

**Contribuições da Consulta Pública a respeito do Certolizumabe - CONITEC - 2012**

Data Atualização	1ª Contribuição		Deseja fazer outra contribuição?
	Descrição da contribuição	Upload de documentos/ referências bibliográficas que fundamentam a contribuição	
1 28/05/2012 16:14	Creio que o parecer da CONITEC se equivoca em relação ao nível de evidência dos estudos publicados sobre o certolizumabe pegol na doença de Crohn. Valorizou-se muito as metanálises, com nível de evidência bastante inferior aos estudos grandes, pivotais, randomizados e controlados com placebo. Comparar as drogas entre si, como o parecer faz (infliximabe, adalimumabe e certolizumabe) é impossível, visto que as duas primeiras drogas citadas (IFX e ADA) apresentam evidências muito maiores em relação aos seus estudos controlados. A maior evidencia clinica com o certolizumabe publicada, estudo precise 1 (anexo) apresenta severas limitações, sendo que os desfechos do trabalho não foram atingidos. Entre outras palavras, a droga não se mostrou efetiva em relação a remissão clinica, apenas uma moderada eficacia em resposta clinica. Alem disso, atualmente, os desfechos de eficacia de agentes anti-TNF consideram mais cicatrização da mucosa associada a remissão clinica, algo que a referida droga fica longe de comprovar. Resposta clinica é um desfecho muit pouco prveitoso numa doença limitante como o Crohn. Não se pode afirmar, portanto, que o certolizumabe é uma droga ruim. Apenas creio que há necessidade clara de maiores evidências científicas sobre a mesma, para coloca-la no mesmo patamar de drogas exaustivamente estudadas por estudos de nivel de evidencia 1A.Creio ainda que em populações selecionadas a mesma possa ser eficaz, mas não ter uma indicação para qualquer paciente com Crohn. Faltam evidencias para uso em fistulas, manutenção de REMISSAO em longo prazo (1 ano ou mais) e segurança.	<a href="#">1073064_109700.pdf</a>	Não
2 30/05/2012 11:34	Novo estudo de farmacoeconomia com impacto Orçamentário com valores praticados pelo ministério da Saúde e fornecidos no relatório 06/2012 desta Consulta Pública.	<a href="#">1074982_109700.pdf</a>	Não
3 30/05/2012 12:08	Carta justificativa para inclusão do certolizumabe pegol no protocolo público de tratamento de Doença de Crohn.Por meio desta desejamos demonstrar que o Certolizumabe Pegol é seguro e eficaz, sendo aprovado pela agência regulatória nacional ANVISA. E que a metanálise Cochrane apresenta uma interpretação equivocada dos dados.Vide documento em PDF anexo	<a href="#">1075046_109700.pdf</a>	Não
4 30/05/2012 13:37	São Paulo, 30 de maio de 2012Srs. Membros da CONITECComo Presidente do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB), aproveite a oportunidade desta consulta para encaminhar nosso parecer, sobre a inclusão da droga Certolizumabe Pegol na lista de medicamentos de alto custo disponibilizados pelo Serviço Público aos doentes com doença de Crohn. O acesso desta população aos métodos diagnósticos e terapêuticos, empregados com sucesso comprovado em outros centros, tem sido uma das aspirações da nossa entidade, constando, inclusive, de seus objetivos estatutários. Reconhecemos que boa parte dessas intenções foi e está sendo atendida pelos órgãos governamentais, sensibilizados sobre essas necessidades.As doenças inflamatórias intestinais e, em particular a doença de Crohn, vêm apresentando incidência crescente em nosso país. O próprio GEDIIB está atualmente envolvido na construção de um cadastro desses doentes, em âmbito nacional, para oferecer esses dados às autoridades responsáveis, o que certamente lhes permitirá um planejamento mais consistente nas suas ações de atenção à saúde.A doença de Crohn, que atinge preferencialmente indivíduos jovens, no momento em que ocorre sua definição pessoal, profissional e de inserção social encontra-se associada com manifestações que comprometem sua qualidade de vida, frequentemente acompanhada de complicações intestinais e extra intestinais, muitas delas requerendo repetidas hospitalizações e intervenções cirúrgicas, gerando um custo humano e financeiro consideráveis. Estas circunstâncias sugerem que os tratamentos medicamentosos devam ser exercidos em toda plenitude com a finalidade de minimizar a tendência daquela evolução.O surgimento das drogas biológicas, especialmente as que se propõem ao bloqueio do fator de necrose tumoral (anti-TNF), já com larga experiência em todo o mundo, contribuiu para uma extraordinária mudança nas expectativas da evolução dos doentes afetados pela inflamação, graças ao seu mecanismo de ação, atingindo o processo inflamatório independente da sua localização ou formato de sua apresentação. Reduziram-se as hospitalizações e, algumas complicações, que eram inevitavelmente de indicação cirúrgica, passaram a ser resolvidas com o emprego desses medicamentos. Vários serviços de referência no