**PROTOCOLO TÉCNICO DE TRATAMENTO**

**COM IMUNOBIOLÓGICOS PARA PACIENTES**

**PORTADORES DE ARTRITE REUMATÓIDE**

**PELA UNIMED FORTALEZA**

**PARTE I:**

**Protocolo Técnico de tratamento com Imunobiológicos para pacientes portadores de Artrite Reumatoide pela Unimed Fortaleza**

 1. O seguinte protocolo se aplica a solicitação de tratamento com Imunobiológicos para clientes Unimed Fortaleza portadores de Artrite Reumatoide:

1.1. Os seguintes imunobiológicos de uso endovenoso são cobertos pela Unimed Fortaleza para tratamento de pacientes portadores de Artrite Reumatóide (AR): Infliximabe, Etanercepte, Adalimumabe, Certolizumabe pegol, Rituximabe, Tocilizumabe e Abatacepte.

1.2. O tratamento com Imunobiológicos é recomendado como opção terapêutica para pacientes adultos com diagnóstico definitivo de AR pelos critérios de classificação do ACR/EULAR 2010 ou ACR 1987, e será coberto pela Unimed Fortaleza para os pacientes que apresentem as seguintes características:

Artrite Reumatóide Ativa, definida como DAS28 > 3.2 e pelo menos duas articulações com artrite ao exame físico osteoarticular, ou uma articulação que não tenha respondido a infiltração com corticoide ou em que haja contra-indicação ou impossibilidade técnica de infiltração. Que tenham recebido pelo menos dois cursos de tratamento com Drogas Modificadoras de Doença não biológicas (DMARDs), incluindo o metotrexato (exceto se contraindicado). A comprovação do uso de DMARDs prévios ao Imunobiológico deverá ser feita através de formulário preenchido pelo Médico Prescritor.

O seguinte fluxograma de tratamento é considerado necessário para utilização de um Imunobiológico pela Unimed Fortaleza para tratamento de pacientes com AR:



1.3. Os quatro imunobiológicos cobertos pela Unimed Fortaleza foram estudados e apresentam indicação após falha ao tratamento com DMARDs não biológicas. Recomendamos o uso de um dos Anti-TNF como primeiro biológico e sugerimos considerar outra classe se houver epidemiologia para Tuberculose, diagnóstico de neoplasia há menos de cinco anos, insuficiência cardíaca ou diagnóstico prévio de doença desmielinizante. Rituximabe, Tocilizumabe e Abatacepte apresentam também indicação em pacientes que falharam ao tratamento com um anti-TNF. A decisão do Imunobiológico a ser utilizado é do Médico Prescritor em conjunto com o paciente.

1.4. Pacientes em uso de um imunobiológico que apresentarem falha terapêutica ou evento adverso que contraindique sua manutenção poderão ter a prescrição mudada para outro imunobiológico desde que o mesmo seja coberto pela Unimed Fortaleza e que o paciente se enquadre no protocolo técnico.

1.5. Clientes Unimed Fortaleza portadores de Artrite Reumatóide que já estejam em uso de um Imunobiológico coberto pela operadora por outros meios e que não apresentam mais doença ativa, poderão passar a fazer seu tratamento através da Unimed Fortaleza, desde que atendam às seguintes condições: Diagnóstico definitivo de Artrite Reumatóide pelos critérios de classificação do ACR/EULAR 2010 ou ACR 1987, E tenham recebido pelo menos dois Cursos de Tratamento com Drogas Modificadoras de Doença não biológicas (DMARDs), incluindo o metotrexate (exceto se contraindicado) antes do início do tratamento com o Imunobiológico. A comprovação do uso de DMARDs prévios ao Imunobiológico deverá ser feita através de formulário preenchido pelo Médico Prescritor. Comprovação de que já estava usando a medicação através de relatório médico do serviço de reumatologia em que as infusões estavam sendo realizadas ou cópia das últimas prescrições.

1.6. O Tratamento com um Imunobiológico será mantido apenas se houver Boa Resposta EULAR em 6 meses após o início da terapia, uma redução do DAS28 maior ou igual a 1.2 pontos e baixa atividade de doença (DAS28 menor ou igual a 3.2). Se não for atingida uma Boa Resposta EULAR, o tratamento Imunobiológico em uso deverá ser descontinuado e uma outra alternativa terapêutica instituída.

