

## Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Certolizumabe pegol para tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave - Conitec

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
04/05/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Concordo. Diagnóstico preciso diminui os impactos inclusive previdenciários da tuberculose, que vem crescendo em números justamente devido a micro-organismos resistentes. Assis, tratamento correto dirigido ao alvo, evita disseminação, inclusive de gastos com previdência social, com auxílio doença e aposentadoria que seque precisa comprovar carência.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>
04/05/2021	Sociedade médica	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - " Frente à Consulta Pública sobre a Recomendação Preliminar Desfavorável à Incorporação no SUS do Certolizumabe Pegol para o Tratamento de Artrite Psoriásica em Primeira Linha de Tratamento Biológico, publicada em abril de 2021, a Sociedade Paranaense de Reumatologia (SPR) apresenta, por meio de seu presidente, Antônio Carlos Monteiro Ribas, e de sua diretora científica, Carolina de Souza Müller, junto à Comissão Científica da SPR, suas considerações a respeito., <sup>2</sup> certolizumabe pegol apresenta perfil semelhante tanto de eficácia quanto de segurança aos demais anti-TNFs alfa, sendo coerente seu posicionamento em 1ª linha de tratamento biológico, conforme recomendações do GRAPPA (Group of Assesment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis), EULAR (European League Against Rheumatism) e ACR (American College of Rheumatology)., <sup>3</sup>colocamo-nos, em outra oportunidade, contrários à proposta inicial do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Artrite Psoriásica, publicado em junho de 2020, que sugere o seu uso como 2ª linha de tratamento biológico. E novamente agora ratificamos nossa posição discordante em não incluir o certolizumabe pegol para tratamento de artrite psoriásica em primeira linha de tratamento biológico., <sup>4</sup>om base nos guidelines internacionais e nas evidências clínicas disponíveis, nos manifestamos para que o certolizumabe pegol seja posicionado em 1ª linha de tratamento biológico, após uso dos AINEs e DMARDs sintéticos., , Nos colocamos à disposição e agradecemos a oportunidade desta Consulta Pública., "</p> <p>3ª - não</p> <p>4ª - não</p> <p>5ª - não</p>
05/05/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Certolizumabe tem indicação pra uso como biologico de primeira linha em artrite psoriática</p> <p>2ª - Nao</p> <p>3ª - Medicação custo efetiva</p> <p>4ª - Diminuição de custos de tratamento comparado com outros imunobiológicos</p> <p>5ª - Nao</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
07/05/2021	Profissional de saúde	1ª - Não Concordo e Não Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
08/05/2021	Paciente	1ª - Concordo. Sou a favor de tratamento urgente para todos que precisam de remédios de alto custo 2ª - Tenho espondilite anquilosante. 3ª - Nao 4ª - Nao 5ª - Nao
08/05/2021	Profissional de saúde	1ª - Não Concordo e Não Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
10/05/2021	Profissional de saúde	1ª - Discordo. A incorporação do Certolizumab pode trazer uma maior economia para o sistema de saúde 2ª - # Eficácia comprovada no tratamento da psoríase grave, # Resposta em até 16 semanas o que limita seu uso em caso de não resposta, # Segurança similar aos demais anti-TNF 3ª - Menor custo em relação ao Adalimumab 4ª - Não 5ª - Não
12/05/2021	Profissional de saúde	1ª - Concordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
12/05/2021	Profissional de saúde	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