Brasil têm sido convidados para participar de ensaios clínicos multicêntricos de avaliação de novas drogas indicadas para as doenças inflamatórias intestinais, um testemunho dos conhecimentos e do posicionamento científico dos seus médicos, em franco intercâmbio com experts internacionais e presentes aos eventos de alto nível onde demonstram suas experiências nesta área, comparáveis às descritas pelos grandes centros.A nós parece que, a oportunidade de oferecer aos doentes de menor recurso econômico a alternativa de um produto com as características farmacológicas do Certolizumabe Pegol, enriqueceria o grupo das drogas biológicas à disposição dos especialistas para seu tratamento. Não faltam citações sobre sua eficácia e segurança, publicadas pela literatura europeia e norte-americana no tratamento da doença de Crohn grave ou complicada. Se seu efeito se assemelha ao dos biológicos que o antecederam e as reações adversas não superam, na frequência e tipo às descritas para seus similares, o componente peguilado pode tornar-se um diferencial entre eles, ampliando com isso as possibilidades terapêuticas da doença pelos diferentes anti-TNFs. Em alguns países, incluindo os EUA, ele é citado nos encontros científicos no mesmo patamar dos outros anticorpos anti-fator de necrose tumoral.Os gastroenterologistas, coloproctologistas, cirurgiões digestivos e gastro-pediatras brasileiros ligados às doenças inflamatórias intestinais, em nossa opinião, não deveriam ficar à margem de uma nova opção medicamentosa, de eficácia já comprovada. Por isso agradecemos a consideração que puderem dispensar a este parecer. Sender J. MiszputenPresidente do Grupo de Estudos das Doenças Inflamatórias Intestinais	<a href="#">1075178_109700.pdf</a>	Não

**Contribuições da Consulta Pública a respeito do Certolizumabe - CONITEC - 2012**

Data Atualização	1ª Contribuição		Deseja fazer outra contribuição?
	Descrição da contribuição	Upload de documentos/ referências bibliográficas que fundamentam a contribuição	
5 31/05/2012 11:17	<p>Agradecemos e parabenizamos a iniciativa da CONITEC em submeter a sua consulta publicamente, gerando um ambiente democrático de discussões técnico-científicas sobre um assunto de relevância que é a inclusão ou a recusa de um medicamento ao arsenal terapêutico disponível para o tratamento da Doença de Crohn (DC).Tendo em vista maior transparência e eficiência na análise do processo de incorporação de novas tecnologias, apresentamos a seguir as nossas contribuições e sugestões para a análise e recomendação final da CONITEC.Em relação à melhor fonte de informações técnico-científicas, como é de conhecimento dos senhores, a classificação de Oxford, para avaliação de estudos e sua classificação conforme o nível de evidências (anexado, dentro do consenso do ECCO), temos como classificação 1a as revisões sistemáticas com homogeneidade na inclusão dos estudos e como nível 1b os artigos de coorte bem referenciados. Entre os estudos classificados como nível de evidência 1b sobre o Certolizumabe Pegol, destaca-se o estudo Precise 1, uma coorte publicada em 2007 no New England Journal of Medicine pelo Professor William Sandborn e colaboradores (anexado). Trata-se de um estudo duplo-cego, randomizado, controlado contra o placebo em pacientes adultos com doença de Crohn ativa, moderada a grave que possuíam o Crohn's disease activity index (CDAI) entre 220 e 450 pontos. A dose do medicamento no estudo é a mesma preconizada pela bula do produto no Brasil e seus end points primários foram a indução da remissão nas semanas 6 e 26 e a resposta clínica nas semanas 6 e 26. Nos seus resultados, além de o Certolizumabe Pegol não alcançar os end-points primários ele mostrou-se ainda incapaz tanto de induzir a remissão quanto de alcançar resposta clínica estatisticamente superior ao placebo na semana 6 (na doença de Crohn a remissão rápida da doença é um dos principais objetivos no tratamento da doença, segundo o PCDT de DC publicado em 2010- anexado). Os seus autores concluem que o tratamento com Certolizumabe Pegol está associado a um modesto benefício nas taxas de resposta clínica nas semanas 6 e 26, comparadas às do placebo, mas sem melhora significativa nas taxas de remissão clínica.Como a revisão apresentada considerou apenas a análise de metanálises que, além de não serem homogêneas também não são revisões sistemáticas, recomendamos a inclusão do estudo Precise 1 para elevar o nível de evidência técnico-científica.Issso posto, devemos apontar que o objetivo da terapia da DC segundo o Consenso Brasileiro sobre o Manejo das Doenças Inflamatórias Intestinais publicado em 2010 é de alcançar a remissão clínica (CDAI &lt;150), o que não foi demonstrado nos estudos clínicos com Cimzia® (anexado). A bula brasileira do Cimzia® afirma que o produto está indicado para a redução dos sinais e sintomas clínicos da Doença de Crohn e manutenção da resposta clínica e não da remissão clínica que é o objetivo almejado pelo Consenso Brasileiro para o controle ideal dessa enfermidade progressiva e debilitante. Dessa forma, Cimzia® não adiciona o valor esperado ao tratamento pela comunidade científica. Outra questão que não foi abordada no resumo sobre a avaliação do produto foi a recusa por parte do antigo EMEA, atualmente EMA (European Medicines Agency) com base em critérios exclusivamente técnicos, dos quais, alguns serão listados, a seguir.