1.7. Após atingida a Boa Resposta EULAR, o tratamento será monitorado a intervalos de seis meses com avaliação do DAS28. O tratamento deve ser descontinuado se uma Boa Resposta EULAR não for sustentada.

1.8. Uma vez atingida baixa atividade de doença ou remissão por 12 meses, recomendamos uma tentativa de redução de dose, aumento no intervalo das infusões ou suspensão do Imunobiológico.

**PARTE II:**

**Protocolo técnico de tratamento com Infliximabe para pacientes portadores de Artrite Reumatoide pela Unimed Fortaleza**

2. O seguinte protocolo se aplica a pacientes portadores de AR que cumpram as condições descritas na **PARTE I** e para os quais seja solicitado tratamento com **Infliximabe**:

2.1. O uso de Infliximabe está indicado para pacientes com Artrite Reumatóide ativa que tenham falhado a pelo menos dois cursos de tratamento com DMARDs não biológicas conforme descrito na parte I ou falha a outra terapia biológica. Não há recomendações específicas sobre uso de Infliximabe na falha a outros imunobiológicos não pertencentes a classe dos anti-TNF, mas o Infliximabe pode ser também utilizado nessas situações se solicitado pelo Médico Prescritor.

2.2. A dose inicial de Infliximabe para pacientes com Artrite Reumatóide é de 3 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6, e posteriormente a cada 6 ou 8 semanas. Se após 12 semanas não houver Boa Resposta EULAR, pode ser considerado aumentar a dose até 5 mg/kg, mantendo-se o intervalo de 8 semanas. Se não houver resposta com essas doses, não devem ser realizados novos aumentos de dose ou redução de intervalo, e a droga será descontinuada. Outras alternativas terapêuticas deverão ser consideradas.

2.3. A dose de Infliximabe para pacientes com Artrite Reumatoide que já estejam em uso de Infliximabe por outros meios que não a Unimed Fortaleza também será 3 a 5 mg/kg a cada 8 semanas, e não serão feitas doses maiores ou intervalos menores ainda que o paciente já estivesse utilizando o medicamento em outro regime.

2.4. Para solicitação do Infliximabe para pacientes com Artrite Reumatoide os seguintes documentos serão necessários para avaliação pela Câmara Técnica: Formulário de solicitação de Imunobiológicos para pacientes com Artrite Reumatoide preenchido e assinado pelo Médico Prescritor, e assinado pelo paciente (anexo 1). Cópia de VHS e/ou PCR realizados nos últimos 30 dias. Termo de Consentimento Esclarecido para uso do Infliximabe: necessário apenas para primeira solicitação da medicação. O Termo ficará de posse da Unimed Fortaleza, e o paciente deve guardar uma cópia consigo (anexo 2). Prescrição do Infliximabe para pacientes com Artrite Reumatoide (anexo 3).

**PARTE III:**

**Protocolo técnico de tratamento com Adalimumabe para pacientes portadores de Artrite Reumatoide pela Unimed Fortaleza**

3. O seguinte protocolo se aplica a pacientes portadores de AR que cumpram as condições descritas na **PARTE I** e para os quais seja solicitado tratamento com **Adalimumabe**:

3.1. O uso de Adalimumabe está indicado para pacientes com Artrite Reumatoide ativa que tenham falhado a pelo menos dois cursos de tratamento com DMARDs não biológicas conforme descrito na parte I ou falha a outra terapia biológica.

3.2. A dose inicial de Adalimumabe é de 40mg por via subcutânea a cada duas semanas. Esse intervalo pode ser aumentado a critério do médico assistente, sugerimos avaliar essa possibilidade após 12 meses de doença em remissão. Intervalos menores não serão cobertos pela operadora.

