

**Data:** 19/01/2014

**NOTA TÉCNICA 06/2014**

**HUMIRA®  
(ADALIMUMABE) PARA  
ARTRITE REUMATOIDE**

<b>Medicamento</b>	<b>x</b>
<b>Material</b>	
<b>Procedimento</b>	
<b>Cobertura</b>	

**Solicitante:** Des. Raimundo Messias

**Número do processo:** 1.0024.06.994853-7/001

**SUMÁRIO**

<b>1- RESUMO EXECUTIVO .....</b>	<b>2</b>
<b>2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO.....</b>	<b>3</b>
<b>3-DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA .....</b>	<b>3</b>
<b>4-RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>4</b>
<b>5-REFERÊNCIAS.....</b>	<b>8</b>

## 1- RESUMO EXECUTIVO

### **Pergunta encaminhada**

Assunto: Informações sobre o medicamento ADALIMUMABE (HUMIRA)

Data: 14/01/2014 08:44

De: Gab. Des. Raimundo Messias Júnior <[gab.raimundomessias@tjmg.jus.br](mailto:gab.raimundomessias@tjmg.jus.br)>

Para: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde <[natstj@hc.ufmg.br](mailto:natstj@hc.ufmg.br)>

Prezados, bom dia.

Meu nome é Camila, sou estagiária no gabinete do Des. Raimundo Messias e gostaria de saber algumas informações a respeito do processo nº 1.0024.06.994853-7/001. O autor é portador de ARTRITE REUMATÓIDE e pleiteia o fornecimento do medicamento ADALIMUMABE (humira). Entretanto, o Estado alega que tal medicamento pode ocasionar tuberculose no paciente, decorrente de seus efeitos colaterais. Nesse passo, o Estado oferece outras alternativas de medicamentos, quais sejam, METROTEX (metotrexato), PLAQUINOL (hidroxicloroquina), AZULFIN (sulfasalazina), IMURAN (azatioprina) e diversos corticosteróides.

Queria realmente saber se esses medicamentos substituem o ADALIMUMAB (HUMIRA), e se o uso desse medicamento é por prazo indeterminado, e por fim aprofundar sobre o risco da tuberculose como um dos efeitos colaterais de tal medicamento.

Tais informações é extremamente importante para a decisão do processo em questão.

Desde já agradeço.

ATT. Camila.

### **Conclusão:**

- ✓ O medicamento adalimumabe (Humira®) é um medicamento biológico da classe dos anti-TNF alfa. Esses medicamentos devem ser usados no tratamento da artrite reumatoide após falha dos medicamentos sintéticos convencionais (sobretudo metotrexato, hidroxicloroquina, sulfasalazina, leflunomida);
- ✓ Os medicamentos anti-TNF estão associados ao risco de reativação da tuberculose latente e infecção por tuberculose.
- ✓ Todos os pacientes que irão receber essa medicação devem ser avaliados quanto a presença tuberculose latente.
- ✓ Os pacientes com o teste tuberculínico positivo, com evidências ao RX de exposição prévia à tuberculose ou que tiveram contato próximo com pessoa com tuberculose devem ser tratados antes do início da medicação anti-TNF alfa. O tratamento deve ser feito por pelo menos um mês antes do início da terapia com anti-TNF e deve durar nove meses.
- ✓ Caso seja diagnosticada tuberculose ativa, o tratamento não deve ser iniciado (contra-indicação absoluta).

## 2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

Trata-se de paciente do sexo masculino, portador de artrite reumatoide, para o qual foi indicado a medicação adalimumabe. O medicamento não foi fornecido pelo risco de tuberculose.

## 3-DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

O adalimumabe é um anticorpo produzido através da tecnologia de recombinação do DNA. Inibe uma molécula denominada fator de necrose tumoral alfa, que está envolvida em processos inflamatórios. É um medicamento “biológico” para o tratamento da artrite reumatoide.