</p> <p>O respeitado órgão resumiu sua recusa aos seguintes pontos principais: - O estudo CDP870-031 não conseguiu demonstrar efeito relevante clínica e estatisticamente com relação ao tratamento de indução.- A ausência de estudos controlados de 1 ano no tratamento de manutenção.- Devido às evidências limitadas de eficácia e segurança do Cimzia®, também em vista de um perfil de segurança desconhecido, como um agente anti-TNF, o seu risco-benefício é negativo.Outros órgãos conceituados se manifestaram sobre o Certolizumabe Pegol. Em novembro de 2007, o CHMP (Comitê de Medicamentos de Uso Humano, do NICE- National Institute of Clinical Excellence) mostrou-se preocupado de que não haveria evidências suficientes sobre os benefícios clínicos do Cimzia®. No estudo de tratamento de indução, Cimzia® mostrou apenas uma eficácia marginal, que era demasiado baixa para ser relevante para os pacientes. Além disso, o estudo do tratamento de manutenção não teve duração suficiente para dar informações significativas sobre os efeitos do medicamento em longo prazo.O Comitê também demonstrou objeções quanto a segurança do Cimzia®. Embora geralmente comparáveis com a segurança de outros medicamentos da mesma classe, houve receio sobre um possível aumento do risco de hemorragias em pacientes que receberam Cimzia®. Além disso, o Comitê achou que a empresa não apresentou controle de qualidade adequado na produção do medicamento.Em março de 2008, após uma reavaliação, o CHMP considerou que a empresa seria capaz de monitorar a qualidade do medicamento. Houve o esclarecimento e retirada da dúvida sobre o possível aumento do risco de sangramento, mas manteve a objeção relativa aos dados de segurança geral, assim como as objeções relativas a efetividade clínica do produto. Portanto, o CHMP manteve a opinião que os benefícios do Cimzia® no tratamento da doença de Crohn ativa de moderada a grave não compensam seus riscos (relação benefício risco desfavorável). Assim, o CHMP recomendou que Cimzia® não obtivesse a autorização de comercialização.Como impacto nos custos de saúde pública e no curso da doença de Crohn, os anti-TNF disponíveis no mercado (Remicade® e Humira®) destacam-se por possuírem dados robustos tanto clínicos como estatisticamente significantes de diminuição de taxa de hospitalização e cirurgias em pacientes com doença de Crohn de moderada a grave. As hospitalizações e cirurgias são as maiores fontes de custos diretos relacionados a DC e sua redução implica diretamente na redução do ônus relacionado a DC. A ausência de dados consistentes do Certolizumabe Pegol também deveria ser levada em conta pelo órgão na decisão da incorporação ou não da droga ao arsenal terapêutico do SUS no tratamento da doença de Crohn.Por fim, gostaríamos de ressaltar a importância de uma análise farmacoeconômica mais detalhada no que se refere à análise realizada. A análise superficial do preço unitário do medicamento não reflete o seu real custo total; quando completa, leva em consideração não só o custo, mas também a eficácia dos medicamentos. Ao avaliar a análise de investimento, deve-se obrigatoriamente relacionar o custo total a chance do indivíduo responder de forma adequada a terapêutica empregada. A falha de resposta implica em perda do valor total investido, devendo este custo ser contabilizado no montante total que deve ser empregado para atingir cada paciente respondedor. Desta forma, quanto menor o risco de não resposta ao tratamento maior o benefício do montante empregado. Cabe ressaltar que a revisão apresentada superestimou os valores de compra pelo MS do Infliximabe e do Adalimumabe, sendo os valores reais, bem inferiores aos R\$ 2.298,00 e R\$ 4.489,00 apresentados, respectivamente.</p>	<a href="#">1076297_109700.pdf</a>	Não
6 31/05/2012 15:02	<p>A meu ver o certolizumab deveria ser aprovado para o tratamento da doença de Crohn. A terapia biológica tem mudado os rumos do tratamento e diminuído muito o índice de complicações da doença, especialmente cirurgias, diminuindo o custo final. A relação custo benefício é favorável ao medicamento, que já é aprovado pelo FDA e utilizado nos EUA, e também pela ANVISA. Um eventual perfil de riscos é comum aos outros biológicos permitidos no Brasil, e é responsabilidade do médico prescritor monitorar estes riscos.</p>	<a href="#">1076698_109700.docx</a>	Não