

Certolizumabe Pegol para Artrite Psoriaca

Dossiê de Avaliação de Tecnologia em Saúde
Preparado para o Ministério da Saúde – CONITEC

Dezembro de 2020

1. Sumário

Dicionário de Siglas.....	5
Resumo Executivo	7
1. A Artrite Psoriáca.....	11
1.1. Epidemiologia	11
1.2. Manifestações clínicas.....	12
1.3. Diagnóstico	12
1.4. Tratamento.....	14
1.5. Objetivos do tratamento	14
2. A tecnologia: certolizumabe pegol.....	16
2.1. Estrutura e mecanismo de ação	16
2.2. Aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.....	19
3. Pergunta clínica	21
4. Evidências Científicas.....	23
4.1. Revisão sistemática	23
4.1.1. Objetivo	23
4.1.2. Metodologia	23
4.1.2.1. Fontes de dados	23
4.1.2.2. Estratégias de busca.....	23
4.1.2.3. Seleção e avaliação dos estudos	26
4.1.2.4. Avaliação da qualidade metodológica	29
4.1.3. Resultados	29
4.1.3.1. Seleção dos estudos	29
4.1.3.2. Descrição dos estudos para Certolizumabe Pegol.....	30

4.1.3.3. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão sistemática	47
4.2. Metanálises de comparações indiretas para comparação entre certolizumabe pegol e outros anti-TNF disponíveis no SUS.....	49
4.2.1. Avaliação de tecnologia em saúde do NICE – Corbett e col. (2017)	49
4.2.2. Características dos estudos incluídos nas metanálises de comparações indiretas prévias para outros anti-TNF	57
4.3. Estudos observacionais	60
4.3.1. Oelke e col., 2019	60
4.3.2. Conesa e col., 2018.....	64
4.3.3. Iannone e col. 2019	65
4.3.4. Tymms e col.,2018.....	67
4.3.5. Dattola e col., 2020	70
4.4. Evidências complementares.....	73
4.4.1. Certolizumabe Pegol em doença de Crohn.....	73
4.4.2. Certolizumabe Pegol em mulheres gestantes e lactantes	75
4.4.3. Artrite Psoríaca e risco cardiovascular – efeito de anti-TNF.....	78
4.4.4. Estudos de CZP em psoríase em placas.....	80
4.5. Discussão dos achados da revisão sistemática.....	82
5. Domínio Econômico.....	83
5.1. Análise de Custo-Minimização	83
5.2. Análise de impacto orçamentário	86
5.2.1. Objetivos	86
5.2.2. Premissas e estimativas de parâmetros.....	86
5.2.3. Resultados	92

6.	Incorporação de CZP em outros países	96
6.1.	National Institute for Clinical Excellence and Health (NICE/Reino Unido)	96
6.2.	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH/Canadá)	96
6.3.	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/Austrália).....	97
6.4.	Scottish Medicines Consortium (SMC/Escócia).....	97
7.	Discussão e considerações finais	99
	Bibliografia.....	101
	Apêndice	108

Dicionário de Siglas

ACR20/50/70: Escores do *American College of Rheumatology*, onde os números representam o percentual de melhora na atividade da doença

ADA: Adalimumabe

AINES: anti-inflamatórios não esteroides

Anti-TNF: medicamentos antagonistas do fator de necrose tumoral alfa

AP: Artrite Psoriaca

BSA: *Body surface area* – área de superfície corporal

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

CRP: *C-reactive protein* – Proteína C-reativa

CZP: Certolizumabe pegol

DAS28-CRP: *Disease Activity Score* modificado, que utiliza o nível de proteína C reativa.