Registro na ANVISA: 105530294

Características do medicamento requisitado

Nome completo	Princípio ativo	Fabricante	Indicação do fabricante	Contra-indicação absoluta
Humira®	adalimumabe	Abbott	Artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, doença de Crohn e psoríase em placas.	Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes, <u>tuberculose sem tratamento</u> , infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico, infecção fúngica ameaçadora à vida, infecção por herpes-zoster ativa, hepatites B e C agudas, doença linfoproliferativa nos últimos cinco anos, insuficiência cardíaca congestiva classes III ou IV, doença neurológica desmielinizante.

Orientações da bula sobre o risco de tuberculose:

Tuberculose: foram relatados casos de tuberculose, incluindo reativação e nova manifestação de tuberculose, em pacientes recebendo HUMIRA®(adalimumabe). Os relatos incluíram casos de tuberculose pulmonar e extrapulmonar (ou seja, disseminada). Antes de iniciar o tratamento com HUMIRA®(adalimumabe) todos os pacientes devem ser avaliados quanto à presença de infecção por tuberculose ativa e inativa (latente). Esta avaliação deve incluir uma avaliação médica detalhada do histórico do paciente com tuberculose, ou identificação de uma possível exposição prévia a pessoas com tuberculose ativa, e tratamento prévio e/ou atual com imunossuppressores. Testes de triagem apropriados (ex.: radiografia de tórax e teste tuberculínico - PPD) devem ser realizados. O tratamento de infecção por tuberculose latente deve ser iniciado anteriormente à terapia com HUMIRA®(adalimumabe). Quando o teste tuberculínico for realizado para detecção de tuberculose latente, a endureção de tamanho igual ou maior que 5 mm, deve ser considerada positiva, mesmo se previamente vacinados com bacilo de Calmette-Guérin(BCG). Se for diagnosticada tuberculose latente, o tratamento apropriado deve ser iniciado com profilaxia antituberculose antes que o tratamento com HUMIRA®(adalimumabe) seja iniciado e de acordo com as recomendações locais. O uso de um tratamento antituberculose profilático também deve ser considerado antes de iniciar o tratamento com HUMIRA®(adalimumabe) em pacientes com fator es de risco altos ou significantes para tuberculose apesar do resultado negativo no teste para tuberculose e em pacientes com história progressiva de tuberculose ativa ou latente nos quais um curso adequado de tratamento não pode ser confirmado. A decisão de iniciar uma terapia antituberculose nestes pacientes somente deve ser tomada após avaliação do risco de infecção por tuberculose latente e do risco da terapia antituberculose. Se necessário, deve-se consultar um médico especialista em tratamento da tuberculose. O tratamento antituberculose de pacientes com tuberculose latente reduz o risco da reativação em pacientes recebendo HUMIRA®(adalimumabe). Apesar do tratamento profilático para tuberculose, ocorreram casos de reativação da tuberculose em pacientes tratados com HUMIRA®(adalimumabe). Além disso, pacientes recebendo HUMIRA® (adalimumabe), cujas triagens para tuberculose latente foram negativas, desenvolveram tuberculose ativa e, alguns pacientes que foram tratados com sucesso para tuberculose ativa, apresentaram reaparecimento de tuberculose, durante o tratamento com agentes bloqueadores TNF. Pacientes que utilizam HUMIRA®(adalimumabe) devem ser monitorados para sinais e sintomas de tuberculose ativa, particularmente porque os testes para infecção por tuberculose latente podem dar resultados falso-negativos. O risco de resultado falso-negativo para o teste tuberculínico deve ser considerado especialmente em pacientes que estão severamente debilitados ou imunocomprometidos. Os pacientes devem ser instruídos a procurar atendimento médico se apresentarem sinais/sintomas sugestivos para infecção por tuberculose (ex.: tosse persistente, perda de peso, febre baixa, apatia) durante e após a terapia com HUMIRA®. Se a tuberculose ativa for diagnosticada, o tratamento com HUMIRA®(adalimumabe) não deve ser iniciado.

