

## Medicamentos Biológicos para o Tratamento da Artrite Reumatóide

### Resumo

A artrite reumatoide (AR) é uma doença sistêmica crônica, que afeta principalmente as articulações. A causa ainda é desconhecida, mas sabe-se que é uma doença autoimune que pode manifestar-se de forma leve, moderada e grave. Causa inflamação nas membranas sinoviais e estruturas articulares, dor, inchaço, rigidez. Com a progressão da doença, os pacientes desenvolvem incapacidade para realização de suas atividades cotidianas.

O tratamento inclui tanto medidas farmacológicas como não-farmacológicas. Os objetivos da terapia são: diminuir a atividade da doença, prevenir a ocorrência de dano irreversível nas articulações, aliviar a dor e melhorar a qualidade de vida. Para o tratamento farmacológico, são utilizados cinco classes de medicamentos: analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides, corticosteroides, fármacos antirreumáticos modificadores da doença (*Disease Modifying Anti-rheumatoid Drugs* - DMARD) e terapia alvo com agentes biológicos.

Os agentes biológicos são empregados no tratamento da doença ativa moderada a grave. Estes agem como imunossuppressores; dessa maneira, são capazes de reduzir a inflamação e de evitar o dano às articulações. Até o momento existem oito medicamentos biológicos com registro no Brasil para tratamento da AR: abatacepte, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe e tocilizumabe. Destes, três (etanercepte, infliximabe e adalimumabe) são atualmente disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde, de acordo com as recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

O objetivo deste boletim foi avaliar todos os medicamentos biológicos atualmente registrados no Brasil para o tratamento da AR, com relação à eficácia e segurança.

Contudo, não existem na literatura ensaios clínicos que comparem todos os oito biológicos diretamente entre si (estudos *head-to-head*). A maioria dos estudos compara os medicamentos ao placebo. Nessas circunstâncias, os estudos de comparação indireta são utilizados para análise de segurança e eficácia de tratamentos. Após ampla busca na literatura, foram selecionados para a síntese de evidências deste Boletim, três meta-análises que compararam indiretamente todos os oito biológicos entre si: duas delas para avaliação de eficácia – medida pelo critério ACR, do *American College of Rheumatology* – e uma para avaliação de segurança.

Na avaliação de eficácia, os estudos selecionados mostraram que não há diferenças entre os medicamentos biológicos nos desfechos medidos pelo critério ACR, no tratamento de pacientes com AR ativa que apresentaram falha ao tratamento anterior com DMARD.



Em relação à segurança, a meta-análise selecionada mostrou que os biológicos foram associados a taxas significativamente maiores de eventos adversos totais, de abandono devido a eventos adversos, de infecções graves e de reativação de tuberculose, conforme esperado pela natureza imunossupressora destes medicamentos. Quando comparados entre si, foram encontradas diferenças quanto ao perfil de eventos adversos de cada biológico.

De acordo com as evidências encontradas, é possível concluir que os medicamentos biológicos são igualmente eficazes para o tratamento da artrite reumatoide moderada a grave. A escolha do biológico deverá ser individualizada, de acordo com as características do paciente, segurança, comodidade posológica, tratamentos prévios e concomitantes. Ainda assim, são necessários mais estudos que confirmem a segurança do uso desses medicamentos a longo prazo.

## Situação Clínica

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória e crônica que afeta as articulações do corpo revestidas pela membrana sinovial. Essa membrana produz o líquido sinovial, responsável pela manutenção da nutrição e da lubrificação da cartilagem e dos ossos articulares. A inflamação crônica da membrana sinovial provoca destruição das articulações devido à erosão da cartilagem e do osso<sup>1,2</sup>.

Apesar de ainda ser de etiologia desconhecida, evidências apontam que na AR distúrbios em componentes do sistema imunológico levam ao desenvolvimento anormal de autoanticorpos que mediam reações inflamatórias, particularmente nas articulações<sup>2</sup>. Além disto, estudos têm mostrado que a superposição de fatores hormonais, ambientais, imunológicos e genéticos é determinante para o seu desenvolvimento<sup>3</sup>.

Na AR, células imunes ativadas, como os linfócitos B e T e os macrófagos, se acumulam no líquido sinovial. Além disso, diferentes citocinas envolvidas no processo inflamatório, como o fator de necrose tumoral (TNF) e as interleucinas (IL), são produzidas, influenciando o comportamento celular e tecidual<sup>4</sup>. A inflamação resulta em aumento do fluxo sanguíneo para as articulações (produzindo calor e rubor), proliferação da membrana sinovial, aumento da produção de líquido sinovial (edema) e dor (devido ao alongamento dos receptores de dor nos tecidos e ossos que formam a articulação)<sup>2</sup>.

A AR pode acometer qualquer articulação sinovial, mas geralmente atinge as articulações periféricas de pequenas dimensões, como as das mãos e pés, e geralmente de forma simétrica, em ambos os lados do corpo<sup>2</sup>. Embora afete predominantemente as articulações, é uma doença sistêmica e pode afetar outros órgãos, como o coração, pulmões e olhos. Quando isso ocorre, a morbidade e a gravidade da doença são maiores, podendo diminuir a expectativa de vida dos indivíduos em cinco a dez anos<sup>1,2,5</sup>.

A maioria dos pacientes apresenta curso clínico flutuante, com períodos de melhora e de exacerbação dos sintomas<sup>1</sup>. O grau de dano progressivo está relacionado com a intensidade e a duração da inflamação, logo, a supressão da inflamação nas fases iniciais da doença pode resultar em melhorias substanciais nos resultados em longo prazo para as articulações e outros componentes do sistema musculoesquelético<sup>2</sup>.

Com a progressão da doença, os pacientes desenvolvem incapacidade para realização de suas atividades cotidianas, com impacto socioeconômico significativo para o indivíduo e para a sociedade. Aproximadamente 50% dos indivíduos com AR ficam impossibilitados de trabalhar em 10 anos a partir do início da doença<sup>3</sup>.

Os critérios diagnósticos da AR dependem da associação de alguns sinais e sintomas característicos, dados laboratoriais e radiológicos. Segundo o protocolo clínico do Ministério da Saúde<sup>1</sup>, os critérios diagnósticos são:

- a) rigidez articular e periarticular matinal, durando pelo menos uma hora antes da melhora máxima e presente por pelo menos seis semanas;
- b) artrite em pelo menos três áreas articulares com edema de partes moles ou derrame articular, por período igual ou superior a seis semanas;
- c) artrite de articulações das mãos (interfalangianas proximais ou metacarpofalangianas) ou punhos, por período igual ou superior a seis semanas;
- d) artrite simétrica, presente por pelo menos seis semanas;
- e) nódulos reumatóides subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfícies extensoras ou regiões justarticulares;
- f) fator reumatoide sérico;
- g) alterações radiológicas, com evidências de erosões localizadas ou osteopenia justarticular em radiografias de mãos e punhos.

Para diagnóstico, a presença de quatro dos sete critérios acima são necessários para classificar um paciente como portador de AR<sup>1,5</sup>. Pacientes que apresentam dois ou três critérios não são excluídos da possibilidade do futuro desenvolvimento da doença.

O acompanhamento e o monitoramento clínico da atividade da doença devem levar em consideração sempre quatro fatores básicos: avaliação dos sintomas e estado funcional, avaliação do envolvimento articular e de manifestações extra-articulares, marcadores laboratoriais e estudos radiológicos<sup>1</sup>.

Quanto à gravidade, a AR pode ser classificada em<sup>1</sup>:

- leve: paciente apresenta artralguas, pelo menos três articulações com sinais de inflamação, nenhuma doença extra-articular, fator reumatoide geralmente negativo, elevação dos reatores de fase aguda (proteína C reativa e velocidade de eritrossedimentação) e nenhuma evidência de erosão ou perda de cartilagem em radiografia;
- moderada: entre seis a 20 articulações acometidas, doença comumente restrita a articulações, elevação de reatores de fase aguda, positividade do fator reumatoide, evidência de inflamação em radiografia;
- grave: mais de 20 articulações persistentemente acometidas, elevação dos reatores de fase aguda, anemia de doença crônica, hipoalbuminemia, fator reumatoide positivo, radiografias demonstrando erosões e perda de cartilagem e doença extra-articular.

## Epidemiologia

A prevalência mundial de AR varia de 0,3% a 1,0%<sup>6</sup>. A prevalência parece ser menor nos países em desenvolvimento, o que pode estar relacionado ao menor número de estudos nesses países, às diferenças na distribuição etária entre as populações estudadas, ou à ausência de diagnóstico pela dificuldade de acesso às unidades de saúde<sup>7</sup>.

Em mulheres a prevalência é duas vezes maior do que em homens<sup>8</sup>, e a incidência aumenta com a idade, sendo o pico de incidência entre 30 e 70 anos<sup>5</sup>.

No Brasil, um estudo de 2004<sup>9</sup> mostrou prevalência de 0,46%, representando quase um milhão de pessoas com AR, o que confirma o achado do estudo multicêntrico realizado em 1993, que verificou uma prevalência de AR em adultos variando de 0,2% a 1%, nas macrorregiões brasileiras<sup>10</sup>.

Segundo dados de internação hospitalar do SUS<sup>11</sup>, no ano de 2011 houve 19.978 internações devido a AR e outras poliartropatias inflamatórias, totalizando um gasto de R\$13.830.164,88, dos quais R\$12.215.908,93 referentes a serviços hospitalares e R\$1.614.255,95 referentes a serviços profissionais. Esses gastos não incluem os medicamentos dispensados pelo SUS em nível ambulatorial.

### Tecnologias e Opções Terapêuticas

O tratamento de pacientes com artrite reumatoide (AR) depende do estágio, atividade e gravidade da doença, variando de acordo com as características individuais e com a resposta aos regimes prévios de tratamento. Os tratamentos não farmacológicos e preventivos servem como a base de tratamento para todos os pacientes e incluem educação sobre a doença, fisioterapia, condicionamento físico, terapia ocupacional e repouso<sup>1,5</sup>.

Os tratamentos farmacológicos são a principal terapia para os pacientes com AR ativa e objetivam induzir a remissão clínica e inibir a progressão de danos articulares estruturais e funcionais. Atualmente, existem cinco classes de medicamentos que apresentam efeitos benéficos: analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINE), corticosteroides, fármacos antirreumáticos modificadores da doença (*Disease Modifying Antirheumatoid Drugs* - DMARD) e terapia alvo com agentes biológicos<sup>1,4</sup>.

Os analgésicos e os AINE são geralmente usados para alívio da dor, mas não alteram o curso da doença<sup>4</sup>. Os corticosteroides possuem importantes

efeitos no controle dos sintomas e na redução da taxa de progressão da doença<sup>12</sup>. Os DMARD convencionais, como metotrexato (MTX), sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina, hidroxicloroquina e leflunomida, são eficazes na estabilização da função articular, sendo o MTX o padrão-ouro dos DMARD. A primeira linha de tratamento da AR inclui AINEs, corticosteroides e DMARD<sup>13</sup>. Em pacientes com AR moderada a grave que não respondem ao tratamento de primeira linha com DMARD convencionais, a imunoterapia alvo com agentes biológicos é indicada, sendo considerada a segunda linha de tratamento<sup>1,4</sup>.

### Quadro 1 Medicamentos biológicos registrados no Brasil para tratamento da Artrite Reumatoide

MEDICAMENTO (PRINCÍPIO ATIVO)	MECANISMO DE AÇÃO
Abatacepte <sup>15</sup>	Inibe a ativação dos linfócitos T, ao inibir a sua via de coestimulação
Adalimumabe <sup>16</sup>	Inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), ao se ligar aos receptores de TNF $\alpha$ na superfície celular
Certolizumabe pegol <sup>17</sup>	Inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) ao se ligar às formas solúvel e transmembrana de TNF $\alpha$
Etanercepte <sup>18</sup>	Inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), ao se ligar à forma solúvel do TNF $\alpha$ e ao TNF $\alpha$ ligado à superfície celular
Golimumabe <sup>19</sup>	Inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) ao se ligar às formas solúvel e transmembrana de TNF $\alpha$
Infliximabe <sup>20</sup>	Inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) ao se ligar às formas solúvel e transmembrana de TNF $\alpha$
Rituximabe <sup>21</sup>	Provoca a destruição dos linfócitos B, ao se ligar aos marcadores CD20 na superfície dessas células
Tocilizumabe <sup>22</sup>	Inibe a sinalização mediada pelos receptores de interleucina-6 (IL-6)

Esses medicamentos, exceto o rituximabe, são indicados para o tratamento de adultos com AR moderada a grave, com resposta anterior inadequada à terapia com DMARD, e devem ser usados preferencialmente de forma concomitante aos DMARD. Abatacepte e tocilizumabe são indicados também em caso de resposta inadequada aos inibidores de TNF $\alpha$  (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe)<sup>15,22</sup>. O rituximabe é indicado somente em combinação com MTX para o tratamento de pacientes adultos com

Neste boletim serão avaliados os oito medicamentos biológicos com registro no Brasil para tratamento da AR: abatacepte, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe e tocilizumabe<sup>14</sup>. Esses agentes biológicos possuem como alvo as citocinas envolvidas no processo inflamatório ou as células do sistema imune. Seus mecanismos de ação estão descritos no **Quadro 1**. Dentre eles, os agentes atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da AR são infliximabe, adalimumabe e etanercepte<sup>1</sup>.

artrite reumatoide ativa que tiveram resposta inadequada ou intolerância a um ou mais inibidores de TNF $\alpha$ <sup>21</sup>.

Adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte e golimumabe são apresentados na forma farmacêutica solução injetável para administração subcutânea. Abatacepte, infliximabe, rituximabe e tocilizumabe são apresentados como solução injetável para infusão intravenosa<sup>14</sup>. Suas indicações e regime terapêutico são apresentadas no **Quadro 2**.