3.3. Para solicitação do Adalimumabe para pacientes com Artrite Reumatoide os seguintes documentos serão necessários para avaliação pela Câmara Técnica: Formulário de solicitação de Imunobiológicos para pacientes com Artrite Reumatóide preenchido e assinado pelo Médico Prescritor, e assinado pelo paciente (anexo 1). Cópia de VHS e/ou PCR realizados nos últimos 30 dias. Termo de Consentimento Esclarecido para uso do Adalimumabe: necessário apenas para primeira solicitação da medicação. O Termo ficará de posse da Unimed Fortaleza, e o paciente deve guardar uma cópia consigo (anexo 2). Prescrição do Adalimumbe para pacientes com Artrite Reumatoide (anexo 3).

**PARTE IV:**

**Protocolo técnico de tratamento com Rituximabe para pacientes portadores de Artrite Reumatóide pela Unimed Fortaleza**

4. O seguinte protocolo se aplica a pacientes portadores de AR que cumpram as condições descritas na **PARTE I** e para os quais seja solicitado tratamento com **Rituximabe**:

4.1. O uso do Rituximabe está indicado para pacientes com Artrite Reumatóide ativa que tenham falhado a pelo menos uma droga anti-TNF. O uso do Rituximabe também está indicado para pacientes com Artrite Reumatóide ativa que falharam a dois cursos de tratamento com DMARDs não biológicas conforme descrito na parte I. Não há recomendações específicas sobre uso de Rituximabe na falha a outros imunobiológicos não pertencentes a classe dos anti-TNF, mas o Rituximabe pode ser utilizado também nesta situação se solicitado pelo Médico Prescritor.

4.2. O tratamento com Rituximabe só será autorizado para pacientes Fator Reumatóide e/ou anti-CCP positivo.

4.3. A avaliação de resposta para pacientes com AR em tratamento com Rituximabe deve ser feita entre 16 e 24 semanas após curso de tratamento com a medicação.

4.4. Os fluxogramas abaixo se aplicam a pacientes em tratamento com Rituximabe pela Unimed Fortaleza. Os fluxogramas são descritos a seguir.

FLUXOGRAMA PARA PACIENTES QUE TIVERAM FALHA COM DROGAS ANTI-TNF

Manter tratamento se Resposta Eular BOA for sustentada

Resposta EULAR Boa

Suspender RTX

Resposta EULAR Boa

Resposta EULAR Moderada

2º Curso RTX

1000 mg em D0 e D14

Sem Resposta

AR ATIVA

ANTI-TNF

Manter tratamento se Resposta Eular BOA for sustentada

1º Curso RTX

1000 mg em D0 e D14

2º Curso RTX

1000 mg em D0 e D14

16 a 24 semanas

16 a 24 semanas

Suspender RTX

Avaliação: 16 a 24 semanas

16 a 24 semanas

16 a 24 semanas

Avaliação: 16 a 24 semanas

Avaliação: 16 a 24 semanas

Resposta EULAR Moderada ou Sem Resposta

FLUXOGRAMA PARA PACIENTES QUE NÃO USARAM ANTI-TNF PREVIAMENTE

NÃO USARAM ANTI-TNF

AR ATIVA

2º Curso RTX

500 mg em D0 e D14

Resposta EULAR Boa

2º Curso RTX

1000 mg em D0 e D14

Resposta EULAR Boa

Resposta EULAR Moderada ou Sem Resposta

1º Curso RTX

500 mg em D0 e D14

Resposta EULAR Moderada

Sem Resposta

Suspender RTX

Considerar fazer um curso de 1000 mg no D0 e D14 se for opção do médico Prescritor

Manter tratamento se Resposta Eular BOA for sustentada.

Se houver perda de resposta, pode ser considerado aumentar a dose para 1000 mg nos D0 e D14

Suspender RTX

Considerar fazer mais um curso de 1000 mg no D0 e D14 se for opção do médico Prescritor

Manter tratamento se Resposta Eular BOA for sustentada.

Avaliação: 16 a 24 semanas

Avaliação: 16 a 24 semanas

Avaliação: 16 a 24 semanas

4.5. Pacientes que tiveram falha a tratamento com drogas anti-TNF receberão o primeiro curso de tratamento com duas doses de 1000 mg no D0 e D14, exceto se o Médico Prescritor optar por um regime de doses menores.

4.6. Pacientes que não tenham sido tratados previamente com um anti-TNF receberão o primeiro curso de tratamento com duas infusões de 500mg no D0 e no D14.