No SUS, há o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide, que orienta o fornecimento de vários medicamentos<sup>a</sup> para o tratamento dessa doença pela Secretaria de Saúde dos Estados (assistência farmacêutica especializada).

Esse protocolo orienta que entre as medicações que modificam o curso da artrite reumatoide, o metotrexato é o medicamento padrão, devendo ser iniciado tão logo o diagnóstico seja definido. Caso não haja resposta a essa medicação ou haja intolerância ou eventos adversos a mesma, orienta-se a prescrição de leflunomida ou associação de medicações sintéticas, como metotrexato mais sulfasalazina. Ainda não havendo resposta, após seis meses do uso de pelo menos dois esquemas terapêuticos diferentes da primeira etapa, recomenda-se o início de um medicamento biológico. Esses devem ser usados em associação a um medicamento sintético (metotrexato, sulfasalazina ou leflunomida).

O tratamento com medicamentos biológicos deve ser iniciado por um da classe dos anti-TNF alfa: adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe pegol. Esses medicamentos tem eficácia semelhante no tratamento da artrite reumatoide e o mesmo perfil de eventos adversos. O uso dessas medicações leva a um aumento do risco de reativação de tuberculose (TBC). Assim, antes do início do tratamento, deve-se avaliar a presença de TBC ativa ou latente por meio da anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico. Caso haja tuberculose ativa, a medicação está contraindicada até que se proceda o tratamento adequado. Caso haja tuberculose latente, a mesma deve ser tratada por no mínimo um mês antes do início do tratamento.

([http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt\\_artrite\\_reumatoide\\_2013\\_.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_artrite_reumatoide_2013_.pdf))

#### 4-RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA

A artrite reumatoide (AR) é uma doença auto- imune, inflamatória, sistêmica, de caráter crônico e progressivo. A sua etiologia é desconhecida. Acomete aproximadamente 1% da população, sendo mais comum nas mulheres (3:1) na faixa dos 40 aos 70 anos de idade. Afeta predominantemente as articulações (progride das mais periféricas, como mãos e pés para as mais proximais, como os ombros) ocasionando uma artrite simétrica que, se não tratada, pode evoluir para destruição articular secundária a erosões da cartilagem e do osso com consequentes deformidades.

---

<sup>a</sup> Naproxeno, cloroquina, hidroxicloroquina, sulfasalazina, metotrexato, azatioprina, ciclosporina, leflunomida, metilprednisolona, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, golimumabe, abatacepte, rituximabe, tocilizumabe



O diagnóstico e a instituição do tratamento devem ser realizados o mais rápido possível. O tratamento, além de melhorar a dor e a inflamação, deve ser capaz de interromper a progressão da doença prevenindo o dano estrutural articular, evitando, assim, a incapacidade funcional.

O sucesso do tratamento depende de um controle regular com visitas médicas frequentes ao reumatologista para monitorização da atividade da doença, averiguação da aderência ao tratamento e possíveis efeitos colaterais das medicações usadas. A resposta ao tratamento é variável entre os pacientes e a doença pode evoluir a despeito do mesmo, sendo necessária a sua substituição. Cerca de 60% dos pacientes evoluem com a doença progressiva e 15% têm doença grave. Isto implica utilizar uma sequência de medicações ou esquemas terapêuticos. Há três classes de drogas utilizadas para o tratamento da AR: os anti-inflamatórios não esteroidais, os corticosteroides e as drogas modificadoras do curso da doença (DMCD's). O uso precoce das DMCD's mostrou melhorar a atividade clínica e a progressão radiológica da doença. Há duas classes disponíveis de DMCD's: os sintéticos e os biológicos. Os sintéticos, geralmente, são prescritos nos esquemas iniciais de tratamento devido ao conhecimento maior acerca da sua segurança e devido ao seu custo mais razoável. Os biológicos são drogas relativamente novas (em relação aos sintéticos) e caras, sendo reservadas, em geral, associadas a uma DMCD sintética (usualmente o metotrexato), para os casos de artrite reumatóide moderada a grave que não respondeu ao uso isolado ou combinado de DMCDs sintéticas.