**Quadro 2** Indicações e regime terapêutico dos medicamentos biológicos registrados no Brasil para tratamento da Artrite Reumatoide.

MEDICAMENTO	INDICAÇÕES	REGIME TERAPÊUTICO	
		ASSOCIAÇÃO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA
<b>Abatacepte</b> <sup>15</sup>	AR ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada a DMARD ou aos inibidores de TNF $\alpha$ .	Pode ser usado em associação com DMARD ou em monoterapia.	Infusão IV – Doses variam de acordo com o peso corporal: 500mg (pacientes com < 60 kg); 750mg (60 a 100 kg); 1g (> 100 kg). Administração nas semanas 0, 2 e 4 e, em seguida, a cada 4 semanas.
<b>Adalimumabe</b> <sup>16</sup>	AR grave, ativa e progressiva, em pacientes não tratados com MTX previamente. AR ativa, moderada a grave, em pacientes adultos com resposta inadequada a DMARD.	Pode ser usado em associação com DMARD ou em monoterapia.	Injeção SC – 40mg a cada 14 dias, por tempo indeterminado.
<b>Certolizumabe pegol</b> <sup>17</sup>	AR ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada a DMARD.	Pode ser usado em associação com DMARD ou em monoterapia.	Injeção SC – Dose de 400mg nas semanas 0, 2 e 4 e, em seguida, 200mg a cada 14 dias. Dose de manutenção: 400mg a cada 4 semanas.
<b>Etanercepte</b> <sup>4,18</sup>	AR grave em pacientes não tratados previamente com MTX. AR ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada a DMARD.	Pode ser iniciado em associação com MTX ou em monoterapia.	Injeção SC – 25mg 2 vezes por semana ou 50mg semanalmente, por tempo indeterminado.
<b>Golimumabe</b> <sup>19</sup>	AR grave, ativa e progressiva, em pacientes não tratados previamente com MTX. AR ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada a DMARD.	Deve ser usado em associação com MTX.	Injeção SC – Dose de 50 mg uma vez por mês.
<b>Infliximabe</b> <sup>4,20</sup>	AR grave, ativa e progressiva, em pacientes não tratados previamente com MTX. AR ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada a DMARD.	Deve ser usado em associação com MTX, a não ser que seu uso seja contraindicado.	Infusão IV – doses de 3mg/kg nas semanas 0, 2 e 6, e em seguida, a cada 8 semanas como dose de manutenção.
<b>Rituximabe</b> <sup>4,21</sup>	AR ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais inibidores de TNF $\alpha$ .	Deve ser usado em associação com MTX.	Infusão IV – Curso de tratamento de 2 infusões de 1.000mg cada, com 2 semanas de intervalo entre elas. Não deve se administrar um segundo curso nas 16 semanas após a primeira infusão.
<b>Tocilizumabe</b> <sup>22</sup>	AR ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada a DMARD ou inibidores de TNF $\alpha$ .	Pode ser usado em associação com DMARD ou monoterapia.	Infusão IV – 8 mg/kg, administrada uma vez a cada 4 semanas.

AR = artrite reumatoide; DMARD = fármacos antirreumáticos modificadores da doença; MTX = metotrexato; IV = intravenosa; SC = subcutânea

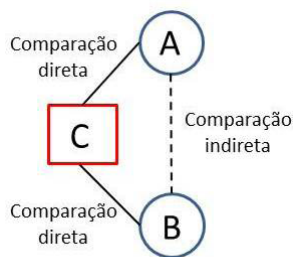
## Evidências

Até o momento, não existem ensaios clínicos publicados que comparem diretamente a eficácia dos medicamentos biológicos entre si, exceto o estudo Schiø (2008)<sup>23</sup> que compara abatacepte, infliximabe e placebo, mas, segundo o próprio autor, o estudo não foi desenhado para avaliar a superioridade ou não-inferioridade de um biológico sobre outro e não teve poder estatístico para comparar os dois tratamentos. Os outros estudos disponíveis na literatura comparam os biológicos com placebo, associados ou não a DMARD.

Na ausência ou insuficiência de estudos de comparação direta entre diferentes intervenções, nos quais duas ou mais intervenções são comparadas entre si no mesmo ensaio clínico, os estudos de comparação indireta são utilizados<sup>24,25</sup>.

A comparação indireta de diferentes intervenções (por exemplo, A e B) é realizada pela comparação dos resultados dos estudos de comparação direta dessas intervenções com um grupo controle em comum (por exemplo, A *versus* C e B *versus* C)<sup>24</sup> (Figura 1).

**Figura 1** Comparação indireta



Existem métodos diferentes de se realizar uma comparação indireta e vários estudos têm sido publicados acerca de alguns cuidados metodológicos que devem ser tomados para que ela seja bem conduzida<sup>24,25,26,27</sup>.

Um método simples, mas inadequado estatisticamente, é comparar os resultados dos braços individuais de estudos diferentes, como se fossem do mesmo ensaio clínico. Esta comparação indireta *naive*, ou não ajustada, tem sido amplamente criticada por descartar os efeitos da intervenção de interesse

em relação aos efeitos observados nos grupos controles do mesmo estudo, aumentando a suscetibilidade de viés e superestimando o efeito<sup>24</sup>.

Por exemplo, se na avaliação da redução do colesterol, um estudo comparou um fármaco A *versus* placebo e um segundo estudo comparou o fármaco B *versus* placebo, não é correto simplesmente comparar a redução absoluta do colesterol observada com o fármaco A com a redução absoluta observada com o fármaco B. Isso porque parte da redução absoluta pode ser atribuída à eficácia do fármaco, ao passo que outra parte pode ser devida ao efeito placebo. Outra razão é que as diferenças entre as intervenções podem ser devidas aos seus efeitos absolutos resultantes dos diferentes riscos basais das populações dos estudos, mesmo quando o risco relativo é consistente entre os ensaios<sup>25</sup>.

A comparação indireta ajustada é a comparação de duas ou mais intervenções de diferentes ensaios clínicos randomizados, ajustada de acordo com os resultados de suas comparações diretas com um comparador comum. Assim, com a finalidade de não “quebrar a randomização”, compara-se, por exemplo, o efeito relativo do fármaco A *versus* placebo de um estudo com o efeito relativo do fármaco B *versus* placebo de outro estudo<sup>25</sup>.

Com o objetivo de se verificar a eficácia comparativa entre os medicamentos biológicos registrados no Brasil para o tratamento de segunda linha da AR, foi realizada uma busca por estudos de comparação indireta nas bases de dados Medline (via PubMed)<sup>28</sup>, The Cochrane Library (via Bireme)<sup>29</sup>, EMBASE<sup>30</sup> e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)<sup>31</sup>. Detalhes sobre a estratégia de busca estão no [Anexo 1](#). Foram excluídos os estudos que apresentaram somente os resultados combinados dos anti-TNF, os que não incluíram todos os oito biológicos e os resumos de congresso. A relação dos estudos selecionados encontra-se no [Anexo 2](#).

Foram selecionadas três revisões sistemáticas: duas a respeito da eficácia (Devine *et al.* (2011)<sup>13</sup> e Turkstra *et al.* (2011)<sup>32</sup>) e um sobre segurança (Singh

*et al.* (2011)<sup>33</sup>). Além dos oito biológicos avaliados neste boletim, esses três estudos incluíram outro biológico denominado anakinra. Como esse medicamento não é registrado no Brasil, os dados dele não serão mencionados.

## Eficácia

A eficácia foi medida, nos estudos Devine *et al.* (2011)<sup>13</sup> e Turkstra *et al.* (2011)<sup>32</sup>, pelo critério do *American College of Rheumatology* (ACR). Este critério é utilizado para avaliar os desfechos medidos em ensaios clínicos sobre AR. O ACR 20, ACR 50 e ACR 70 indicam melhora de 20%, 50% e 70%, respectivamente, na contagem de articulações dolorosas e edemaciadas em relação aos valores basais e em pelo menos três dos cinco parâmetros a seguir<sup>34,35</sup>:

- Avaliação global da doença pelo paciente;
- Avaliação global da doença pelo médico;
- Avaliação da dor por meio de escala;
- Avaliação física por meio de questionário sobre incapacidade funcional;
- Melhora em uma das duas provas inflamatórias de fase aguda (taxa de sedimentação eritrocitária ou proteína-C reativa);
- Ambos os estudos apresentaram os resultados como log odds ratio (OR) e a variabilidade da estimativa de efeito foi apresentada pelo Intervalo de Credibilidade (ICr).

Devine *et al.* (2011)<sup>13</sup>

Este estudo avaliou a resposta terapêutica dos oito biológicos medida por ACR 50 em seis e 12 meses de tratamento. Para selecionar os estudos, os autores realizaram uma revisão sistemática da literatura para incluir ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliassem os medicamentos biológicos em doses padronizadas comparados com placebo, associados ou não a DMARD, com duração de pelo menos 22 semanas. Os pacientes dos ECR deveriam

ter AR ativa com falha de resposta ao tratamento com MTX e poderiam ou não ser virgens de tratamento com biológicos. Nesse último caso, os pacientes deveriam ter apresentado resposta ao tratamento biológico prévio e passar por um período de *wash out* de, no mínimo, oito semanas antes de entrar no estudo. Os ECR conduzidos em pacientes com falha ao tratamento biológico prévio foram excluídos da análise.

Para a comparação indireta foi utilizado, para os biológicos de interesse do boletim, um modelo de regressão logística na abordagem Bayesiana. Ao todo o estudo incluiu 23 ECR com duração de seis meses (n=11.589 pacientes). As características desses estudos encontram-se no [Anexo 3](#).

Para o desfecho ACR 50, em seis meses de tratamento, os biológicos foram significativamente melhores do que o placebo. Quando comparados entre si, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre eles ([Figura 2](#)). Houve heterogeneidade entre os estudos que não foram passíveis de serem controladas pelos autores.

Não houve declaração de conflitos de interesse no estudo. Os autores pertenciam ao programa *Pharmaceutical Outcomes Research and Policy Programs*, da Universidade de Washington, em Seattle, que realiza pesquisas sobre os efeitos clínicos e econômicos de tecnologias em saúde.

Turkstra *et al.* (2011)<sup>32</sup>

Esta revisão sistemática avaliou os desfechos de eficácia ACR 20, ACR 50 e ACR 70, em seis meses, dos oito biológicos em pacientes com AR ativa com falha ao tratamento prévio com DMARD. Os autores incluíram ECR que avaliaram os medicamentos biológicos em doses padronizadas comparados com placebo, associados ou não a DMARD, com duração maior ou igual a seis meses.

Vinte e sete estudos foram selecionados (n = 11.049 pacientes). As características desses estudos encontram-se no [Anexo 3](#). Os resultados da comparação

indireta entre os biológicos para as respostas ACR 20, ACR 50 e ACR 70 podem ser visualizados nas figuras 3, 4 e 5, respectivamente ([Figura 3](#), [Figura 4](#) e [Figura 5](#)). Foi observada uma vantagem estatisticamente significativa para o certolizumabe pegol em ACR20, em relação aos outros biológicos; em ACR50, exceto quando comparado ao golimumabe; e em ACR 70, exceto quando comparado a golimumabe e tocilizumabe. O etanercepte se mostrou melhor que o adalimumabe no ACR 20 e ACR 50. Os autores não deixam claro qual foi o ICr considerado para esses desfechos.

Assim como no estudo de Devine *et al.* (2011)<sup>13</sup>, houve heterogeneidade entre os ECR: os pacientes nos grupos controle dos estudos com certolizumabe pegol apresentaram menor eficácia (9 a 14% atingiram ACR20); enquanto que os pacientes nos grupos controle dos estudos com etanercepte tiveram maior eficácia (11 a 74% atingiram ACR20). Este fato pode ter introduzido um viés favorável ao certolizumabe pegol, uma vez que os pacientes estudados parecem apresentar menor gravidade.

O estudo foi financiado pelo *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, uma comissão pertencente ao departamento de saúde e envelhecimento do governo australiano (*Australian Government Department of Health and Ageing*). Os autores relataram não ter relacionamentos significativos ou interesse financeiro com nenhuma indústria farmacêutica relacionada ao estudo.

Devido à diferença entre os resultados das comparações indiretas, foram analisados todos os ECR utilizados por Devine *et al.* (2011)<sup>13</sup> e Turkstra *et al.* (2011)<sup>32</sup> ([Anexo 3](#)). A maioria dos estudos incluídos coincidiu. Foi observada diferença nos perfis dos pacientes incluídos nos ECR, alguns foram conduzidos em pacientes com falha aos anti-TNF e um deles em pacientes com doença recém diagnosticada e sem uso prévio de MTX.

No caso do certolizumabe pegol, foram utilizados três ECR, sendo dois deles considerados por Turkstra *et al.* e Devi-

ne *et al.* (RAPID 2<sup>36</sup> e FAST4WARD<sup>37</sup>) e um somente por Turkstra *et al.* (RAPID 1<sup>38</sup>). Foi observado que nos ensaios RAPID 1<sup>38</sup> e RAPID 2<sup>36</sup>, os pacientes que não apresentaram pelo menos 20% de melhora no ACR 20, nas semanas 12 ou 14, foram excluídos, sendo considerados como “não respondedores”. Este critério de exclusão desequilibrou os grupos comparados, levando a uma maior perda de pacientes no grupo placebo (63% e 79% para os estudos RAPID 1<sup>38</sup> e RAPID 2<sup>36</sup>, respectivamente) do que no grupo do certolizumabe pegol (20% e 21%, respectivamente). A resposta do grupo placebo nesses dois ECR (<15% para o desfecho ACR 20) foi menor do que a observada nos demais estudos com os outros biológicos (de 15% a 49%), e os pacientes que receberam certolizumabe pegol haviam utilizado um número menor de DMARD previamente. No estudo FAST4WARD<sup>37</sup>, os pacientes que saíram do estudo também foram considerados como “não respondedores”, sendo que a perda de pacientes foi consideravelmente maior no grupo placebo (74,3%) do que no grupo certolizumabe pegol (31,5%).