17/05/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. A disponibilidade de opções de tratamentos múltiplos é benéfica para os pacientes, permitindo um arsenal maior de opção terapeutica desde o início do tratamento , para casos de intolerância ou falha no primeiro tratamento aplicado e também no uso seguro em mulheres grávidas e em fase de amamentação. , , Os anti-TNFs foram avanço importante no tratamento das doenças inflamatórias como a psoríase , demonstrando eficácia e segurança traduzindo em melhora significativa na Psoríase e consequentemente da qualidade de vida., , Para os pacientes que falham em terapias não biológicas convencionais, pelo PCDT de Psoríase existe como primeira linha o anti-TNF (Adalimumabe) aprovado para o tratamento de Psoríase e na falha deste as anti-interleucianas (Secuquinumabe e Ustequinumabe) com novos mecanismos de ação ., , Dados sugerem que a falha de um anti-TNF inicial não exclui a resposta a outro anti-TNF, o que evidencia como a disponibilidade de múltiplas opções anti-TNF pode beneficiar pacientes que falham ao primeiro anti TNF ., , O Certolizumabe pegol , um anticorpo monoclonal peguilado, inibidor do fator de necrose tumoral alfa apresenta eficácia e segurança, de acordo com revisões sistemáticas e meta-análises que usaram como base seu estudo clínico.</p> <p>2ª - A melhora na pele foi particularmente importante para a qualidade de vida dos pacientes, uma vez que os pacientes com Artrite Psoriasica também sofrem de manifestações dermatológicas como a psoríase (60.8% dos pacientes randomizados no estudo RAPID – PsA tinham um acometimento da pele ?3% BSA na linha de base) e tiveram uma grande melhora da qualidade de vida avaliada pelo HAQ-DI comparado aqueles que não tinham envolvimento da pele na linha de base., , Tema de relevância em mulheres em idade fértil portadoras de doenças auto-imunes é com relação ao uso de medicamentos/biológicos durante a gestação e amamentação . , , A utilização de anti-TNFs durante a gestação é motivo de preocupação , principalmente no que se refere à segurança do feto e do recém-nascido. , , Dados de Gisbert et al (Gisbert , J. P.; Chaparro . M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. Am Gastroenterol, v. 108, n. 9, p. 1426-38, Sep 2013. ISSN 0002-9270.) sugerem que devido ao fato de certolizumabe pegol não possuir fragmento Fc de uma molécula de IgG1 faz com que sua transferência placentária seja muito menor em comparação com outros anti-TNF., , Adicionalmente o estudo realizado por Mahadevan et al.( Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol, v. 11, n. 3, p. 286-92; quiz e24, Mar 2013. ISSN 1542-3565) demonstrou que tanto certolizumabe pegol como adalimumabe e infliximabe poderiam ser utilizados nos dois primeiros trimestres de gestação, devido aos níveis mínimos de transferência placentária , os autores sugerem que certolizumabe pegol possa ser utilizado durante toda o período da gravidez., ,</p> <p>3ª - O custo indireto nao mensurado do paciente de psoríase ( absenteismo, numero de consultas/ ano, exames necessarios para acompanhamento do paciente,hospitalizacao) assim como o tratamento das comorbidades com r acompanhamento de outros especialistas (ex: cardiologista,endocrinologist,psiquiatra, gastroenterologista) são onerosos para o sistema de saúde ., A introducao das medicacoes biologicas mudou significativamente o cenário da vida desses pacientes com redução no número de consulta , dos exames para seu acompanhamento e principalmente com o clareamento das lesões levando a uma significativa melhora da qualidade de vida .</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Existem estudos que recomendam a utilização de Certolizumabe Pegol durante todo o período de gravidez tendo em vista a não detecção do medicamento no leite materno e também no soro do recém-nascido, além de não existir na literatura registro de eventos adversos em lactentes., , Além disso, em recente publicação referente ao estudo CRADLE , um estudo pos marketing, prospectivo, multicêntrico, de farmacocinética, foi demonstrado mínima a nenhuma transferência de certolizumabe pegol no leite</p>