Drogas modificadoras do curso da doença na artrite reumatóide

SINTÉTICOS	IMUNOBiolÓGICOS
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Antimaláricos (difosfato de cloroquina, hidroxicloroquina)</li> <li>✓ Sulfasalazina</li> <li>✓ Metotrexato</li> <li>✓ Leflunomida</li> <li>✓ Azatioprina</li> <li>✓ Ciclosporina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Inibidores do anti-TNF alfa (etanercepte, adalimumabe, infliximabe*, golimumabe, certolizumabe)</li> <li>✓ Rituximabe* (anticorpo anti CD20 do linfócito B)</li> <li>✓ Abatacepte* (inibição da coestimulação das células T)</li> <li>✓ Tocilizumabe* (antagonista do receptor da interleucina 6)</li> <li>✓ Anankira (antagonista do receptor da interleucina 1)</li> </ul>

\*uso endovenoso.

Não há estudos comparando a eficácia e a segurança das DMCDs sintéticas. Entretanto, as recomendações do Colégio Americano de Reumatologia, baseando-se em revisão da literatura, indica o uso do metotrexato e da leflunomida preferencialmente a outras DMCDs nos pacientes com grande atividade da doença e com fatores associados a um pior prognóstico. Geralmente, o metotrexato é a medicação de primeira escolha, exceto nos pacientes que têm doença hepática ou em mulheres que desejam engravidar. A dose terapêutica para a artrite reumatoide é de 7,5mg a 25mg uma vez por semana. A dose até 15mg, geralmente, é bem tolerada por via oral. Caso haja intolerância gastrointestinal ou sendo necessárias doses maiores, pode-se recorrer à administração subcutânea ou intramuscular.

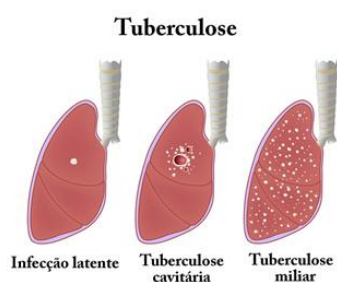
No caso de falha do uso isolado do metotrexato, pode-se recorrer à associação do metotrexato com outra DMCDs. Essa associação pode levar a um benefício adicional.

Caso haja contraindicação ao metotrexato, pode-se usar a leflunomida e sulfassalazina isoladas, bem como a associação de sulfassalazina e hidroxiclороquina.

Não havendo resposta ao metotrexato (até a dose máxima de 25mg/semana por um período mínimo de 4 a 12 semanas) e a combinação desse com outra DMCD sintética ou isolada, pode-se recorrer ao uso das medicações imunobiológicas.

Entre as medicações imunobiológicas está o adalimumabe, um inibidor de anti-TNF alfa.

Os inibidores do anti-TNF alfa estão associados ao aumento do risco da reativação da tuberculose latente<sup>b</sup>. O risco é maior com o uso dos anticorpos anti-TNF infliximabe e adalimumabe do que com o uso de etanercepte.