Nos ensaios clínicos do golimumabe, os pacientes que não atingiram uma resposta mínima nas semanas 12 ou 14, tiveram suas doses aumentadas.

Essas diferenças nos desenhos dos estudos do golimumabe e do certolizumabe pegol podem ter alterado suas taxas de resposta relativa, enquanto que as taxas de resposta absoluta dos braços de tratamento ativo não foram diferentes dos outros biológicos, o que poderia explicar a heterogeneidade entre os ensaios clínicos dos anti-TNF, observada nas comparações indiretas.

## Segurança

Singh *et al.* (2011)<sup>33</sup>

Este estudo objetivou comparar de forma indireta os efeitos adversos potenciais dos biológicos. Os autores realizaram revisão sistemática da literatura e incluíram ECR que avaliaram os medicamentos biológicos em qualquer indicação terapêutica, incluindo artrite reumatoide e outras doenças inflama-

tórias, câncer e condições neurológicas. Foram excluídos os estudos realizados em paciente com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (HIV/AIDS).

No total, foram incluídos 160 ECR com 48.676 participantes e 46 estudos abertos de extensão com 11.954 participantes, com duração média de seis e 13 meses, respectivamente. Os desfechos avaliados foram: eventos adversos graves, abandono devido a eventos adversos, total de eventos adversos, infecções graves, reativação de tuberculose, linfoma e insuficiência cardíaca congestiva.

Para avaliar a precisão das estimativas e se os dados obtidos na análise foram suficientes para embasar as conclusões, foi calculado o tamanho de amostra necessário de cada ECR individual (*“optimal information size”* - OIS) para que o estudo tivesse pelo menos 80% de poder. As amostras calculadas foram menores do que o número de pacientes realmente incluídos para os desfechos eventos adversos graves, infecções graves e abandono devido a eventos adversos, garantindo o poder do estudo de detectar os eventos adversos.

A comparação indireta utilizou abordagem Bayesiana e modelo de efeitos aleatórios, ajustados com a dose.

#### Segurança dos biológicos em comparação ao placebo nos ECR:

Os autores avaliaram a segurança dos agentes biológicos como grupo, em relação ao placebo. Os biológicos foram associados a taxas significativamente maiores de eventos adversos totais, de abandono devido a eventos adversos, de infecções graves e de reativação de tuberculose, conforme esperado pela natureza do fármaco imunossupressor (**Quadro 3**). Na maioria dos estudos, as infecções graves incluíram infecções oportunistas, bacterianas e outras.

Em relação aos desfechos taxa de eventos adversos graves, linfoma e insuficiência cardíaca congestiva, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os biológicos e placebo (**Quadro 3**).

**Quadro 3.** Resultados das comparações entre os biológicos e placebo para os desfechos avaliados no estudo Singh et al. (2011)

DESFECHO	RESULTADO EM OR [IC 95%]
Eventos adversos totais	OR = 1,28 (1,09-1,50)
Abandono devido a eventos adversos	OR = 1,47 (1,20-1,86)
Infecções graves	OR = 1,37 (1,04-1,82)
Reativação de tuberculose	OR = 4,68 (1,18-18,60)
Eventos adversos graves	OR = 1,09 (0,97-1,24)
Linfoma	OR = 0,53 (0,17-1,66)
Insuficiência Cardíaca Congestiva	OR = 0,69 (0,18-2,69)

OR = *odds ratio*; IC = intervalo de confiança

#### Segurança dos biológicos comparados entre si nos ECR:

Baseado nos resultados dos ECR, os autores só realizaram a comparação indireta entre os biológicos para alguns desfechos devido a limitações metodológicas, sendo avaliados apenas os desfechos nos quais o modelo estatístico conseguiu resultados confiáveis. Assim, não foram avaliados os desfechos insuficiência cardíaca congestiva, linfoma e reativação de tuberculose. A análise primária dos resultados considerou somente os braços dos ECR que utilizaram as doses padrão de biológicos (análise padrão), aprovadas pela agência americana *Food and Drug Administration* (FDA). Além desta, foram realizados dois tipos

de análises de sensibilidade: análise sem ajuste de dose (usando todos os braços dos estudos, independente da dose) e ajustada pela dose (todas as doses utilizadas nos estudos foram consideradas como covariáveis no modelo).

Na análise padrão, o certolizumabe pegol foi associado a maior número de eventos adversos graves em comparação com adalimumabe e abatacepte. Na análise de sensibilidade sem ajuste de dose, o adalimumabe apresentou maior taxa de eventos adversos graves do que golimumabe. Os *odds ratios* destas diferenças estão apresentados no **Quadro 4**. Não houve diferenças estatisticamente significativas para as outras comparações em pares nos três tipos de análises realizadas.

**Quadro 4.** Resultados das comparações em pares dos biológicos para o desfecho eventos adversos graves

COMPARAÇÃO	OR [ICr 95%]	TIPO DE ANÁLISE
Certolizumabe vs adalimumabe	OR = 1,63 (1,01-2,62)	Análise padrão
Abatacepte vs certolizumabe	OR = 0,56 (0,33-0,94)	Análise padrão
Golimumabe vs adalimumabe	OR = 1,18 (1,10-3,14)	Sem ajuste de dose

OR = *odds ratio*; ICr = intervalo de credibilidade

Com relação às infecções graves, na análise padrão o certolizumabe pegol foi associado a maior incidência em comparação ao abatacepte, adalimumabe, etanercepte, golimumabe e rituximabe. Esses resultados persistiram nas análises de sensibilidade, ex-

ceto para o certolizumabe pegol *versus* golimumabe na análise sem ajuste de dose. Na análise ajustada pela dose, o certolizumabe pegol apresentou maior incidência de infecções graves do que o infliximabe. (**Quadro 5**)

**Quadro 5.** Resultados das comparação em pares dos biológicos para o desfecho infecções graves

COMPARAÇÃO	OR [ICr 95%]	TIPO DE ANÁLISE
Certolizumabe <i>vs</i> etanercepte	OR = 3,68 (1,01-16,3) OR = 3,91 (1,19-15,01) OR = 3,63 (1,07-14,16)	Análise padrão Sem ajuste de dose Ajustada pela dose
Certolizumabe <i>vs</i> adalimumabe	OR = 3,90 (1,03-17,17) OR = 3,67 (1,12-14,45) OR = 3,57 (1,03-14,11)	Análise padrão Sem ajuste de dose Ajustada pela dose
Golimumabe <i>vs</i> certolizumabe	OR = 0,23 (0,04-0,97) OR = 0,24 (0,05-0,94)	Análise padrão Ajustada pela dose
Abatacepte <i>vs</i> certolizumabe	OR = 0,20 (0,04-0,86) OR = 0,25 (0,06-0,89) OR = 0,23 (0,05-0,91)	Análise padrão Sem ajuste de dose Ajustada pela dose
Rituximabe <i>vs</i> certolizumabe	OR = 0,05 (0,004-0,59) OR = 0,25 (0,07-0,80) OR = 0,10 (0,02-0,40)	Análise padrão Sem ajuste de dose Ajustada pela dose
Infliximabe <i>vs</i> certolizumabe	OR = 0,25 (0,06-0,85)	Ajustada pela dose

OR = *odds ratio*; ICr = intervalo de credibilidade

Na análise primária da taxa de abandono devido a eventos adversos, as diferenças não foram significativas entre os biológicos. Entretanto, na análise

de sensibilidade sem ajuste de dose, o infliximabe apresentou maior taxa de abandono devido a eventos adversos do que o abatacepte, adalimumabe e

etanercepte. O rituximabe também foi associado a uma maior taxa do que o adalimumabe. (**Quadro 6**)

**Quadro 6.** Resultados das comparação em pares dos biológicos para o desfecho abandono devido a eventos adversos

COMPARAÇÃO	OR [ICr 95%]	TIPO DE ANÁLISE
Infliximabe <i>vs</i> etanercepte	OR = 1,72 (1,02-2,91)	Sem ajuste de dose
Infliximabe <i>vs</i> adalimumabe	OR = 2,00 (1,17-3,49)	Sem ajuste de dose
Rituximabe <i>vs</i> adalimumabe	OR = 2,17 (1,04-4,74)	Sem ajuste de dose
Infliximabe <i>vs</i> abatacepte	OR = 1,92 (1,01-3,71)	Sem ajuste de dose

OR = *odds ratio*; ICr = intervalo de credibilidade

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os biológicos nas taxas de eventos adversos totais.

#### Segurança dos biológicos nos estudos abertos de extensão:

A qualidade metodológica destes estudos foi baixa, com alto risco de viés. Não foi realizada comparação indireta e foram apresentadas apenas as taxas de incidência dos desfechos nos pacientes que utilizaram os biológicos:

- eventos adversos graves: 9% a 54%;

- infecções graves: 1% a 18%;
- reativação da tuberculose: 0% a 0,6%;
- linfoma: 0% a 0,4%;
- insuficiência cardíaca congestiva: 0,1% a 0,7%.

#### Informações Econômicas

Tendo em vista que os oito medicamentos biológicos para Artrite Reumatoide têm eficácia semelhante, comparou-se o custo anual do trata-

mento, por paciente. Foram utilizados os preços fábrica (ICMS 18%), os preços máximos de venda ao governo (PMVG) da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e valor das compras do Ministério da Saúde.

Para o PMVG da CMED foram utilizados dados de 25/05/2012, aplicou-se o desconto do Coeficiente de Adequação de Preço (CAP) de 21,87% e retirou-se o ICMS.



**Quadro 7.** Preços dos medicamentos biológicos disponíveis no mercado para o tratamento da Artrite Reumatoide

PRINCÍPIO ATIVO	PF (ICMS 18%)	PMVG* DA APRESENTAÇÃO	PMVG UNITÁRIO	PREÇO MS***	MENOR PREÇO
ADALIMUMABE	R\$ 5.922,59	R\$ 3.794,40	<b>R\$ 1.897,20</b>	R\$ 1.217,13	<b>R\$ 1.217,13</b>
INFLIXIMABE	R\$ 3.031,97	R\$ 1.942,48	<b>R\$ 1.942,48</b>	R\$ 1.136,70	<b>R\$ 1.136,70</b>
ETANERCEPTE**	R\$ 2.786,61	R\$ 2.258,19	<b>R\$ 1.129,10</b>	R\$ 616,00	<b>R\$ 616,00</b>
ABATACEPTE	R\$ 1.444,02	R\$ 925,13	<b>R\$ 925,13</b>	-	<b>R\$ 925,13</b>
CERTOLIZUMABE PEGOL	R\$ 1.770,35	R\$ 1.134,20	<b>R\$ 567,10</b>	-	<b>R\$ 567,10</b>
GOLIMUMABE	R\$ 3.371,85	R\$ 2.160,23	<b>R\$ 2.160,23</b>	-	<b>R\$ 2.160,23</b>
TOCILIZUMABE	R\$ 563,39	R\$ 360,94	<b>R\$ 360,94</b>	-	<b>R\$ 360,94</b>
RITUXIMABE	R\$ 6.296,63	R\$ 4.034,04	<b>R\$ 4.034,04</b>	R\$ 2.050,00	<b>R\$ 2.050,00</b>

\* Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) = Preço Fábrica (PF sem ICMS) – CAP (21,87%)

\*\*O etanercepte não permite aplicação do Coeficiente de Adequação de Preço (CAP) por decisão judicial, onde foi estabelecido um Acórdão em que a indústria produtora reduziria em 25% os respectivos Preços Fábrica definidos pela CMED.

\*\*\* Valor da última aquisição centralizada pelo MS para o adalimumabe, etanercepte e infliximabe e valor acordado do rituximabe entre MS e a empresa produtora para indicação de Linfoma Não Hodgkin para 2012.

**Quadro 8.** Custo de tratamento anual por paciente e por faixa de peso, com cada medicamento biológico para o tratamento da Artrite Reumatoide, com base no menor preço

PRINCÍPIO ATIVO	POSOLOGIA	CUSTO ANUAL POR PACIENTE			
		UNIDADES	70 KG	UNIDADES	110 KG
ADALIMUMABE	40mg a cada 2 semanas	24	R\$ 29.211,12	24	<b>R\$ 29.211,12</b>
INFLIXIMABE	3mg/kg a cada 8 semanas (tratamento de manutenção)	18	R\$ 20.460,60	24	<b>R\$ 27.280,80</b>
ETANERCEPTE	50mg/semana	48	R\$ 29.568,00	48	<b>R\$ 29.568,00</b>
ABATACEPTE	750mg (< 100 kg) ou 1000mg (> 100 kg) a cada 4 semanas - dose de manutenção	36	R\$ 33.304,84	48	<b>R\$ 44.406,46</b>
CERTOLIZUMABE PEGOL	200mg a cada 2 semanas	24	R\$ 13.610,44	24	<b>R\$ 13.610,44</b>
GOLIMUMABE	50mg/mês (< 100kg); 100mg/mês (> 100 kg)	12	R\$ 25.922,76	24	<b>R\$ 51.845,51</b>
TOCILIZUMABE	8mg/kg a cada 4 semanas (dose de manutenção)	84	R\$ 30.319,36	132	<b>R\$ 47.644,72</b>
RITUXIMABE	Máximo de 2.000 mg a cada 6 meses	8	R\$ 16.400,00	8	<b>R\$ 16.400,00</b>

**Pressupostos:** Todos os meses com 4 semanas; um ano contendo 48 semanas.

## Considerações finais

Os estudos de comparação indireta mostram que não há diferenças entre os medicamentos biológicos nos desfechos medidos pelo critério ACR, no tratamento de pacientes com artrite reumatoide ativa que apresentaram falha ao tratamento anterior com DMARD. O estudo de Turkstra apresentou uma diferença estatisticamente significativa a favor do certolizumabe pegol em relação aos outros biológicos, mas nos estudos primários desse medicamento, a retirada de pacientes que não apresentaram resposta ACR 20 nas primeiras semanas pode ter provocado viés em seus resultados.