**Dt. contrib.**    **Contribuiu como**

**Descrição da contribuição**

materno. , Assim os achados sugerem que o nível de certolizumabe pegol ingerido pelo lactente durante a sucção é mínimo e indica que a continuação do tratamento com certolizumabe pegol, é compatível com a amamentação. apresenta certolizumabe pegol como único anti-TNF compatível com a utilização durante os três trimestres de gravidez, além do período de amamentação., , Dessa maneira o certolizumabe pegol provou ser uma opção de tratamento valiosa tanto para pacientes anti-TNF naive quanto para pacientes que fizeram uso de anti-TNF prévio., , Acreditamos que a inclusão do certolizumabe pegol será benéfica para o manejo do paciente com Psoríase , sendo este com perfil de eficácia e segurança bem estabelecidos, sendo uma opção a mais no arsenal das terapias imunobiológicas para psoríase com um adicional de estudos comprovando a segurança no uso em gestantes e lactentes., ,

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
17/05/2021	Sociedade médica	<p>1ª - Discordo. FAVORÁVEL A INCLUSAO DO CERTOLIZUMABE EM SEGUNDA LINHA PARA PSORIAS E EM PRIMEIRA LINHA PARA GESTANTE E LACTANTES</p> <p>2ª - "A Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) discorda da recomendação preliminar da CONITEC pela não incorporação de CZP como 2ª etapa de tratamento biológico em pacientes com peso menor a 90kg, tendo em vista que: 1. Indicação para populações especiais: O Certolizumabe Pegol (CZP) é a melhor alternativa dentre os tratamentos imunobiológicos, para o tratamento de gestantes ou mulheres em idade fértil com intenção de engravidar, tendo em vista a transferência placentária mínima ou nula da medicação, verificada em estudos clínicos1. Além disto, vários estudos em lactantes com doença inflamatória crônica em uso de CZP sugerem que o nível de medicamento ingerido pelo lactente é mínimo, o que o torna medicamento de escolha durante a amamentação, sendo inclusive indicado pelas agências regulatórias americana (FDA) e europeia (EMA) em gestantes e lactantes 2,3. Portanto, no nosso entender, a não incorporação do CZP tira a chance de tratamento comprovadamente seguro nesta população específica., 2. Eficácia : O CZP demonstrou eficácia comprovada na melhora dos sintomas da psoríase em placas, com taxas consistentes com os esperados para a classe dos medicamentos anti-TNF alfa medidos principalmente pelo PASI 75, PASI 90 e PASI100 4,5. , 3. Custo: Segundo a análise de custo efetividade e custo por respondedor apresentada pelo fabricante UCB Farma, os tratamentos avaliados apresentam resultados clínicos bem semelhantes, sendo que CZP 200mg apresenta custo total inferior quando comparado a secuquinumabe e ustequinumabe. Considerando-se pacientes &lt; 90 Kg (com falha ao tratamento de 1ª linha adalimumabe), poderia haver economia potencial pela incorporação de CZP 200mg, que segundo dados apresentados pela indústria, pode variar entre R\$18 milhões e R\$274 milhões, a depender do cenário avaliado., 4. Questionamento de evidência apontada pela CONITEC: O estudo de Chatzimichail et al, 20216 apontou taxa descontinuação 33% (n=3/9) no tratamento em pacientes com psoríase em placas em uso de certolizumabe pegol, secuquinumabe e ustequinumabe. Entretanto, nota-se que no referido estudo, há várias limitações que colocam em dúvida o seu poder amostral, para que se possa afirmar que CZP foi o tratamento com maior taxa de abandono, tais como: , ?nenhum paciente foi randomizado/pré-selecionado; , ?artrite psoriásica era pré-requisito para o tratamento com CZP, perfil completamente distinto quando comparados com os pacientes em uso de secuquinumabe e ustequinumabe. , , 5. Equívoco na avaliação da submissão pela CONITEC: O CZP foi submetido pela indústria UCB Farma como 2ª linha de tratamento biológico da psoríase (após falha ao adalimumabe), e não na 1ª linha, conforme avaliado pela Conitec. Entretanto, o CZP foi avaliado na 1ª etapa de biológicos, e não na 2ª, como solicitado pela UCB. Considerando-se que a solicitação como 2ª etapa foi por razões econômicas e não clínicas, a incorporação de CZP traria mais uma opção de tratamento biológico, com vantagens econômicas para o SUS, e como principal opção na população de gestantes e lactantes., Diante do exposto a SBD é favorável a incorporação do certolizumabe pegol como segunda linha de tratamento da psoríase e em primeira linha para gestantes e lactantes., "</p> <p>3ª - não</p> <p>4ª - não</p> <p>5ª - não,</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