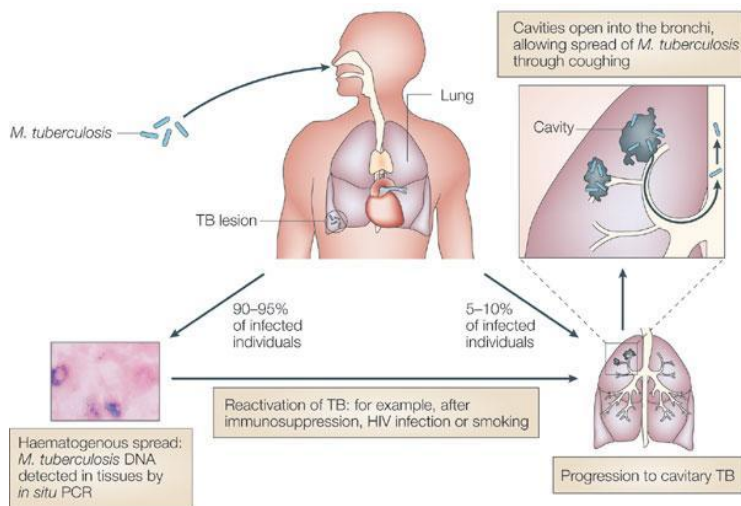


A transmissão da TB se dá por meio da inalação de partículas dispersas no ar contendo o *M. tuberculosis*. Quando o *M. tuberculosis* atinge o pulmão, os mecanismos de defesa podem conter a infecção. Isso ocorre na maioria dos casos (95%). Essa infecção contida é a tuberculose latente.

Quando o organismo não consegue conter a infecção, temos a tuberculose ativa com sintomas e contagiosa.

A tuberculose latente pode ser reativada e dar origem a tuberculose ativa.

<sup>b</sup> Tuberculose latente significa que o paciente está infectado pelo *Mycobacterium tuberculosis*, mas não tem doença ativa. A tuberculose latente não é contagiosa.



Copyright © 2005 Nature Publishing Group  
Nature Reviews | Immunology

A tuberculose associada ao uso de inibidores de anti-TNF alfa apresenta maior chance de envolver locais extrapulmonares e de ser disseminada. Os pacientes tratados com medicamentos anti-TNF devem ser educados quanto aos sintomas pulmonares e extrapulmonares da tuberculose. Aqueles com tuberculose latente devem fazer o tratamento antes de iniciar a medicação anti-TNF.

Assim, antes do início da medicação anti-TNF, todos devem ser submetidos a uma investigação para tuberculose latente, que inclui: anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico (PPD). Os pacientes com o teste tuberculínico positivo, com evidências ao RX de exposição prévia à tuberculose ou que tiveram contato próximo com pessoa com tuberculose devem ser tratados antes do início da medicação anti-TNF alfa. O tratamento deve ser feito por pelo menos um mês antes do início da terapia com anti-TNF e deve durar nove meses.

## Conclusão:

- ✓ O medicamento adalimumabe (Humira®) é um medicamento biológico da classe dos anti-TNF alfa. Esses medicamentos devem ser usados no tratamento da artrite reumatoide após falha dos medicamentos sintéticos convencionais (sobretudo metotrexato, hidroxiclóricoquina, sulfasalazina, leflunomida);
- ✓ Os medicamentos anti-TNF estão associados ao risco de reativação da tuberculose latente e infecção por tuberculose.
- ✓ Todos os pacientes que irão receber essa medicação devem ser avaliados quanto a presença tuberculose latente.
- ✓ Os pacientes com o teste tuberculínico positivo, com evidências ao RX de exposição prévia à tuberculose ou que tiveram contato próximo com pessoa com tuberculose devem ser tratados antes do início da medicação anti-TNF alfa. O tratamento deve ser feito por pelo menos um mês antes do início da terapia com anti-TNF e deve durar nove meses.
- ✓ Caso seja diagnosticada tuberculose ativa, o tratamento não deve ser iniciado (contra-indicação absoluta).

## 5-REFERÊNCIAS

1. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 59(6):762-84.
2. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(6):964-75.
3. Schur PH, Cohen S. Treatment of early, moderately active rheumatoid arthritis in adults. Version 19.2 [last literature review: ago 2011]. [Acesso em 22 ago. 2011]. Disponível em:
4. Wallis RS. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors and mycobacterial infections. Literature review current through: Dec 2013. | This topic last updated: Abr 10, 2013. Disponível em <http://www.uptodate.com>.