Em relação à segurança, os oito biológicos, quando comparados aos grupos controle, foram associados a taxas significativamente maiores de eventos adversos totais, abandono devido a eventos adversos, infecções graves e reativação da tuberculose. Como os biológicos suprimem o sistema imunológico, visando reduzir a inflamação, eles podem tornar os pacientes mais susceptíveis a infecções. Portanto, é provável que medicamentos mais eficazes causem mais eventos adversos.

O certolizumabe pegol foi associado a uma maior incidência de eventos adversos graves, comparado a adalimumabe e abatacepte, e de infecções graves, comparado ao abatacepte, adalimumabe, etanercepte, golimumabe e rituximabe. Entretanto, Singh *et al.* (2011) relatam que nos estudos do certolizumabe pegol, a taxa de infecções graves nos grupos controle era praticamente nula, e se tornou significativamente maior para o certolizumabe pegol na comparação indireta, onde são consideradas as taxas de eventos dos grupos controle de todos os estudos.

Singh *et al.* (2011) ainda relatam que se deve ter cautela na interpretação dos resultados de seu estudo. Na análise de comparação indireta assume-se que os estudos primários são comparáveis em termos das características das populações e da qualidade metodológica. Embora os autores tenham incluído ensaios clínicos que diferiram em suas populações, tempo de seguimento,

doses utilizadas de biológicos, uso concomitante de DMARD e falha a tratamentos prévios, essas diferenças foram ajustadas na análise, além de terem sido realizadas análises de sensibilidade para testar a robustez dos resultados, onde não foram encontradas evidências de inconsistência para a maioria deles. Os autores não incluíram em sua análise estudos observacionais com maior tempo de duração, os quais podem prover estimativas mais realistas sobre o uso em longo prazo dos biológicos. A análise também apresentou limitações relacionadas às limitações dos estudos primários, incluindo alta taxa de abandono em alguns ensaios, falta de informações sobre a definição e contagem de eventos adversos na maioria dos estudos e a permissão de mudança dos pacientes de alguns estudos para o grupo biológico, caso não tivesse resposta ao controle ou placebo.

Na literatura, a maioria dos estudos publicados foi de duração relativamente curta, com uma média de seis meses, de modo que a interpretação dos resultados deve considerar este período de tempo.

Segundo as agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Reino Unido (*National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE*<sup>39</sup>), Canadá (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH*<sup>40</sup>), Austrália (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC*<sup>41</sup>) e a organização americana de reumatologia (*American College of Rheumatology – ACR*<sup>42</sup>) todos esses biológicos são considerados semelhantes em relação à eficácia, apresentando poucas diferenças em relação à linha de tratamento utilizada para artrite reumatoide.

De acordo com as evidências encontradas, é possível concluir que os medicamentos biológicos são igualmente eficazes para o tratamento da artrite reumatoide moderada a grave. A escolha do biológico deverá ser individualizada, de acordo com as características do paciente, segurança, comodidade posológica, tratamentos prévios e concomitantes. Ainda assim, são necessários mais estudos que confirmem a segurança do uso desses medicamentos a longo prazo. Logo, apesar das

limitações dos estudos, as informações resultantes destes são de significativa relevância e podem apoiar uma decisão sobre a incorporação dessas tecnologias no sistema de saúde brasileiro.

## Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic disease that primarily affects the joints. The cause is still unknown, it is known that it is an autoimmune disease that can manifest itself as mild, moderate or severe. It causes inflammation in the synovial lining of joints and periarticular structures, pain, swelling, stiffness, functional limitations and life expectancy reduction.

The management of RA includes both pharmacological as non-pharmacological therapy. The therapy goals are to reduce disease activity, to prevent irreversible joints damage, to relieve pain and to improve quality of life. Five classes of drugs are used in pharmacological treatment: analgesic, non-steroidal anti-inflammatory, corticosteroids, Disease Modifying Anti-Rheumatoid Drugs - DMARD and biological agents.

The biological agents are used in the treatment of moderate to severe active disease. They are immunosuppressive agents that are capable to reduce inflammation and to avoid joints damage. Currently, there are eight biological agents licensed in Brazil for the RA treatment: abatacept, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumabe, infliximab, rituximab and tocilizumab. Among these, three (etanercept, infliximab and adalimumab) currently are provided by the Brazilian Public Health System, according to the recommendations of the Clinical Guidelines of the Brazilian Ministry of Health.

The objective of this report was to evaluate all currently biological agents licensed in Brazil for the RA treatment concerning efficacy and safety.

However, there aren't clinical trials in the literature that compare directly all eight biological agents to each other (studies head-to-head). Most studies

had compared with placebo. In these circumstances, the indirect comparison studies are used to analyze safety and efficacy of treatments. After extensive literature search three meta-analyses were selected for the evidence synthesis. They had compared indirectly all eight biological agents with each other: two of them for efficacy evaluation - measured by the American College of Rheumatology (ACR) criteria - and one of them for safety evaluation.

In the efficacy evaluation, there were no significant differences in indirect comparisons of the biologics in patients with active RA failing previous DMARD therapy.

In the safety evaluation, the selected meta-analysis had shown that the biological agents were associated with significantly higher rates of overall adverse events, withdrawals due to adverse events, serious infections and reactivation of tuberculosis, as expected by the effect of these immunosuppressive drugs. When compare with each other the differences found were regarding the adverse event profile of each biological agent.

According to the evidence, it is possible to conclude that the biological products are equally effective for the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis. The choice should be individualized according to patient characteristics, safety, dosage regimen, previous and concomitant treatments. More studies are needed to confirm the long term safety.

## Resumen

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica crónica, que afecta sobre todo las articulaciones. La causa todavía es desconocida, pero lo que se sabe es que es una enfermedad autoinmune que puede manifestarse de forma leve, moderada y grave. Causa inflamación en las membranas sinoviales y en estructuras articulares, dolor, hinchazón, rigidez. Con la progresión de la enfermedad, los pacientes se vuelven incapaces de realizar sus actividades cotidianas.

El tratamiento incluye tanto medidas farmacológicas como no-farmacológicas. Los objetivos de la terapia son: disminuir la actividad de la enfermedad, prevenir la ocurrencia de daño irreversible en las articulaciones, aliviar el dolor y mejorar la calidad de vida. Para el tratamiento farmacológico, se utilizan cinco clases de medicamentos: analgésicos, antiinflamatorios no esteroides (AINES) drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad - DARME (*Disease Modifying Anti-rheumatoid Drugs - DMARDS*), corticoesteroides y la terapia con los agentes biológicos.

Los agentes biológicos son empleados en el tratamiento de la enfermedad activa moderada a grave. Estos actúan como inmunosupresores; de esa manera, son capaces de reducir la inflamación y de evitar el daño a las articulaciones. Hasta hoy existen ocho medicamentos biológicos con registro en Brasil para tratar a la AR: abatacept, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab y tocilizumab. De estos, tres (etanercept, infliximab y adalimumab) son actualmente disponibilizados por el Sistema Único de Salud, en consonancia con las recomendaciones del Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas del Ministerio de Salud de Brasil.

El objetivo de este boletín fue evaluar todos los medicamentos biológicos actualmente registrados en Brasil para el tratamiento de la AR, con relación a su eficacia y seguridad.

Sin embargo, no hay en la literatura ensayos clínicos que puedan comparar todos los ocho medicamentos biológicos directamente entre sí (estudios *head-to-head*). La mayoría de los estudios compara los medicamentos al placebo. En esas circunstancias, los estudios de comparación indirecta son utilizados para análisis de seguridad y eficacia de tratamientos. Tras amplia búsqueda en la literatura, fueron seleccionados para la síntesis de evidencias de este boletín, tres meta-análisis que compararon indirectamente todos los ocho entre sí: dos de ellas para evaluación de eficacia, medida por el criterio ACR (*American College of Rheumatology*), y una para evaluación de seguridad.

En la evaluación de eficacia, los estudios seleccionados mostraron que no hay diferencias entre los medicamentos biológicos en los resultados medidos por el criterio ACR, en el tratamiento de pacientes con AR activa que no lograron éxito con el tratamiento anterior con DMARD.

En relación a la seguridad, la meta-análisis seleccionada mostró que los biológicos fueron asociados a tasas significativamente mayores de eventos adversos totales, de abandono debido a eventos adversos, de infecciones graves y de reactivación de tuberculosis, conforme esperados por la naturaleza inmunosupresora de estos medicamentos. Cuando comparados entre sí, fueron encontradas diferencias en cuanto al perfil de eventos adversos de cada biológico.

En consonancia con las evidencias encontradas, es posible concluir que los medicamentos biológicos son igualmente eficaces para el tratamiento de la artritis reumatoide moderada a grave. La elección del biológico deberá ser individualizada considerando las características del paciente, seguridad, comodidad posológica, tratamientos previos y concomitantes. Aun así, son necesarios más estudios que confirmen la seguridad del uso de esos medicamentos a largo plazo.

## Referências Bibliográficas

- BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria SCTIE nº 66 de 06 de novembro de 2006. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapéuticas - Artrite Reumatoide. Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt\\_artrite\\_reumatoide\\_2006.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_artrite_reumatoide_2006.pdf)> Acessado em: 10/03/2012.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Rheumatoid arthritis: national clinical guideline for management and treatment in adults. London: Royal College of Physicians, February 2009.
- Goeldner I, *et al.* Artrite reumatoide: uma visão atual. J Bras Patol Med Lab 2011;47(5):495-503.
- Malottki K, *et al.* Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and aba-

- taccept 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.
5. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Artrite Reumatóide: Diagnóstico e Tratamento. 2002. Disponível em: <<http://www.projetodiretrizes.org.br>> Acessado em: 13/03/2012.
6. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Special Theme – Bone and Joint Decade 2000-2010. Bulletin of the World Health Organization*. 2003;81(9):646-656. Disponível em: <<http://www.who.int/bulletin/volumes/81/9/Woolf.pdf>> Acessado em: 4/06/2012.
7. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36(3):182-8.
8. Canadian Agency for Drugs and Technology in Health. Rituximab for Rheumatoid Arthritis. *Issues in Emerging Health Technologies*, 2006. Disponível em: <<http://www.cadth.ca>> Acessado em: 13/03/2012.
9. Senna ER, *et al.* Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol* 2004;31(3):594-7.
10. Marques Neto JF, *et al.* Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reum* 1993;33(5):169-73.
11. DATASUS. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação - Brasil. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>> Acessado em: 13/03/2012.
12. Kirwan JR, Power LL. Glucocorticoids in rheumatic disease. *Reports on the Rheumatic Diseases Series 5. Topical Reviews. Arthritis Research Campaign*. October 2007. Number 13.
13. Devine EB, Alfonso-Cristancho R, Sullivan SD. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparisons approach. *Pharmacotherapy* 2011;31(1):39-51.
14. Consulta produto. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <[http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta\\_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentos.asp](http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentos.asp)> Acessado em: 04/01/2012.
15. Bula ORENCIA® (abatacepte). Disponível em: <<http://www.bristol.com.br/produtos.aspx>> Acessado em: 03/02/2012.
16. Bula HUMIRA® (adalimumabe). Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. Disponível em: <[http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[34626-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[34626-1-0].PDF)> Acessado em 09/02/2012.
18. Bula CIMZIA® (certolizumabe pegol). Astrazeneca. (processo de incorporação).
19. Bula ENBREL® (etanercepte). Disponível em: <<http://www.pfizer.com.br/produtos.aspx?Acessibilidade=false>> Acessado em: 09/02/2012.
20. Bula SIMPONI® (golimumabe): Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000992/WC500052368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf)> Acessado em: 06/02/2012.
21. Bula REMICADE® (infliximabe). Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf)> Acessado em 09/02/2012.
22. Bula MABTHERA® (rituximabe). Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Disponível em: <<http://www.dialogoroche.com.br/fmfiles/re7196006/pdf/Bulas/mabthera-profissional-20120119.pdf>> Acessado em 05/01/2012.
23. Bula ACTEMRA® (tocilizumabe). Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Disponível em: <<http://www.dialogoroche.com.br/fmfiles/re7196006/pdf/Bulas/actemra-geral-20111101.pdf>> Acessado em 05/01/2012.
24. Schi M, *et al.* 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;67:1096-1103.
25. Song F, *et al.* Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009;338:b1147.
26. Jansen JP, Crawford B, Bergman G, Stam W. Bayesian Meta-Analysis of Multiple Treatment Comparisons: An Introduction to Mixed Treatment Comparisons. *Value in Health* 2008;11(5):956-964.
27. Jones B, *et al.* PSI Health Technology Special Interest Group, Evidence Synthesis sub-team. Statistical approaches for conducting network meta-analysis in drug development. *Pharm Stat* 2011;10(6):523-31.
28. Ades AE. A chain of evidence with mixed comparisons: models for multi-parameter synthesis and consistency of evidence. *Statist Med* 2003; 22:2995-3016.
29. Medline, via Pubmed. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>>
30. The Cochrane Library. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lang=pt&lib=COC>>
31. EMBASE. Disponível em: <<http://www.embase.com/>>
32. Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Disponível em: <<http://regional.bvsalud.org/php/index.php>>
33. Turkstra E, Ng SK, Scullham PA. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease

modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 2011;27(10):1885-97.