17/05/2021	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª - Discordo. "Agradecemos a oportunidade de contribuir para a Consulta Pública Nº 32/2021 referente à proposta de incorporação de certolizumabe pegol no âmbito do SUS, para a indicação de adultos com psoríase em placas moderada a grave que obtiveram resposta insatisfatória ao tratamento com medicamentos sintéticos e que tiveram falha ao tratamento com adalimumabe, necessitando de tratamento com a segunda etapa de biológicos. , , Neste sentido, nossa contribuição busca demonstrar as vantagens da incorporação de Certolizumabe pegol (CZP) para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa de tratamento biológico, comprovando que, tanto da perspectiva clínica como econômica, a inclusão de CZP como segunda linha de tratamento biológico é vantajosa para o SUS., , Contexto e sumário executivo, , •Avaliando o relatório da CONITEC, parece ter havido um equívoco, pois CZP foi avaliado na 1ª etapa de biológicos, e não na 2ª, como havia sido solicitado pela UCB. , •Por questões econômicas, e não clínicas, nossa solicitação posicionou CZP como 2ª etapa de biológicos, após falha ao adalimumabe, mostrando que a incorporação de CZP traria mais uma opção de tratamento biológico – além dos atualmente disponíveis – e com vantagens econômicas para o SUS., •Os dados de ensaios clínicos permitem observar que CZP é eficaz na melhora dos sintomas da psoríase em placas medidos principalmente pelo PASI 75, PASI 90 e PASI100 [1,2]. , •Segundo a análise de custo efetividade e custo por respondedor apresentada em nossa submissão à CONITEC, considera-se que os tratamentos avaliados apresentam resultados clínicos muito semelhantes. A diferença principal reside no custo total do tratamento, sendo que CZP 200mg apresenta custo total inferior quando comparado a secuquinumabe e ustequinumabe., •A economia potencial decorrente da incorporação de CZP 200mg para pacientes com peso menor a 90kg e que apresentaram falha ao adalimumabe varia entre R\$18 milhões e R\$274 milhões, a depender do cenário avaliado., •Além disso, por ser o único anti-TNF que não possui a porção Fc, CZP apresenta transferência placentária (mediada pelo receptor FcRn) nula ou mínima, sendo, portanto, a única alternativa para pacientes femininas em idade fértil ou que pretendem engravidar [3]. , •Ainda, estudos de farmacocinética em lactantes sugerem que o nível de CZP ingerido pelo lactente durante a sucção é mínimo, e indica que a continuação do tratamento com CZP para pacientes com doença inflamatória crônica é compatível com a amamentação. É importante lembrar que CZP é o único biológico com estudos clínicos aprovados pelas agências regulatórias americana (FDA) e europeia (EMA) em gestantes e lactantes[4,5]., •Ademais, a CONITEC apresentou um estudo de Chatzimichail et al, 2021[6] para avaliar o tempo de descontinuação do tratamento em pacientes com psoríase em placas em uso de certolizumabe pegol, secuquinumabe e ustequinumabe, com uma taxa de descontinuação de aproximadamente 33% (n=3/9). Os próprios autores listam importantes limitações: - Nenhum paciente foi randomizado/pré-selecionado;; - O estudo foi monocêntrico, a artrite psoriásica era pré-requisito absoluto para o tratamento com certolizumabe pegol, ou seja, pacientes com perfil peculiar de doença, sendo assim, completamente distintos quando comparados com os pacientes em uso de secuquinumabe e ustequinumabe. Considerando todas estas limitações metodológicas, pode-se concluir que o estudo Chatzimichail, 2021 [6] não tem poder amostral para afirmar que certolizumabe pegol foi o tratamento com maior taxa de abandono., , •Frente a todos os argumentos aqui apresentados, a UCB respeitosamente discorda da recomendação preliminar da CONITEC em relação à incorporação de CZP como 2ª etapa de tratamento biológico após falha ao adalimumabe em pacientes com 2ª - "Conforme exposto, a tecnologia certolizumabe pegol obteve recomendação preliminar desfavorável, considerando as justificativas abaixo apresentadas em reunião pelo parecerista da CONITEC: , , 01.Evidências clínicas: PICO, •A estratégia de busca foi considerada adequada , porém a pergunta PICO da demandante foi considerada incompleta devido aos motivos abaixo descritos: , •Estava sem faixa etária definida;; •Comparador inadequado;; •Não definiu o índice do PASI;; •Dos 14 estudos selecionados, consideraram que a descrição das Revisões Sistemáticas foi feita de uma forma duplicada sem uma seleção de Revisões Sistemáticas com maior escopo e melhor qualidade metodológica , , Diante disso, o parecerista da CONITEC apresentou</p>