4.7. Para o paciente que recebeu o primeiro curso de tratamento com Rituximabe após falha a um anti-TNF, o segundo curso só deverá ser feito se o paciente atingir pelo menos Resposta EULAR moderada avaliada entre entre 16 e 24 semanas. A dose será a mesma do primeiro curso de tratamento: duas doses de 1000 mg no D0 e D14, exceto se o Médico Prescritor optar por um regime de doses menores.

4.8. Para o paciente que não tenha recebido um anti-TNF previamente ao tratamento com Rituximabe e que tenha apresentado Resposta EULAR Boa, o segundo curso de tratamento será feito com a mesma dose do primeiro: duas doses de 500 mg no D0 e D14.

4.9. Para o paciente que não tenha recebido um anti-TNF previamente ao tratamento com Rituximabe e que tenha apresentado pelo menos Resposta EULAR Moderada, não tendo atingido Resposta Eular Boa, o segundo curso de tratamento será feito com duas doses de 1000 mg no D0 e D14, exceto se o Médico Prescritor optar por um regime de menores doses.

4.10. Para o paciente que não tenha recebido um anti-TNF previamente ao tratamento com Rituximabe e não tenha apresentado pelo menos Resposta EULAR Moderada, poderá ser feita um segundo curso de tratamento com 1000 mg no D0 e no D14 caso essa seja a opção do Médico Prescritor e do paciente, ou o tratamento será descontinuado.

4.11. Um terceiro curso de tratamento com Rituximabe só será realizado se o paciente atingir uma Resposta Eular Boa após o segundo curso de tratamento, avaliado 16 a 24 semanas após. Se o paciente não atingir Resposta Boa, o tratamento será descontinuado.

4.12. Após atingida Boa Resposta EULAR, o tratamento será monitorado a intervalos de três meses com avaliação do DAS28. O tratamento deve ser descontinuado se a resposta não for sustentada

4.13. O intervalo mínimo entre os ciclos de tratamento com Rituximabe é de 24 semanas. Pode ser considerado retratamento após 16 semanas em condições excepcionais avaliadas caso a caso. Não há ainda consenso sobre a melhor estratégia de retratamento para o Rituximabe: retratar a cada 24 semanas ou retratar somente quando o paciente apresenta reativação da AR. Sugere-se que o retratamento só seja considerado quando o paciente passar a apresentar início de reativação da doença, reduzindo assim os riscos associados a reexposição a droga.

4.14. Para solicitação do Rituximabe para pacientes com Artrite Reumatóide os seguintes documentos serão necessários para avaliação pela Câmara Técnica: Formulário de solicitação de Imunobiológicos para pacientes com Artrite Reumatóide preenchido e assinado pelo Médico Prescritor, e assinado pelo paciente (anexo 1). Cópia de VHS e/ou PCR realizados nos últimos 30 dias. Cópia do Fator Reumatóide e/ou do anti-CCP. Termo de Consentimento Esclarecido para uso do Rituximabe: necessário apenas para primeira solicitação da medicação. O Termo ficará de posse da Unimed Fortaleza, e o paciente deve guardar uma cópia consigo (anexo 4). Prescrição do Rituximabe para pacientes com Artrite Reumatóide (anexo 5).

**PARTE V:**

 **Protocolo técnico de tratamento com Abatacepte para pacientes portadores de Artrite Reumatoide pela Unimed Fortaleza**

5. O seguinte protocolo se aplica a pacientes portadores de AR que cumpram as condições descritas na **PARTE I** e para os quais seja solicitado tratamento com **Abatacepte**:

5.1. O uso do Abatacepte está indicado para pacientes com Artrite Reumatóide ativa que tenham falhado a pelo menos uma droga anti-TNF. O uso do Abatacepte também está indicado para pacientes com Artrite Reumatóide ativa que falharam a dois cursos de tratamento com DMARDs não biológicas conforme descrito na parte I. Não há recomendações específicas sobre uso de Abatacepte na falha a outros imunobiológicos não pertencentes a classe dos anti-TNF, mas o Abatacepte pode ser utilizado também nesta situação se solicitado pelo Médico Prescritor.