34. Singh JA, *et al.* Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 01, Art. No. CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.

35. Felson, DT. ACR Preliminary Definition of Improvement in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism Official Journal of the American College of Rheumatology*. Vol. 38, No. 6, June 1995. Disponível em: <<http://www.rheumatology.org/practice/clinical/response/205070.asp>>

36. ACR Definition of Improvement in RA Trials." *Johns Hopkins Arthritis*. 17 Nov 2006 Disponível em: <[http://www.hopkins-arthritis.com.jhmi.edu/edu/acr/acr.html#ra\\_trials](http://www.hopkins-arthritis.com.jhmi.edu/edu/acr/acr.html#ra_trials)>

37. Smolen J, *et al.* Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):797-804.

38. Fleischmann R, *et al.* Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the fast4ward study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:805-11.

39. Keystone E, *et al.* Certolizumab Pegol Plus Methotrexate Is Significantly More Effective Than Placebo Plus Methotrexate in Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58(11):3319-29.

40. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Disponível em: <<http://www.nice.org.uk/>>

41. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Disponível em: <<http://www.cadth.ca/>>

42. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Department of Health and Ageing. Australian Government. Disponível em: <<http://www.health.gov.au/>>

43. Singh JA, *et al.* 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biological Agents in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(5):625-639.

## Em Destaque

### Rede de Avaliação de Tecnologias em Saúde das Américas (RedETSA)

Lançada em junho de 2011, a RedETSA compõe um projeto de âmbito regional, que conta com o apoio da Anvisa e da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS/OMS). A rede tem como objetivo fortalecer a capacidade instalada regional de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) com a perspectiva de fortalecimento dos sistemas públicos de saúde dos países membros (13).

A necessidade da formação da Rede de Avaliação de Tecnologias em Saúde das Américas (RedETSA) foi apresentada durante o I Seminário Pan-Americano de Regulação Econômica de Medicamentos realizado no ano de 2009, em Brasília, por meio de uma parceria entre OPAS e Anvisa. Desde aquela época, o interesse dos países da região na atuação colaborativa se desdobrou

na institucionalização da Rede de Avaliação de Tecnologias das Américas, que ocorreu durante o I HTAi *Regional Meeting* (realizado na Argentina em outubro de 2010).

Em junho de 2011, durante a Pré-Conferência do 8th HTAi *Annual Meeting*, foi realizada a segunda reunião da RedETSA, que teve como objetivo estabelecer contatos estratégicos para iniciar os trabalhos da Rede de ATS das Américas. Essa reunião teve um papel estratégico importante no sentido de avançarmos na adoção de metodologias comuns para disseminação de informação e estabelecimento de cooperações para fortalecer as capacidades em ATS na região das Américas. Como resultado da reunião, foi elaborada a primeira versão do Termo de Referência da Rede, onde constam os seus objetivos gerais e as linhas de ação a serem desenvolvidas pela RedETSA. Na mesma ocasião foi realizada a cerimônia de lançamento oficial da RedETSA.

A partir daí, foram realizadas reuniões à distância, via Elluminate (ferramenta para conferências virtuais), para estruturar a organização da Rede, e uma reunião presencial (3ª Reunião - 26 e 27 de abril de 2012, em Lima, Peru). Dentre os assuntos discutidos, destacam-se a elaboração do texto final do Termo de Referência da RedETSA, os métodos para fortalecer as capacidades em ATS da região e o estabelecimento do plano de trabalho da rede para os anos de 2012 a 2014. A 4ª reunião presencial está prevista a ocorrer em Brasília no período de abril de 2013.

São instituições membros da RedETSA os Ministérios de Saúde e instituições especializadas da Argentina, Bolívia, Brasil, Canadá, Chile, Colômbia, Costa-Rica, Cuba, Equador, México, Paraguai, Peru e Uruguai.

Mais informações: Nurem/Anvisa

### Rede de Avaliação de Tecnologias em Saúde das Américas (RedETSA)

- Glossário

- Declaração de potenciais conflitos de interesse

## Expediente

### Redação

Ávila Teixeira Vidal  
Flávia Cristina Ribeiro Salomon  
Ilana Kurc Cervelli  
Mariama Gaspar Falcão  
Priscila Gebrim Louly  
Vânia Cristina Canuto Santos

### Colaboradores

Marisa da Silva Santos  
(orientação e revisão principal)  
Bernardo Rangel Tura  
Joe Milton Cordova Bocanegra  
Ivan Ricardo Zimmermann

### Núcleo Editorial

Gabrielle C. B.C. e Cysne Troncoso

Clarice Alegre Petramale  
Martha Regina de Oliveira  
Flávia Tavares Silva Elias

### Conselho Consultivo

Afrânio Lineu Kritski  
Alexandre Lemgruber Portugal  
d'Oliveira  
Andrès Pichon-Riviere  
Carlos José Coelho de Andrade  
Cid Manso de Mello Vianna  
Cláudia Garcia Serpa Osório  
Giácomo Balbinotto Neto  
Hillegonda Maria Dutilh Novaes  
Lenita Wannmacher  
Luis Guilherme Costa Lyra  
Margareth Crisóstomo Portela  
Marisa da Silva Santos

Maria Eduarda Puga  
Otávio Berwanger  
Ronir Raggio Luiz  
Rosimary Terezinha de Almeida  
Sebastião Loureiro  
Suzana Alves  
Thais Queluz

### Projeto gráfico e diagramação

Assessoria de Comunicação,  
Cerimonial e Eventos - ASCEC

### Agradecimento

Agradecemos especialmente a Dra. Marisa S. Santos e ao Dr. Bernardo R. Tura, do Instituto Nacional de Cardiologia (RJ), pela solicitude, apoio e tempo dedicado à equipe de redação.

Envie sugestões de temas, críticas e questionamentos sobre o BRATS para o e-mail: [brats@anvisa.gov.br](mailto:brats@anvisa.gov.br)

Conheçam os estudos da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Acesse [www.saude.gov.br/rebrats](http://www.saude.gov.br/rebrats)

## GLOSSÁRIO

**Análise de sensibilidade (Sensitivity analysis).** Uma análise utilizada para determinar qual a sensibilidade dos resultados de um estudo ou de uma revisão sistemática quando mudamos a forma como foi realizado. A análise de sensibilidade é utilizada para avaliar qual o grau de confiança que temos sobre os resultados nas decisões incertas ou suposições sobre os dados e resultados utilizados<sup>1</sup>.

**Coefficiente de adequação de preço (CAP):** um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos destinadas a antes da administração pública direta e indireta da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios. A aplicação do CAP sobre o Preço Fábrica – PF resultará no Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG. O CAP é calculado a partir do índice de rendimento per capita, sempre utilizando o índice mais recentemente publicado e considerado no cálculo do Índice de Desenvolvimento Humano – IDH, divulgado pela Organização das Nações Unidas – ONU, conforme Resolução CMED nº 3, de 2 de março de 2011<sup>2</sup>.

**Comparação indireta:** A ausência de estudos de comparação direta – ou existência de comparações diretas cujos

comparadores sejam apenas grupos placebo – pode tornar difícil a determinação do melhor tratamento disponível. Na ausência de um grande acervo de ensaios clínicos randomizados de alta qualidade comparando todos os tratamentos elegíveis, deve-se confiar nas comparações indiretas de múltiplos tratamentos. Por exemplo, uma estimativa indireta do benefício de A sobre B pode ser obtido pela comparação dos ensaios clínicos de A versus C com os ensaios de B versus C<sup>3</sup>.

**Comparação indireta ajustada:** Gera-se um comparador-padrão a partir do comparador de cada estudo primário. Os novos efeitos são calculados a partir deste comparador padrão. O ponto mais importante da comparação indireta é não “quebrar” a randomização<sup>4</sup>.

**Intervalo de Credibilidade (ICr):** é o substituto, na estatística Bayesiana, do intervalo de confiança, interpretado como a probabilidade de um evento ocorrer no intervalo descrito com o conhecimento adquirido após o experimento<sup>5</sup>.

**Modelo Bayesiano.** Uma abordagem que pode ser usada em estudos isolados

ou meta-análises que incorporam uma distribuição prévia de probabilidade baseada em opinião subjetiva e evidência objetiva, como os resultados de pesquisas prévias. A análise Bayesiana utiliza o teorema de Bayes para atualizar a distribuição prévia, em relação aos resultados de um estudo, produzindo outra distribuição posterior. Esta distribuição posterior também vai funcionar como distribuição prévia para o próximo estudo<sup>1</sup>.

**Modelo de efeitos aleatórios (random-effects model):** é um tipo de modelo estatístico que supõe que os efeitos estimados nos diferentes estudos não são idênticos, mas seguem uma distribuição (distribuição normal). Ao contrário, o modelo de efeitos fixos assume que o verdadeiro efeito da intervenção é o mesmo em todos os estudos, sendo a diferença entre eles atribuída ao acaso<sup>6</sup>.

**Período entre os tratamentos (Washout period).** É o período de tempo entre as duas fases de um estudo cruzado. Compreende o tempo após o término do primeiro tratamento e antes do início do segundo. Sua finalidade é dar o tempo necessário para que todo o efeito do primeiro tratamento seja eliminado e assim não interfira no segundo<sup>1</sup>.

1 COCHRANE'S GLOSSARY. © The Cochrane Collaboration 2012. Disponível em: <<http://www.cochrane.org/glossary/5#lettera>>

2 Anvisa. Câmara de regulação do mercado de medicamentos. Disponível em: <[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)>

3 Anvisa. Câmara de regulação do mercado de medicamentos. Disponível em: <[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)>

4 Jansen JP, Crawford B, Bergman G, Stam W. Bayesian Meta-Analysis of Multiple Treatment Comparisons: An Introduction to Mixed Treatment Comparisons. Value Health 2008;11(5):956–964

5 Devine EB, Alfonso-Cristancho R, Sullivan SD. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparisons approach. Pharmacotherapy 2011;31(1):39-51.

6 COCHRANE HANDBOOK FOR SYSTEMATIC REVIEWS OF INTERVENTIONS. The Cochrane Collaboration. Version 5.1.0; Updated March 2011. Disponível em: <<http://www.cochrane-handbook.org/>>

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE <sup>1</sup>	Equipe responsável pela redação do texto	Ávila Teixeira Vidal	Flávia Cristina Ribeiro Salomon	Ilana Kurc Cervelli	Mariama Gaspar Falcão	Priscila Gebrim Louly	Vânia Cristina Canuto Santos
<b>Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS) - 19:</b> Medicamentos Biológicos para o Tratamento da Artrite Reumatoide							
1 – Nos últimos cinco anos você recebeu os suportes financeiros, abaixo listados, de alguma instituição ou organização que possa, de alguma forma, se beneficiar ou ser financeiramente prejudicada pelo conteúdo do BRATS?							
a) Reembolso por comparecimento a simpósio?		Não	Não	Não	Não	Não	Não
b) Honorários por apresentação, conferência ou palestra?		Não	Não	Não	Não	Não	Não
c) Honorários para organizar atividade de ensino?		Não	Não	Não	Não	Não	Não
d) Financiamento para realização de pesquisa?		Não	Não	Não	Não	Não	Não
e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe?		Não	Não	Não	Não	Não	Não
f) Honorários para consultoria?		Não	Não	Não	Não	Não	Não
2 - Durante os últimos cinco anos você prestou serviços a uma instituição ou organização que possa de alguma forma se beneficiar ou ser financeiramente prejudicada pelo conteúdo do BRATS?		Não	Não	Não	Não	Não	Não
3 - Você possui apólices ou ações em uma instituição que possa de alguma forma se beneficiar ou ser financeiramente prejudicada pelo conteúdo do BRATS?		Não	Não	Não	Não	Não	Não
4 - Você atuou como perito judicial sobre o assunto do BRATS?		Não	Não	Não	Não	Não	Não
5 - Você tem algum interesse financeiro conflitante?		Não	Não	Não	Não	Não	Não
6 - Você possui um relacionamento íntimo ou uma forte antipatia por uma pessoa cujos interesses possam ser afetados pelo conteúdo do BRATS?		Não	Não	Não	Não	Não	Não
7 - Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados pelo conteúdo do BRATS?		Não	Não	Não	Não	Não	Não
9 - Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento dos tomadores de decisão na aplicabilidade do conteúdo do BRATS?		Não	Não	Não	Não	Não	Não
10 - Você participa de partido político, organização não-governamental ou outro grupo de interesse que possa influenciar o conteúdo do BRATS?		Não	Não	Não	Não	Não	Não

<sup>1</sup> Adaptado do modelo disponível em: [http://www.cnpq.br/editais/ct/2009/docs/067\\_anexo1.doc](http://www.cnpq.br/editais/ct/2009/docs/067_anexo1.doc)



## ANEXO 1

## Busca

Foi realizada uma busca por estudos de comparação indireta nas bases de dados Medline (via PubMed), The Cochrane Library (via Bireme), EMBASE e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) com o objetivo de encontrar estudos de comparação indireta dos medicamentos biológicos registrados no Brasil para o tratamento da artrite reumatoide. Foram considerados os estudos publicados nos idiomas inglês, português ou espanhol.

As estratégias de busca utilizadas, os resultados das pesquisas e os artigos selecionados encontram-se na tabela abaixo. Os estudos selecionados foram analisados e os que apresentaram somente os resultados combinados dos anti-TNF, ou que não incluíram todos os oito biológicos e os resumos de congresso foram excluídos. A relação dos estudos selecionados encontra-se no [Anexo 2](#).