uma nova pergunta PICO, diferente da formulada inicialmente pela UCB para o relatório de submissão à CONITEC, como pode ser observado na tabela 01. anexa nesta contribuição. A UCB, no entanto, discorda da forma como o acrônimo PICO foi reformulado pelo parecerista, uma vez que a população eleita pelo parecerista diverge da solicitada pela UCB., , a população eleita no relatório de submissão à CONITEC foi de pacientes com psoríase em placas que falharam ao tratamento sistêmico de primeira linha (metotrexato, acitretina ou ciclosporina) e/ ou de MMCD-bio. Ou seja, pacientes que falharam ao tratamento sistêmicos de primeira linha e/ ou ao tratamento de primeira etapa de biológicos (MMCD-bio) necessitando de tratamento da segunda etapa de biológicos. No entanto, o parecerista da CONITEC alterou a população de pacientes eleitos pela UCB para pacientes com psoríase em placas que falharam ao tratamento sistêmico não biológico, ou seja, pacientes em primeira etapa de biológicos., , É possível observar também o posicionamento em segunda etapa de biológicos, na falha ao tratamento com adalimumabe, no Resumo Executivo disposto no relatório de incorporação submetido, conforme tabela 02. anexa nesta contribuição. Desta forma, entende-se que a população-alvo para incorporação estava bem definida., , Além disso, para que não haja dúvidas, nas análises das evidências econômicas, a população-alvo consistiu em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave que apresentaram falha ou intolerância à medicamentos não biológicos e que apresentaram falha ou intolerância ao adalimumabe, conforme descrito na pág 42 item 3.1.1. "População", do relatório de submissão à CONITEC., , Cumpre-se esclarecer ainda que, para elaborar a revisão sistemática, foram avaliadas as evidências dos estudos que incluíram pacientes com psoríase em placas moderada a grave para todos os imunobiológicos, sendo possível demonstrar com os comparadores disponíveis no acrônimo PICO que o certolizumabe pegol apresenta eficácia semelhante aos outros medicamentos biológicos disponíveis no PCDT, sendo uma alternativa em caso de falha em primeira etapa de biológicos. Isso porque não existem estudos disponíveis que avaliaram exclusivamente pacientes que falharam a uma terapia biológica prévia., , Importante ressaltar, porém que nos estudos CIMPASI 1/2 [1] foram incluídos pacientes que foram expostos a iTNF (placebo 19% CZP 200mg Q2W 23,7% 400mg Q2W 22,3% - pooled analysis) e IL17i (placebo 5% CZP 200mg Q2W 8,6% 400mg Q2W 4,6% - pooled analysis) previamente. No estudo CIMPACT [2] também foram incluídos pacientes com uso prévio de biológicos: iTNF (placebo 8,8% ETA 4,7%, CZP 200mg Q2W 2,4% 400mg Q2W 2,4%) IL17i (placebo 14% ETA 22,9%, CZP 200mg Q2W 23% 400mg Q2W 21%), IL12-23i (placebo 1,8% ETA 5,3%, CZP 200mg Q2W 3% 400mg Q2W 9,6%)., , Em adição, quanto ao índice do PASI, apesar de não descrito quais os índices no acrônimo PICO proposto para a revisão sistemática, este estava bem definido e especificado na população alvo: "adultos com psoríase moderada a grave" (consequentemente, PASI maior que 10). Ademais, foram disponibilizadas diversas metanálises em rede no relatório, tendo como desfechos analisados o PASI 50, PASI 75 e PASI 90, dentre outros., , "

