento". (grifo nosso)

Posteriormente, em janeiro de 2017, a Conitec avaliou o tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença, e recomendou a incorporação desse medicamento por meio do Relatório de Recomendação Nº 241, "apresentando como condições que a atualização do PCDT defina a linha em que o medicamento será incluído e que seu custo não exceda o custo dos outros biológicos". Assim, o medicamento em questão foi incorporado no SUS por meio da Portaria SCTIE/MS nº 08, de 01 de fevereiro de 2017, publicada no Diário Oficial da União nº 24, de 02/02/2017.

Em seguida, a atualização do PCDT de Artrite Reumatoide se deu por meio da Portaria Conjunta SAS/SCTIE Nº15, de 11 de dezembro de 2017, na qual consta:

"O tofacitinibe é um novo imunossupressor da classe dos MMCD sintéticos que, diferente dos demais, é "alvo-específico" e inibe seletivamente as Janus quinases (JAK). É indicado para o

tratamento de pacientes adultos com AR ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada a um ou mais MMCD, pode ser usado como monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outros MMCD sintéticos e é administrado por via oral.^[7]”

No que tange às evidências quanto à eficácia terapêutica dos MMCD biológicos e do tofacitinibe, o PCDT aponta que não há como se estabelecer, dentre os fármacos disponibilizados por meio do CEAF, a superioridade de um medicamento em relação ao outro:

“De maneira geral, os MMCD biológicos reduzem a inflamação articular, o dano estrutural e a incapacidade funcional e melhoram a qualidade de vida e, possivelmente, a fadiga^{[1].[2]}. Não há dados suficientes sobre comparações diretas entre agentes biológicos que permitam definir a superioridade de um agente sobre o outro^{[3].[4]}.” (grifo nosso)

“Em pacientes com artrite reumatoide com resposta inadequada a outros MMCD ou a MMCD biológico, o tofacitinibe demonstrou melhor eficácia em comparação com placebo e MTX e similaridade de eficácia com os MMCD biológicos para os desfechos ACR 20 e 50, HAQ (Health Assessment Questionnaire) e redução ou remissão do DAS (Disease Activity Score) ou DAS 28 (índice de atividade de doença em 28 articulações)^{[5].[6]}.” (grifo nosso)

Os MMCD biológicos disponíveis no SUS são os anti-TNF (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe) e os não anti-TNF (abatacepte, rituximabe e tocilizumabe). Para os casos novos de tratamento com medicamentos da segunda etapa (Fase 3), a escolha entre os medicamentos biológicos anti-TNF, não anti-TNF OU tofacitinibe no momento da prescrição também deve ser realizada considerando o tratamento de melhor resultado de custo-minimização, que será o liberado no SUS, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Para os casos de pacientes já em tratamento com MMCD biológico fornecido pelo SUS, o mesmo deve ser mantido.

De acordo com o PCDT, tofacitinibe está indicado para uso na segunda etapa (Fase 3) e na terceira etapa (Fase 4), conforme o item 8.3 do PCDT de Artrite Reumatoide que discorre sobre a estratégia terapêutica para o tratamento dessa doença. Ressalta-se que as segunda e terceira etapas só admitem uma fase cada, e o uso do tofacitinibe na terceira etapa (Fase 4) só é possível se ele não tiver sido usado na segunda etapa (Fase 3).

Destaca-se que o PCDT de Artrite Reumatoide (2017) preconiza o alinhamento de todos os "Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD) biológicos OU tofacitinibe" após a falha da 1ª etapa do tratamento com agentes MMCD sintéticos. Tal conduta está de acordo com a Portaria SCTIE/MS nº 34, de 20 de setembro de 2016 e com a Portaria SCTIE/MS nº 38, de 30 de novembro de 2016, que tornaram pública a decisão de adequar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da artrite reumatoide no sentido de alinhamento de todos os MMCD biológicos após a falha da 1ª etapa do tratamento com agentes MMCD sintéticos, sendo a definição da opção terapêutica de acordo com a alternativa com melhor relação de custo-minimização.

Diante do exposto, considerando que este MS finalizou a negociação de preços para aquisição do medicamento citrato de tofacitinibe 5 mg comprimido, etapa fundamental para a conclusão do processo de aquisição; sabendo que a primeira entrega está prevista para atender à programação do 4º trimestre do CEAF; e tendo em vista que houve mudança na relação de custo-minimização dos MMCD OU tofacitinibe preconizados para Artrite Reumatoide, apresenta-se a seguir em ordem crescente os medicamentos que correspondem à relação de menor custo-minimização entre si para o tratamento da AR:

1. Certolizumabe Pegol 200 mg solução injetável
2. Citrato de tofacitinibe 5 mg comprimido
3. Adalimumabe 40 mg solução injetável
4. Abatacepte 250 mg pó para solução injetável
5. Etanercepte 25 mg solução injetável e Etanercepte 50mg solução injetável
6. Golimumabe 50 mg solução injetável
7. Rituximabe 500 mg solução injetável

8. Tocilizumbe 80 mg solução injetável
9. Abatacepte 125 mg/mL solução injetável
10. Infliximabe 100 mg pó para solução injetável

Adicionalmente, é importante ressaltar que parte dos medicamentos do CEAF contribui com o fortalecimento do Complexo Econômico e Industrial da Saúde (CEIS), a partir da garantia da aquisição centralizada dos medicamentos que estão em processo de transferência tecnológica e produção local por meio das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP).