Abatacepte		
Base de dados	Termos de Pesquisa	Resultados
Medline (via Pubmed)	("abatacept" [Supplementary Concept]) AND "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] Data da busca: 01/02/2011	250
	("abatacept" [Supplementary Concept]) AND "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] Limites: meta-análise, humanos Data da busca: 01/02/2011	5
	("abatacept" [Supplementary Concept]) AND "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] Limite: revisão sistemática Data da busca: 01/02/2011	17
Embase	'abatacept'/exp AND 'rheumatoid arthritis'/exp AND ([meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim Data da busca: 28/03/2012	89
Biblioteca Virtual em saúde	Arthritis AND abatacept Em: revisão sistemática Data da busca: 28/03/2012	5
The Cochrane Library (via Bireme)	Arthritis AND abatacept Em: Revisão sistemática completa Data da Busca: 29/03/2012	7

Adalimumabe		
Base de dados	Termos de Pesquisa	Resultados
Medline (via Pubmed)	("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) AND "adalimumab" [Supplementary Concept] Data da busca: 29/03/2012	712
	("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) AND "adalimumab" [Supplementary Concept] Limite: meta-análise Data da busca: 29/03/2012	0

	("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) AND "adalimumab" [Supplementary Concept] Limite: revisão sistemática Data da busca: 29/03/2012	45
Embase	'adalimumab'/exp AND 'rheumatoid arthritis'/exp Data da busca: 02/04/2012	4733
	'adalimumab'/exp AND 'rheumatoid arthritis'/exp AND [systematic review]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim Data da busca: 02/04/2012	195
Biblioteca virtual em saúde	arthritis AND adalimumab Limites: revisão sistemática Data da Busca: 02/04/2012	11
The Cochrane Library (via Bireme)	arthritis AND adalimumab Limites: revisão sistemática completa Data da Busca: 02/04/2012	18

Golimumabe		
Base de dados	Termos de Pesquisa	Resultados
Medline (via Pubmed)	("golimumab" [Supplementary Concept]) AND "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] Data da busca: 31/01/2012	52
	("golimumab" [Supplementary Concept]) AND "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] Limites: meta-análise, humanos Data da busca: 31/01/2012	5
	("golimumab" [Supplementary Concept]) AND "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] Limite: revisão sistemática Data da busca: 31/01/2012	11
Embase	'golimumab'/exp AND 'rheumatoid arthritis'/exp AND ([meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim Data da busca: 31/01/2012	40
Biblioteca Virtual em Saúde	Golimumab AND arthritis Em: revisão sistemática Data da busca: 28/03/2012	4
The Cochrane Library (via Bireme)	"Golimumab" Em: revisões sistemáticas completas Data da busca: 12/04/2012	5

Infliximabe		
Base de dados	Termos de pesquisa	Resultados
Medline (via Pubmed)	("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) AND "infliximab" [Supplementary Concept] Data da Busca: 27/03/2012	1647
	("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) AND "infliximab" [Supplementary Concept] Limite: meta-análise Data da Busca: 27/03/2012	18
	("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) AND "infliximab" [Supplementary Concept] Data da Busca: 27/03/2012	60
	("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) AND "infliximab" [Supplementary Concept] Limites: inglês, espanhol, português, revisões sistemáticas Data da Busca: 27/03/2012	48
Embase	'infliximab'/exp AND 'rheumatoid arthritis'/exp Data da Busca: 27/03/2012	7678
	'infliximab'/exp AND 'rheumatoid arthritis'/exp AND [meta analysis]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/ lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/ lim AND [embase]/lim Data da Busca: 27/03/2012	179
The Cochrane Library (via Bireme)	infliximab and arthritis Em: revisões sistemáticas completas Data da Busca: 27/03/2012	47
Biblioteca Virtual em saúde	infliximab and arthritis Limite: revisão sistemática Data da Busca: 28/03/2012	15

Certolizumabe Pegol		
Base de dados	Termos de pesquisa	Resultados
Medline (via Pubmed)	Rheumatoid"[Mesh]) AND "certolizumab pegol" [Supplementary Concept] Data da busca: 26/01/2012	40
	Rheumatoid"[Mesh]) AND "certolizumab pegol" [Supplementary Concept] Limite: meta-análise Data da busca: 26/01/2012	3
	Rheumatoid"[Mesh]) AND "certolizumab pegol" [Supplementary Concept] Limite: revisão sistemática Data da busca: 26/01/2012	6
The Cochrane Library (via Bireme)	(certolizumab) and (arthritis) and (rheumatoid) Data da busca: 30/01/2012	7
Embase	'certolizumab pegol'/exp AND 'rheumatoid arthritis'/exp AND ([meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim Data da busca: 30/01/2012	44
Biblioteca Virtual em Saúde	certolizumab AND rheumatoid AND arthritis Data da busca: 23/05/2012 Em: revisões sistemáticas	1

Tocilizumabe		
Base de dados	Termos de busca	Resultados
Medline (via Pubmed)	(("tocilizumab" [Supplementary Concept] OR Actemra)) AND "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] Limite: revisões sistemáticas Data da busca: 11/04/2012	26
Embase	'tocilizumab'/exp AND 'rheumatoid arthritis'/exp AND ([meta-analysis]/ lim OR [systematic review]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim Data da busca: 23/05/2012	52
The Cochrane Library (via Bireme)	Tocilizumab Em: revisões sistemáticas completas Data da busca: 23/05/2012	4
Biblioteca Virtual em Saúde	Tocilizumab Em: revisões sistemáticas Data da busca: 23/05/2012	4

Etanercepte		
Base de dados	Termos de pesquisa	Resultados
Medline (via Pubmed)	“Arthritis, Rheumatoid”[Mesh] AND etanercept Limites: revisões sistemáticas, inglês, português, espanhol Data de busca: 23/05/2012	83
	“Arthritis, Rheumatoid”[Mesh] AND etanercept Limites: meta-análise, inglês, português, espanhol Data de busca: 23/05/2012	21
Embase	‘etanercept’/exp AND ‘rheumatoid arthritis’/exp AND ([meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	273
Biblioteca Virtual em Saúde	etanercept AND rheumatoid AND arthritis Data da busca: 23/05/2012 Em: revisões sistemáticas	11
The Cochrane Library (via Bireme)	etanercept AND rheumatoid AND arthritis Em: revisões sistemáticas completas Data da busca: 23/05/2012	19

Comparações indiretas		
Base de dados	Termos de pesquisa	Resultados
Medline (via Pubmed)	“Arthritis, Rheumatoid”[Mesh] AND “indirect comparison” Data da busca: 16/04/2012	5
Embase	‘rheumatoid arthritis’/exp AND ‘indirect comparison’ AND [embase]/lim Data da busca: 16/04/2012	30
Biblioteca Virtual em Saúde	“rheumatoid arthritis” AND “indirect comparison” Data da busca: 16/04/2012	19

## ANEXO 2 – Tabela dos estudos selecionados

Referência	Resultado da análise	Justificativa
Turkstra E, <i>et al</i> 2011 <sup>1</sup>	Incluído	--
Devine EB, <i>et al</i> 2011 <sup>2</sup>	Incluído	--
Singh JA, <i>et al</i> 2011 <sup>3</sup>	Incluído	--
Salliot C, <i>et al</i> 2011 <sup>4</sup>	Excluído	Anti-TNF agrupados
Bergman GJ, <i>et al</i> 2010 <sup>5</sup>	Excluído	Anti-TNF agrupados
Singh JA, <i>et al</i> 2009 <sup>6</sup> <u>Publicação duplicada:</u> Singh JA, <i>et al</i> 2009 <sup>7</sup>	Excluído	Não incluiu todos os medicamentos de interesse (faltou golimumabe, certolizumabe e tocilizumabe).
Gallego-Galisteo M, <i>et al</i> 2012 <sup>8</sup>	Excluído	Não incluiu todos os medicamentos de interesse (faltou rituximabe)
Lee YH, <i>et al</i> 2008 <sup>9</sup>	Excluído	Não incluiu todos os medicamentos de interesse (Só considerou 3 anti-TNFs)
Launois R, <i>et al</i> 2011 <sup>10</sup>	Excluído	Não incluiu todos os medicamentos de interesse (faltou abatacepte e rituximabe)
Guyot P, <i>et al</i> 2011 <sup>11</sup>	Excluído	Fez comparação apenas do abatacepte com os outros biológicos e não entre eles.

<sup>1</sup>Turkstra E, Ng SK, Scullyham PA. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin.* 2011 Oct;27(10):1885-97.

<sup>2</sup>Devine EB, Alfonso-Cristancho R, Sullivan SD. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparisons approach. *Pharmacotherapy.* 2011 Jan;31(1):39-51.

<sup>3</sup>Singh JA *et al.* Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: The Cochrane Library, Issue 01, Art. No. CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.

<sup>4</sup>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 Feb;70(2):266-71.

<sup>5</sup>Bergman GJ, Hochberg MC, Boers M, Wintfeld N, Kielhorn A, Jansen JP. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum.* 2010 Jun;39(6):425-41.

<sup>6</sup>Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Ghogomu ET, Tugwell P. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *CMAJ.* 2009 Nov 24;181(11):787-96.

<sup>7</sup>Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Tanjong Ghogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD007848.

<sup>8</sup>Gallego-Galisteo M, Villa-Rubio A, Alegre-Del Rey E, Márquez-Fernández E, Ramos-Báez JJ. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther.* 2012 Jun;37(3):301-7.

<sup>9</sup>Lee Y.H., Woo J.H., Rho Y.H., Choi S.J., Ji J.D., Song G.G. Meta-analysis of the combination of TNF inhibitors plus MTX compared to MTX monotherapy, and the adjusted indirect comparison of TNF inhibitors in patients suffering from active rheumatoid arthritis. *Rheumatology International* 2008 28:6 (553-559)

<sup>10</sup>Launois R, Avouac B, Berenbaum F, Blin O, Bru I, Fautrel B, Joubert JM, Sibilia J, Combe B. Comparison of certolizumab pegol with other anticytokine agents for treatment of rheumatoid arthritis: a multiple-treatment Bayesian metaanalysis. *J Rheumatol.* 2011 May;38(5):835-45.

<sup>11</sup>Guyot P, Taylor P, Christensen R, Pericleous L, Poncet C, Lebmeier M, Drost P and Bergman G. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. *Arthritis Research & Therapy* 2011, 13:R204

## ANEXO 3 – Tabela dos estudos primários

Medicamento	Referência	Desenho do estudo	Linha de tratamento	Follow-up (semanas)	Estudos primários			Estudos de Comparação Indireta			
					Intervenção	N	Tempo doença (anos – média ± DP)	Idade (anos – média ± DP)	Conflitos de interesse*	Turkstra et al., 2011 <sup>a</sup>	Devine et al., 2011 <sup>b</sup>
abatacepte	Genovese et al., 2005 <sup>c</sup>	ECR, duplo-cego	Resposta inadequada a um ou mais anti-TNF.	24	Placebo + MTX	133	11,4 ± 8,9	53	Sim	x	
					ABT 10mg/kg a cada 4 sem + MTX	258	12,2 ± 8,5				
	Kremer et al., 2003 <sup>d</sup>	ECR, duplo-cego	Resposta inadequada ao MTX (em uso por pelo menos 6 meses)	24	Placebo + MTX	119	8,9 ± 8,3	Média (variação) 54,7 (23–80)	Sim	x	
					ABT 2mg/kg a cada 4 sem + MTX	105	9,7 ± 8,1	54,4 (23–80)			
					ABT 10mg/kg a cada 4 sem + MTX	115	9,7 ± 9,8	55,8 (17–83)			
Kremer et al., 2006 <sup>e</sup>	ECR, duplo-cego	Resposta inadequada ao MTX (em uso por pelo menos 3 meses e dose estável por 4 semanas antes da randomização)	24 / 52	Placebo + MTX	219	8,9 ± 7,1	50,4 ± 12,4	Sim	x	x	
				ABT 10mg/kg a cada 4 sem + MTX	433	8,5 ± 7,3	51,5 ± 12,9				
adalimumabe	Furst et al., 2003 <sup>f</sup>	ECR, duplo-cego	Pacientes em uso de DMARD	24	Placebo + terapia padrão**	318	11,5 ± 9,7	55,8 ± 12,4	Sim	x	x
					ADA 40mg a cada 2 sem + terapia padrão**	318	9,3 ± 8,8	55 ± 12,8			