5.2. A dose do Abatacepte endovenoso varia de acordo com o peso corporal, a saber: < 60 kg: 500 mg 60 a 100 kg :750 mg > 100 kg : 1000 mg

5.3. O regime de tratamento com Abatacepte envolve administração inicial no D0, D14, D28, e partir de então a cada 4 semanas.

5.4. A dose do Abatacepte subcutâneo é 125mg semanal, independente do peso.

5.5. Não é feito ajuste de dose dependente de resposta para o Abatacepte. Doses menores poderão ser utilizadas inicialmente a critério do Médico Prescritor, mas não há recomendação específica nesse sentido, e não são recomendadas neste protocolo.

5.6. A primeira avaliação de resposta para pacientes com AR em tratamento com Abatacepte deve ser feita entre 16 e 24 semanas após curso de tratamento com a medicação. Reavaliações posteriores serão feitas a cada 3 meses.

5.7. Para solicitação do Abatacepte para pacientes com Artrite Reumatóide os seguintes documentos serão necessários para avaliação pela Câmara Técnica: Formulário de solicitação de Imunobiológicos para pacientes com Artrite Reumatóide preenchido e assinado pelo Médico Prescritor, e assinado pelo paciente (anexo 1). Cópia de VHS e/ou PCR realizados nos últimos 30 dias. Termo de Consentimento Esclarecido para uso do Abatacepte: necessário apenas para primeira solicitação da medicação. O Termo ficará de posse da Unimed Fortaleza, e o paciente deve guardar uma cópia consigo (anexo 6). Prescrição do Abatacepte para pacientes com Artrite Reumatóide (anexo 7).

**PARTE VI:**

**Protocolo técnico de tratamento com Tocilizumabe para pacientes portadores de Artrite Reumatóide pela Unimed Fortaleza**

6. O seguinte protocolo se aplica a pacientes portadores de AR que cumpram as condições descritas na **PARTE I** e para os quais seja solicitado tratamento com **Tocilizumabe**:

6.1. O uso do Tocilizumabe está indicado para pacientes com Artrite Reumatóide ativa que tenham falhado a pelo menos uma droga anti-TNF. O uso do Tocilizumabe também está indicado para pacientes com Artrite Reumatóide ativa que falharam a dois cursos de tratamento com DMARDs não biológicas conforme descrito na parte I. Não há recomendações específicas sobre uso de Tocilizumabe na falha a outros imunobiológicos não pertencentes a classe dos anti-TNF, mas o Tocilizumabe pode ser utilizado também nesta situação se solicitado pelo Médico Prescritor.

6.2. A dose do Tocilizumabe endovenoso para pacientes com Artrite Reumatóide é de 8 mg/kg a cada 4 semanas, até dose máxima de 800mg. A dose deve ser ajustada conforme tabela padronizada constate em formulário de prescrição. Doses inferiores podem ser utilizadas caso haja efeitos colaterais, seguindo as recomendações constantes na bula.

6.3. A dose do Tocilizumabe subcutâneo 162mg semanal, independente do peso.

6.3. Nos EUA, o FDA aprovou o Tocilizumabe numa dose inicial de 4 mg/kg com aumento para 8mg/kg se não for alcançada resposta adequada. Em outros países, inclusive no Brasil, a droga foi aprovada na dose de 8mg/kg. Para minimizar a exposição do paciente a droga e reduzir os riscos de eventos adversos, recomendamos a dose inicial de 4 mg/kg com ajustes após 8 a 12 semanas se não for atingida Boa Resposta, mas a decisão fica a cargo do Médico Prescritor que deverá discutir com o paciente potenciais riscos e benefícios em relação a dose da medicação.

6.4. Não é feito ajuste de dose dependente de resposta para o Tocilizumabe para paciente em uso da dose de 8mg/kg.

6.5. A avaliação de resposta para pacientes com AR em tratamento com Tocilizumabe deve ser feita a cada 6 meses após curso de tratamento com o medicamento.