Assim, para pacientes novos incluídos na segunda etapa do tratamento (Fase 3) ou para aqueles que apresentarem falha terapêutica (Fase 4) ao uso de biológicos, em consonância com o PCDT, deverá preferencialmente ser disponibilizado para o prescritor a opção de 2 (dois) MMCD biológicos (certolizumabe pegol e o adalimumabe) OU tofacitinibe, já que são os medicamentos que atualmente apresentam melhor custo-minimização. Além disso, por ser objeto de PDP, poderá também ser preferencialmente disponibilizado o infliximabe 100 mg nas situações supracitadas.

Destaca-se que caso haja nova modificação na relação de custo-minimização e nas Parcerias de Desenvolvimento Produtivo, o MS realizará comunicação oficial aos estados e DF atualizando as informações vinculadas ao PCDT. Ressalta-se que, para os casos de pacientes já em tratamento com MMCD biológico fornecido pelo SUS, o uso deve ser mantido, caso não haja necessidade de mudança.

Deve-se atentar ao fato de que essa nova conduta preconizada deve ser aplicada para os pacientes que iniciarão a terapia prevista na etapa 2 (Fase 3) e na etapa 3 (Fase 4), ou seja, que não responderam adequadamente aos MMCD sintéticos: metotrexato, leflunomida, sulfassalazina, cloroquina e hidroxicloroquina ou para os casos de pacientes que se encontram em uso de MMCD biológicos OU tofacitinibe e virem a ter a necessidade de trocar de medicamento por falha terapêutica ou toxicidade inaceitável.

Nas situações em que não for prescrito o medicamento de melhor relação de custo-minimização, por contraindicação ao uso do medicamento de melhor custo-minimização apresentado nesta NT, quando da ocorrência de eventos adversos ou de não resposta terapêutica adequada, ou, ainda, nas situações em que houver especificidades clínicas ou farmacológicas que tornem outras opções terapêuticas preferíveis, poderão ser autorizadas pelo Gestor Estadual e disponibilizados os demais medicamentos previstos no PCDT de Artrite Reumatoide (Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 15/2017).

Porém, nestes casos, deve-se encaminhar relatório médico consubstanciado, justificando a indicação. Esses casos deverão ser sinalizados ao Ministério da Saúde no momento do envio das informações da programação trimestral dos medicamentos de aquisição centralizada do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para controle e monitoramento deste CEAF e dos órgãos de controle, no que couber.

4. CONCLUSÃO

Pacientes e médicos devem ser orientados quanto às mudanças no referido PCDT e ao conteúdo desta Nota Técnica, para que o tratamento do paciente passe a ser feito de acordo com as condutas preconizadas para essa condição clínica.

O texto atualizado do PCDT de Artrite Reumatoide se encontra no sitio eletrônico do Ministério da Saúde para consulta: <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>.

Esta Coordenação encontra-se à disposição para esclarecimentos adicionais por meio do telefone: (61) 3315-2973 ou e-mail: ceaf.daf@saude.gov.br.

Informa-se que esta Nota Técnica tem vigência imediata e será revisada anualmente ou oportunamente caso o Ministério da Saúde julgue necessário.

Por fim, recomenda-se que tais informações sejam levadas em consideração nas programações trimestrais do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

Atenciosamente,

LÍGIA OLIVEIRA ALMEIDA MENDES
Coordenadora-Geral

De acordo,

CLEONICE LISBETE SILVA GAMA
Diretora

[1] 130.Scott DL. Biologics-based therapy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2012;91(1):30-43.

[2] 134.Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):CD008341.

[3] Donahue KE, Jonas DE, Hansen RA, Roubey R, Jonas B, Lux LJ, et al. Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis in Adults: An Update [Internet]. *Comparative Effectiveness Reviews*. 2012 Apr;55.

[4] Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):CD007848.

[5] .Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Kotb A, Christensen R, Mudano AS,Maxwell LJ, Shah NP, Tugwell P, Wells GA. Biologics or tofacitinib for rheumatoidarthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditionaldisease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and networkmeta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 13;(5):CD012183.
doi:10.1002/14651858.CD012183.

[6] .Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Kotb A, Christensen R, Mudano AS,Maxwell LJ, Shah NP, Tugwell P, Wells GA. Biologics or tofacitinib for rheumatoidarthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditionaldisease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and networkmeta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 13;(5):CD012183.
doi:10.1002/14651858.CD012183.

[7] Tofacitinibe: Bula Profissional de Saúde. 2014.



Documento assinado eletronicamente por **Lígia Oliveira Almeida Mendes, Coordenador(a)-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica**, em 26/10/2018, às 19:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cleonice Lisbete Silva Gama, Diretor(a) do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**, em 26/10/2018, às 20:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site
http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?



[acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0](#), informando o código verificador **5641613** e o código CRC **7E516FA9**.

Referência: Processo nº 25000.153430/2018-91

SEI nº 5641613