Weinblatt <i>et al</i> , 2003 <sup>s</sup>	ECR, duplo-cego	Resposta inadequada a algum DMARD	24	Placebo + MTX	62	11,1 ± 8,0	56 ± 10,8	Sim	x	x
				ADA 20mg a cada 2 sem + MTX	69	13,1 ± 8,1	53,5 ± 12,4			
				ADA 40mg a cada 2 sem + MTX	67	12,2 ± 11,1	57,2 ± 11,4			
Keystone <i>et al</i> , 2004 <sup>h</sup>	ECR, duplo-cego	Resposta inadequada ao MTX	24 / 52	ADA 80mg a cada 2 sem + MTX	73	12,8 ± 9,9	55,5 ± 11,7	Sim	x	x
				Placebo + MTX	200	10,9 ± 8,8	56,1 ± 12			
				ADA 20mg/sem + MTX	212	11 ± 9,4	57,3 ± 10,5			
van de Putte <i>et al</i> , 2004 <sup>i</sup>	ECR, duplo-cego	Resposta inadequada a algum DMARD	26	ADA 40mg a cada 2 sem + MTX	207	11 ± 9,2	56,1 ± 13,5	Sim	x	x
				Placebo	110	11,6 ± 9,3	53,5 ± 13,2			
				ADA 20mg a cada 2 sem	106	9,3 ± 6,4	53,1 ± 12,2			
				ADA 20mg/sem	112	11,3 ± 8,6	54,4 ± 11,8			
Fleischmann <i>et al</i> , 2009 <sup>j</sup>	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Resposta inadequada a algum DMARD	24	ADA 40mg a cada 2 sem	113	10,6 ± 6,9	52,7 ± 13,3	Sim	x	x
				ADA 40mg/sem	103	11,9 ± 8,8	51,8 ± 11,8			
				Placebo	109	10,4 ± 9,6	54,9 ± 11,6			
Keystone <i>et al</i> , 2008 <sup>k</sup>	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Paciente em uso MTX	24	CTZ 400mg a cada 4 sem até a semana 20	111	8,7 ± 8,2	52,7 ± 12,7	Sim	x	x
				Placebo + MTX	199	6,2 ± 4,4	52,2 ± 11,2			
certolizumabe										



etanercepte	Smolen <i>et al</i> , 2009 <sup>l</sup>	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Paciente em uso MTX	24	CTZ 200mg +MTX a cada 2 sem	393	6,1 ± 4,2	51,4 ± 11,6	Sim	x	x
					CTZ 400mg +MTX a cada 2 sem	390	6,2 ± 4,4	52,4 ± 11,7			
	Moreland <i>et al</i> , 1999 <sup>m</sup>	Estudo fase IIb, randomizado, duplo cego	Resposta inadequada a pelo menos 1 dos 4 DMARD (azatioprina, MTX, sulfasalazina, penicilamina, hidroxicloroquina, oral ou injetável).	26	Placebo + MTX	127	5,6 ± 3,9	51,5 ± 11,8	Sim	x	x
					CTZ 200mg + MTX a cada 2 sem	246	6,1 ± 4,1	52,2 ± 11,1			
					CTZ 400mg + MTX a cada 2 sem	246	6,5 ± 4,3	51,9 ± 11,8			
					Placebo	80	12	51			
	Weinblatt <i>et al</i> , 1999 <sup>n</sup>	ECR, duplo-cego	Resposta inadequada ao MTX (em uso por pelo menos 6 meses e dose estável por pelo menos 4 semanas antes do início do estudo)	24	ETN 10mg 2x/sem	76	13	53	Sim	x	x
					ETN 25mg 2x/sem	78	11	53			
					Placebo + MTX	30	13	53			
					ETN 25mg 2x/sem + MTX	59	13	48			

Klareskog <i>et al.</i> , 2004 <sup>o</sup>	ECR, duplo-cego	Resposta inadequada aos DMARD, exceto MTX	24 / 52	MTX	228	6,8 ± 5,5	53 ± 12,8	Sim	x	x
				ETN 25mg 2x/sem	223	6,3 ± 5,1	53,2 ± 13,8			
				ETN 25mg 2x/sem + MTX	231	6,8 ± 5,4	52,5 ± 12,4			
Combe <i>et al.</i> , 2006 <sup>r</sup>	ECR, duplo-cego	Resposta inadequada a sulfasalazina	24	sulfasalazina + placebo	50	5,6 ± 4,4	53,3 ± 12,8	Sim	x	
				ETN 25mg 2x/sem + placebo	103	7,1 ± 5,2	51,3 ± 13,5			
				sulfasalazina + ETN 25mg 2x/sem	101	6,5 ± 5,1	50,6 ± 12,3			
Bathon <i>et al.</i> , 2000 <sup>4</sup>	ECR, duplo-cego	Pacientes com AR inicial (com menos de 3 anos de diagnóstico) e sem uso prévio de MTX.	24	MTX + placebo	217	12 ± 11 (meses)	49 ± 13 (meses)	Sim		x
				ETN 10mg 2x/sem + placebo	208	11 ± 10 (meses)	50 ± 13 (meses)			
				ETN 25mg 2x/sem + placebo	207	12 ± 11 (meses)	51 ± 13 (meses)			
golimumabe	ECR, duplo-cego	Resposta inadequada ao MTX (em uso por pelo menos 3 meses e dose estável por pelo menos 4 semanas antes do início do estudo)	16			Mediana (variação interquartil)	Mediana (variação interquartil)	Sim	x	
				Placebo + MTX	35	5,6 (1,4–10,9)	52 (46–66)			
				GOL 50mg a cada 4 sem + MTX	35	8,2 (4,1–14,3)	57 (50–64)			
				GOL 50mg a cada 2 sem + MTX	34	8,2 (2,9–12,8)	48 (41–63)			
				GOL 100mg a cada 4 sem + MTX	34	6,3 (3,4–14,1)	57,5 (47–66)			

	Keystone <i>et al.</i> , 2009 <sup>s</sup>	ECR, duplo-cego	Resposta inadequada ao MTX (em dose estável por pelo menos 4 semanas antes do início do estudo)	24	GOL 100mg a cada 2 sem + MTX	34	9,0 (4,1–14,2)	53,5 (45–65)	Sim	x	x
					Placebo + MTX	133	Mediana (variação interquartil)	Mediana (variação interquartil)			
					GOL 100mg + placebo	133	6,5 (3,1–11,9)	52 (42–58)			
					GOL 50mg + MTX	89	5,9 (2,4–12,2)	51 (42–59)			
					GOL 100mg + MTX	89	4,5 (2,1–9,7)	52 (43–57)			
								6,7 (2,4–14,3)	50 (45–56)		
infiximabe	Smolen <i>et al.</i> , 2009 <sup>s</sup>	ECR, duplo-cego	Tratamento prévio com um ou mais anti-TNF cujo uso foi interrompido por qualquer motivo	30			Mediana (variação interquartil)	Mediana (variação interquartil)	Sim	x	
					Placebo	155	9,8 (4,9–17,6)	54 (46–64)			
					GOL 50mg a cada 4 sem	153	9,6 (5,6–17,2)	55 (46–63)			
					GOL 100mg a cada 4 sem	153	8,7 (5,3–13,2)	55 (47–61)			
								Mediana (variação interquartil)	Média (variação)	Sim	
								8,9 (0,8–35,0)	51 (19,0–75,0)		
infiximabe	Maini <i>et al.</i> , 1999 <sup>u</sup>	ECR, duplo-cego	Resposta inadequada ao MTX (em uso de dose estável por pelo menos 4 semanas antes da randomização)	30			Média (variação)	Média (variação)	Sim	x	
					Placebo + MTX	88	8,9 (0,8–35,0)	51 (19,0–75,0)			
					INF 3mg/kg a cada 8 sem + MTX	86	8,4 (0,7–45,0)	56 (25,0–4,0)			
					INF 3mg/kg a cada 4 sem + MTX	86	7,2 (0,5–33,8)	51 (19,0–78,0)			
							9,0 (0,5–49,9)	55 (19,0–80,0)			

rituximabe	Westhovens <i>et al.</i> , 2006 <sup>v</sup>	ECR, duplo-cego	Resposta inadequada ao uso de MTX (em uso por pelo menos 3 meses e dose por pelo menos 2 semanas antes da randomização)	22	INF 10mg/kg a cada 4 sem + MTX	81	8,7 (0,6–47,0)	52 (23,0–74,0)	Sim	x	x
						363	Mediana (variação interquartil)	Mediana (variação interquartil)			
						360	8,4 (4–15)	52,0 (44–61)			
						361	7,8 (3–15)	53,0 (45–61)			
rituximabe	Edwards <i>et al.</i> , 2004 <sup>w</sup>	ECR, duplo-cego	Pacientes com doença ativa em uso de MTX (os autores não deixam claro se eram refratários ou não)	24 / 52	Placebo + MTX	40	11 ± 7	54 ± 11	Sim	x	x
						40	9 ± 6	54 ± 10			
						41	10 ± 6	53 ± 10			
						40	12 ± 7	54 ± 12			
rituximabe	Cohen <i>et al.</i> , 2006 <sup>s</sup>	ECR, duplo-cego	Resposta inadequada ao tratamento prévio ou corrente com anti-TNF (infliximabe, adalimumabe ou etanercepte).	24	Placebo + MTX	200	11,7 ± 7,7	52,8 ± 12,6	Sim	x	x
						300	12,1 ± 8,3	52,2 ± 12,2			

tocilizumabe	Emery <i>et al.</i> , 2006 <sup>y</sup>	estudo fase IIb, randomizado, duplo cego, double-dummy	Resposta inadequada ao MTX (em dose estável por pelo menos 3 meses antes da randomização)	24	Placebo	122	9,3	51,1	Sim	x	
					RTX 500mg a cada 2 sem	123	11,1	51,4			
					RTX 1000mg a cada 2 sem	122	10,8	51,1			
	Emery <i>et al.</i> , 2008 <sup>z</sup>	ECR, duplo-cego	Resposta inadequada a um ou mais anti-TNF	24	Placebo + MTX	158	11,4 ± 9,2	53,4 ± 13,3	Sim	x	
					TCZ 4mg/kg a cada 4 sem + MTX	170	11,0 ± 8,5	50,9 ± 12,5			
					TCZ 8mg/kg a cada 4 sem + MTX	161	12,6 ± 9,3	53,9 ± 12,7			
	Genovese <i>et al.</i> , 2008 <sup>aa</sup>	ECR, duplo-cego	Resposta inadequada aos DMARD.	24	Placebo + DMARD	413	9,8 ± 9,1	54 ± 13	Sim	x	x
					TCZ 8mg/kg a cada 4 sem + DMARD	803	9,8 ± 8,8	53 ± 13			
	Smolen <i>et al.</i> , 2008 <sup>bb</sup>	ECR, duplo-cego	Resposta inadequada ao MTX (em dose estável de 10 a 25 mg/semana)	24	Placebo + MTX	204	7,8 ± 7,2	50,6 ± 12,1	Sim	x	x
					TCZ 4mg/kg a cada 4 sem + MTX	213	7,4 ± 7,4	50,8 ± 11,8			
					TCZ 8mg/kg a cada 4 sem + MTX	205	7,5 ± 7,3	50,8 ± 11,8			
	Jones <i>et al.</i> , 2010 <sup>cc</sup>	ECR, duplo-cego de não inferioridade	Resposta inadequada ao MTX ou agentes biológicos	24	MTX	284	6,2 ± 7,8	50,0 ± 12,9	Sim	x	x
TCZ 8mg/kg a cada 4 sem					286	6,4 ± 7,9	50,7 ± 13,1				
Nishimoto <i>et al.</i> , 2009 <sup>dd</sup>	ECR, duplo-cego	Resposta inadequada ao MTX	24	MTX 8mg/sem	64	8,7 ± 7,1	50,8 ± 12,2	Sim		x	
				TCZ 8mg/kg a cada 4 sem	61	8,5 ± 8,4	52,6 ± 10,6				

abatacepte x infliximabe <sup>ce</sup>	Schiff <i>et al</i> , 2008	ECR, duplo-cego	Resposta inadequada ao MTX (em uso por pelo menos 3 meses e dose estável por pelo menos 4 semanas antes da randomização)	24 / 52		Placebo	110	8,4 ± 8,6		49,4 ± 11,5	Sim	x
						INF 3mg/kg	165	7,3 ± 6,2		49,1 ± 12,0		
						ABT 10mg/kg	156	7,9 ± 8,5		49,0 ± 12,5		

\* Foi considerado como potencial conflito de interesse = se o estudo recebeu algum financiamento das empresas fabricantes dos medicamentos em questão ou qualquer ligação com elas de pelo menos um dos autores do estudo (recebimento de honorários, bolsas, etc).

\*\* Terapia padrão= DMARD, corticóide, analgésico ou anti-inflamatórios não esteróides.

Legenda= ABT – abatacepte; ADA – adalimumabe; CER – certolizumabe pegol; ETN – etanercepte; GOL – golimumabe; INF – infliximabe; RIT – rituximabe; TOC – tocilizumabe; MTX – metotrexate; DMARD – fármacos antirreumáticos modificadores da doença; DP – desvio padrão; sem – semanas; ECR – ensaio clínico randomizado;

<sup>a</sup>Turkstra E, Ng SK, Scullyham PA. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 2011;27(10):1885-97

<sup>b</sup>Devine EB, Alfonso-Crisancho R, Sullivan SD. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparisons approach. *Pharmacotherapy* 2011;31(1):39-51

<sup>c</sup>Genovese MC, Becker JC, Schiff M, *et al*. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114-23

<sup>d</sup>Kremer JM, Westhovens R, Leon M, *et al*. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 2003;349:1907-15

<sup>e</sup>Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, *et al*. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:865-76

<sup>f</sup>Furst DE, Schiff M, Fleischmann RM, *et al*. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor- $\alpha$  monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003;30:2563-71

<sup>g</sup>Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, *et al*. Adalimumab, a fully human antitumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the armada trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45

<sup>h</sup>Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, *et al*. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400-11

<sup>i</sup>van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, *et al*. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004;63:508-16

<sup>j</sup>Fleischmann R, Vencovsky J, Van Vollenhoven RF, *et al*. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid

arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the fast4-ward study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:805-11

<sup>k</sup>Keystone E, Hejide D, Mason Jr D, *et al*. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008;58:3319-29

<sup>l</sup>Smolen J, Landewe RB, Mease P, *et al*. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the rapid 2 study. A randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:797-804

<sup>m</sup>Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, *et al*. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130:478-86

<sup>n</sup>Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, *et al*. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9