6.6. Para solicitação do Tocilizumabe para pacientes com Artrite Reumatóide os seguintes documentos serão necessários para avaliação pela Câmara Técnica: Formulário de solicitação de Imunobiológicos para pacientes com Artrite Reumatóide preenchido e assinado pelo Médico Prescritor, e assinado pelo paciente (anexo 1). Cópia de VHS e/ou PCR realizados nos últimos 30 dias. Termo de Consentimento Esclarecido para uso do Tocilizumabe: necessário apenas para primeira solicitação da medicação. O Termo ficará de posse da Unimed Fortaleza, e o paciente deve guardar uma cópia consigo (anexo 8). Prescrição do Tocilizumabe para pacientes com Artrite Reumatóide (anexo 9).

**PARTE VII:**

**Protocolo técnico de tratamento com Golimumabe para pacientes portadores de Artrite Reumatóide pela Unimed Fortaleza**

7. O seguinte protocolo se aplica a pacientes portadores de AR que cumpram as condições descritas na **PARTE I** e para os quais seja solicitado tratamento com **Golimumabe**:

7.1. O uso de Golimumabe pode ser considerado para pacientes com Artrite Reumatóide ativa que não tenham recebido tratamento prévio com um anti-TNF bem como para pacientes que falharam a um ou mais anti-TNF, ou outro imunobiológico.

7.2. A dose do Golimumabe é de 50mg a cada quatro semanas em caneta aplicadora.

7.3. Não é feito ajuste de dose e intervalo de aplicação, dependente de resposta para o Golimumabe. Doses em intervalos maiores poderão ser utilizadas inicialmente a critério do Médico Prescritor e depois de avaliação pela perícia especializada, mas não há recomendação específica nesse sentido, e não são recomendadas neste protocolo.

7.4. A avaliação de resposta para pacientes com AR em tratamento com Golimumabe deve ser feita entre 16 e 24 semanas após curso de tratamento com o medicamento.

7.5. Para solicitação do Golimumabe para pacientes com Artrite Reumatóide os seguintes documentos serão necessários para avaliação pela Câmara Técnica:

7.6. Formulário de solicitação de Imunobiológicos para pacientes com Artrite Reumatóide preenchido e assinado pelo Médico Prescritor, e assinado pelo paciente (anexo 1).

* Cópia de VHS e/ou PCR realizados nos últimos 30 dias.
* Termo de Consentimento Esclarecido para uso do Golimumabe.
* Prescrição do Golimumabe para pacientes com Artrite Reumatóide.

**PARTE VIII:**

**Protocolo técnico de tratamento com Certolizumabe para pacientes portadores de Artrite Reumatoide pela Unimed Fortaleza**

8. O seguinte protocolo se aplica a pacientes portadores de AR que cumpram as condições descritas na **PARTE I** e para os quais seja solicitado tratamento com **Certolizumabe**:

8.1. O uso de Certolizumabe pode ser considerado para pacientes com Artrite Reumatóide ativa que não tenham recebido tratamento prévio com um anti-TNF bem como para pacientes que falharam a um ou mais anti-TNF ou outro imunobiológico.

8.2. Certolizumabe tem apresentação em seringas preenchidas de 200mg. A dose do Certolizumabe é de 400mg (duas seringas) a cada quatro semanas ou 200mg (uma seringa) a cada duas semanas.

8.3. O regime de tratamento com Certolizumabe envolve administração inicial (dose de ataque) de 400mg nas semanas S0, S2 e S4.

8.4. Não é feito ajuste de dose dependente de resposta para o Certolizumabe. Doses menores poderão ser utilizadas a critério do Médico Prescritor, mas não há recomendação específica nesse sentido, e não são recomendadas neste protocolo.

8.5. A avaliação de resposta para pacientes com AR em tratamento com Certolizumabe deve ser feita entre 16 e 24 semanas após curso de tratamento com o medicamento.

8.6. Para solicitação do Certolizumabe para pacientes com Artrite Reumatóide os seguintes documentos serão necessários para avaliação pela Câmara Técnica:

* Formulário de solicitação de Imunobiológicos para pacientes com Artrite Reumatóide preenchido e assinado pelo Médico Prescritor, e assinado pelo paciente.
* Cópia de VHS e/ou PCR realizados nos últimos 30 dias.
* Termo de Consentimento Esclarecido para uso do Certolizumabe.
* Prescrição do Certolizumabe para pacientes com Artrite Reumatóide.