3ª - O tratamento com CZP resulta em menor custo total, sendo uma diminuição de R\$ 20.317 em média por paciente, em relação ao secuquinumabe e uma diminuição média de R\$ 20.085 por paciente em relação ao ustequinumabe.

4ª - Utilizando os dados do caso base, observa-se que a incorporação de CZP 200mg Q2W no SUS para a população em questão tem potencial de apresentar economia financeira que pode chegar a R\$ 148 milhões no último ano de análise.

5ª - "02. Evidências clínicas: Evidência de descontinuação de certolizumabe pegol versus biológicos para psoríase, , Ademais, a CONITEC apresentou um estudo de Chatzimichail et al, 2021 [5] para avaliar o tempo de descontinuação do tratamento em pacientes com psoríase em placas em uso de certolizumabe pegol, secuquinumabe e ustequinumabe, com uma taxa de descontinuação de aproximadamente 33% (n=3/9), , Vale ressaltar que o tamanho da amostra pode ser uma limitação que deve ser considerado, pois conforme demonstrado por Collignon, 2014 [6] o desenvolvimento de pontuações e cortes complexos,



Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
		<p>especialmente quando os recursos são numerosos e o tamanho da amostra é baixo, pode levar a problemas de interpretação., , Avaliando ainda o estudo de Chatzimichail, 2021 [6], os próprios autores listam importantes limitações:, •nenhum paciente foi randomizado/pré-selecionado;, •o estudo foi monocêntrico, a artrite psoriásica era pré-requisito absoluto para o tratamento com certolizumabe pegol, ou seja, pacientes com perfil peculiar de doença, sendo assim, completamente distintos quando comparados com os pacientes em uso de secuquinumabe e ustequinumabe. , , Considerando todas estas limitações metodológicas, pode-se concluir que o estudo Chatzimichail, 2021 [6] não tem poder amostral para afirmar que certolizumabe pegol foi o tratamento com maior taxa de abandono., , Considerando o acima exposto, a UCB entende que a análise do acrônimo PICO apresentada é passível de reconsideração e que o estudo de Chatzimichail et al, 2021 [6] não tem poder amostral para afirmar que certolizumabe pegol foi o tratamento com maior taxa de abandono., , Desta forma, solicitamos, respeitosamente, a reavaliação da pergunta PICO, bem como os demais domínios clínicos e econômicos previamente apresentados no relatório de submissão à CONITEC., , POSICIONAMENTO FINAL, , Conforme delineado neste documento, a UCB Biopharma, defende o posicionamento de certolizumabe pegol para pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave que obtiveram resposta insatisfatórias ao tratamento com medicamentos sintéticos e que tiveram falha ao tratamento com adalimumabe, necessitando de tratamento com a segunda etapa de biológicos e entende que a análise do acrônimo PICO apresentada é passível de reconsideração. Além disso, a incorporação de CZP na segunda etapa de tratamento biológico traz economias ao SUS, conforme demonstrado na análise econômica apresentada no dossiê submetido., "</p>
30/04/2021	Interessado no tema	<p>1ª - Concordo  2ª - Não  3ª - Não  4ª - Não  5ª - Não</p>