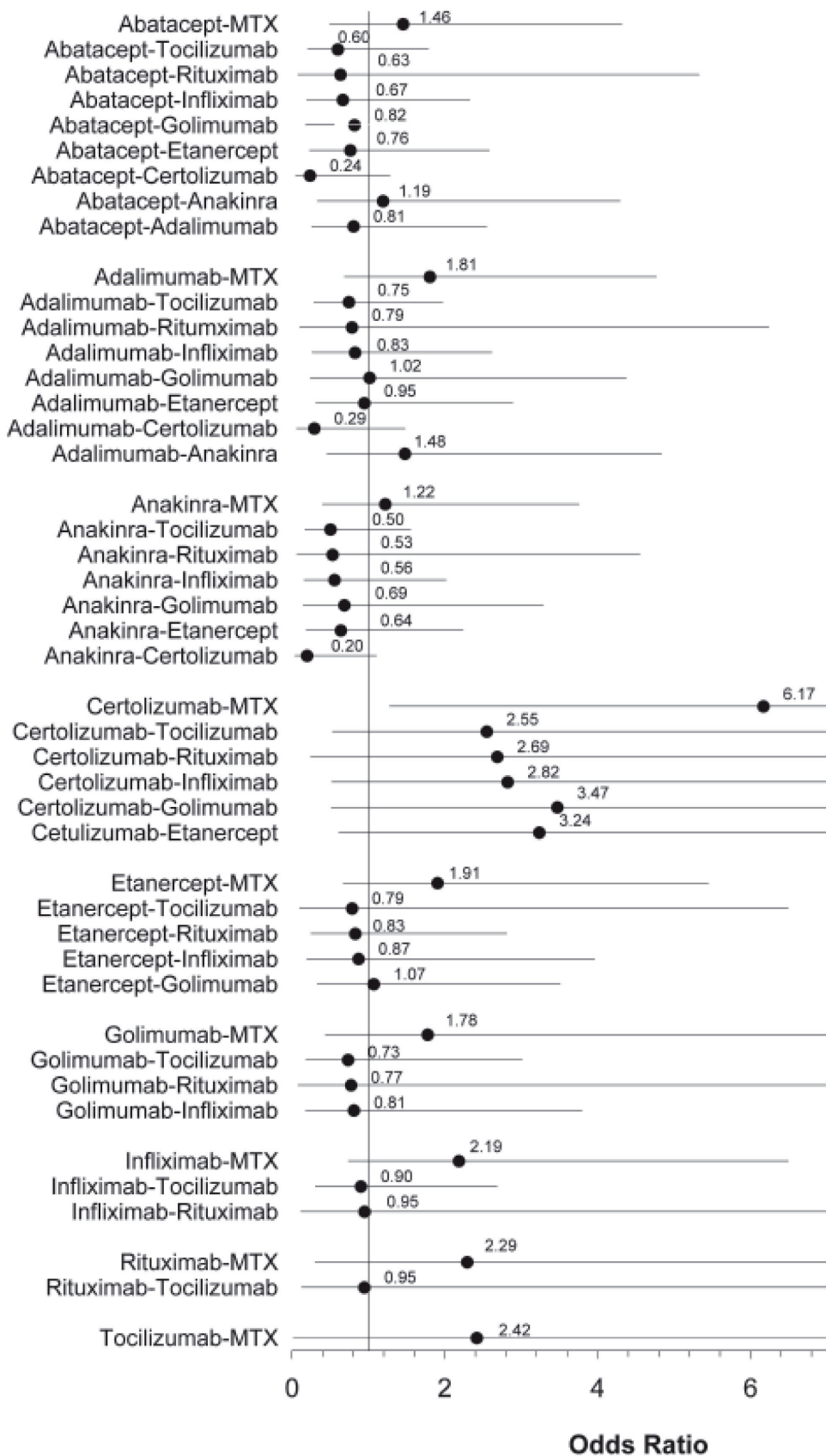
<sup>o</sup>Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JR, *et al*. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-81

<sup>p</sup>Combe B, Codreanu C, Fiocco U, *et al*. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1357-62

<sup>q</sup>Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, *et al*. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-93.

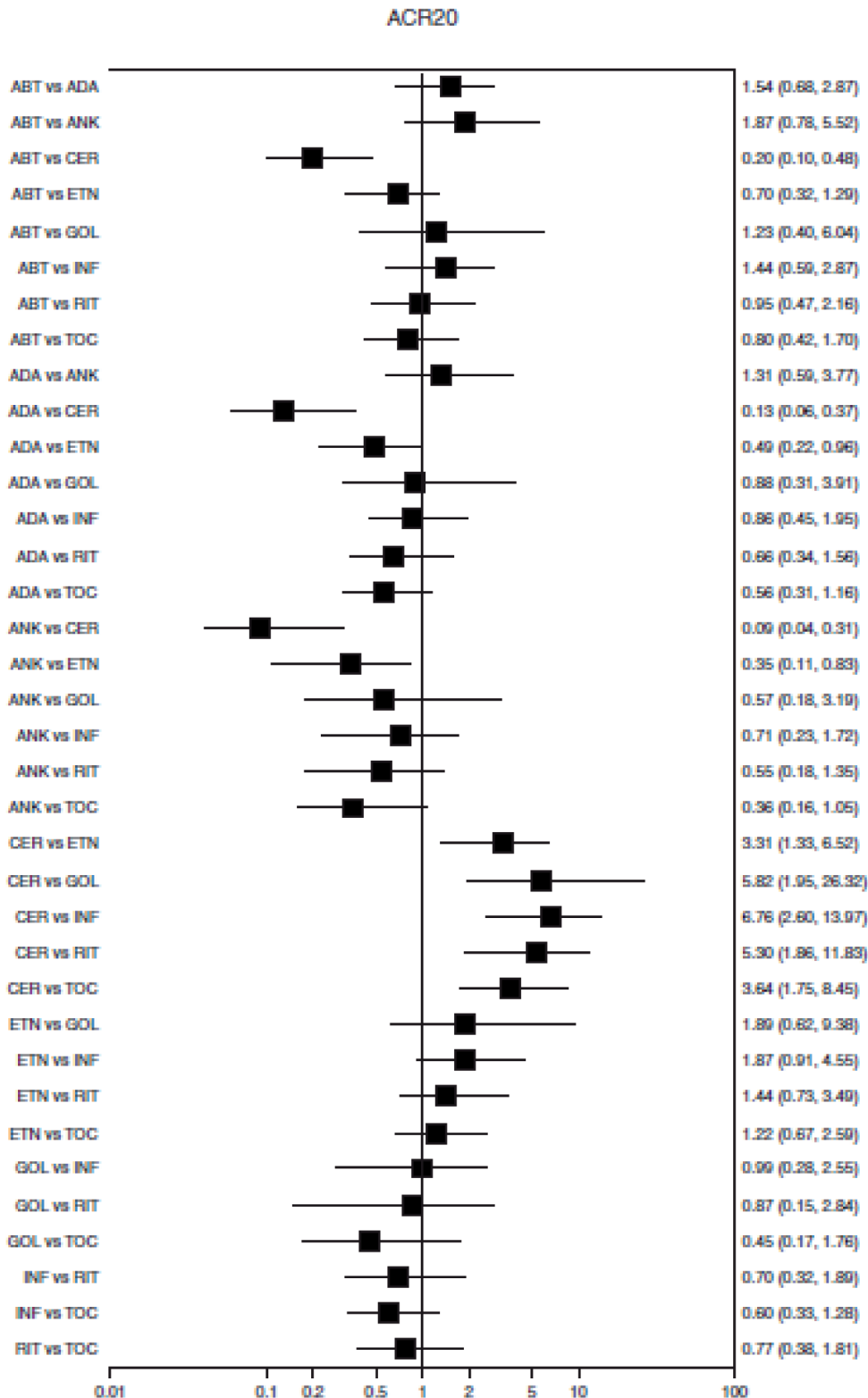
- <sup>1</sup>Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, *et al.* Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2008;58:964-75
- <sup>2</sup>Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, *et al.* Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor alpha given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the go-forward study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:789-96
- <sup>3</sup>Smolen JS, Kay J, Doyle MK, *et al.* Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (go-after study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009;374:210-21
- <sup>4</sup>Maini R, St Clair EW, Breedveld F, *et al.* Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. Attract study group. *Lancet* 1999;354:1932-9
- <sup>5</sup>Wethovens R, Yocum D, Han J, *et al.* The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1075-86
- <sup>6</sup>Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, *et al.* Efficacy of b-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-81
- <sup>7</sup>Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, *et al.* Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2793-806
- <sup>8</sup>Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, *et al.* The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-400
- <sup>9</sup>Emery P, Keystone E, Tony HP, *et al.* IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: Results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516-23
- <sup>10</sup>Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, *et al.* Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2968-80
- <sup>11</sup>Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, *et al.* Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (option study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:987-97
- <sup>12</sup>Jones G, Sebba A, Gu J, *et al.* Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy for rheumatoid arthritis (option study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88-96
- <sup>13</sup>Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, *et al.* Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORU): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 2009;19:12-19.
- <sup>14</sup>Schiff M, Keiserman M, Coddling C, *et al.* Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in 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

**Figura 2.** Gráfico de floresta para o modelo de seis meses, que apresenta a comparação em pares dos biológicos entre si e com o MTX. Os círculos representam o odds ratio (razão de chances) e as linhas, os intervalos de credibilidade (ICr) de 99,9%. MTX – metotrexato. (Fonte: Devine, *et al.* 2011).

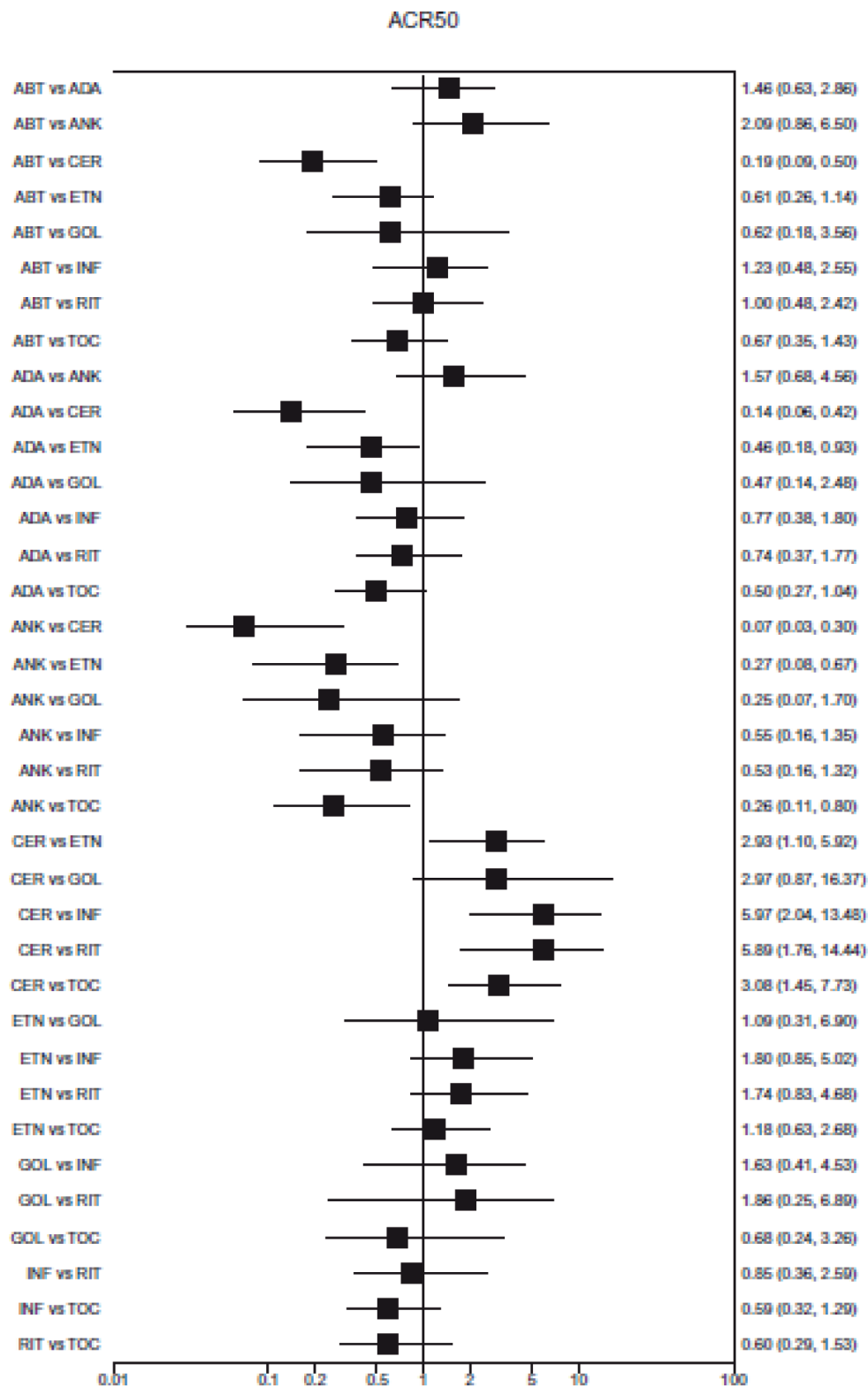




**Figura 3.** Eficácia relativa dos biológicos. Odds ratios (ICr) da resposta ACR20 em seis meses para todas as comparações em pares entre os biológicos. ABT – abatacepte; ADA – adalimumabe; ANK – anakinra; CER – certolizumabe pegol; ETN – etanercepte; GOL – golimumabe; INF – infliximabe; RIT – rituximabe; TOC – tocilizumabe. (Fonte: Turkstra, *et al.* 2011).



**Figura 4.** Eficácia relativa dos biológicos. Odds ratios (ICr) da resposta ACR50 em seis meses para todas as comparações em pares entre os biológicos. ABT – abatacepte; ADA – adalimumabe; ANK – anakinra; CER – certolizumabe pegol; ETN – etanercepte; GOL – golimumabe; INF – infliximabe; RIT – rituximabe; TOC – tocilizumabe. (Fonte: Turkstra, *et al.* 2011).



**Figura 5.** Eficácia relativa dos biológicos. Odds ratios (ICr) da resposta ACR70 em seis meses para todas as comparações em pares entre os biológicos. ABT – abatacepte; ADA – adalimumabe; ANK – anakinra; CER – certolizumabe pegol; ETN – etanercepte; GOL – golimumabe; INF – infliximabe; RIT – rituximabe; TOC – tocilizumabe. (Fonte: Turkstra, *et al.* 2011).