DII: Doenças intestinais inflamatórias

EA: Eventos adversos

ECR: Ensaio clínico randomizado

ETA: Etanercepte

EULAR: *European League Against Rheumatism*

GOL: Golimumabe

HAQs: *Health Assessment Questionnaires*

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index

HR: *hazard ratio*

IC95%: Intervalo de confiança de 95%

IFX: Infliximabe

IMT-C: *carotid intima-media thickness* (espessura medio-intimal de carótida)

ITT: *intention to treat* - intenção de tratar

LDI: *Leed Dactylitis Index*

LEI: *Leed Enthesitis Index*

MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença

mNAPSI - *modified Nail Psoriasis Severity Index*

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

pain-VAS: dor em escala análogo-visual

PASI75: redução de 75% no *Psoriasis Area and Severity Index*

PCR: Proteína C-reativa

PsARC: *Psoriatic Arthritis Response Criteria*

RR: Risco relativo

SEC: Secuquinumabe

SF-36 PCS: *Short Form-36 Physical Component Summary*

SF-36: Questionário *short form-36*

SJC: swollen joint count

SUS: Sistema Único de Saúde

TJC: *tender joint count*

TNF- α : Fator de necrose tumoral-alfa

VHS: hemossedimentação

Resumo Executivo

Introdução: A artrite psoriásica (AP) é uma doença articular inflamatória crônica, que pode causar danos e incapacidade articular permanente. A AP pertence ao grupo das espondiloartrites. As espondiloartrites são caracterizadas por apresentar sorologia negativa do fator reumatoide e acometimento da pele (psoríase), unhas (ungueal), articulações periféricas, do esqueleto axial, entesites e dactilites. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de AP divide o tratamento em não medicamentoso e medicamentoso. O tratamento não medicamentoso consiste no controle de fatores relacionados ao risco aumentado de outras doenças crônicas e o no incentivo aos hábitos saudáveis. Já o medicamentoso pode incluir as seguintes classes farmacológicas: anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCD-s) e os MMCD biológicos (MMCD-b), que incluem atualmente os medicamentos anti-TNF adalimumabe (ADA), etanercepte (ETA), infliximabe (IFX) e golimumabe (GOL) em 1ª linha terapêutica; e o anti-IL-17 secuquinumabe (SEC) ou certolizumabe pegol (CZP) na 2ª linha. O objetivo deste dossiê é de apresentar os aspectos clínicos e econômicos que referendam a incorporação de CZP em 1ª linha terapêutica da AP.

Pergunta clínica: Em pacientes com AP moderada a grave, em primeira linha de tratamento biológico, qual a eficácia (incluindo resposta ao tratamento pelos critérios do American College of Rheumatology [ACR], Psoriatic Arthritis Response Criteria [PsARC], Psoriasis Area and Severity Index [PASI], resolução de entesite e dactilite, melhora da qualidade de vida) e segurança do CZP, em comparação aos outros biológicos hoje disponíveis em 1ª linha de tratamento no SUS (ADA, IFX, ETA e GOL)?

Evidências científicas: Foi realizada revisão sistemática da literatura, nas bases MEDLINE, Embase e Cochrane. Foi localizado um ensaio clínico randomizado (ECR) fase III de CZP, cujo comparador foi placebo (estudo RAPID PsA). Deste modo, foram buscadas também metanálises em rede, para busca de análises versus demais anti-TNFs, sendo encontrado um estudo com análise ajustada, conforme descrito a seguir.

O estudo RAPID-PSA é um ECR fase III que teve como objetivo verificar a eficácia e segurança de CZP em pacientes com AP, sendo randomizados 409 sujeitos para CZP 200 mg a cada duas semanas (CZP 200 mg Q2W, n = 138), 400 mg a cada quatro semanas (CZP 400 mg Q4W, n = 135) ou placebo (n = 136). O desenho do estudo incluía uma fase placebo-controlada e duplo-cega até a semana 24, seguido de um estudo de extensão aberto até 216 semanas. O desfecho principal foi o ACR20 em 12 semanas. Desfechos secundários de interesse incluíram: ACR20, ACR50, ACR70 em 24 semanas; HAQ-DI; PASI75; e desfechos de segurança, incluindo EA. Na avaliação de risco de viés, com a ferramenta Cochrane Risk of Bias 1.0, todos os domínios avaliados apresentaram baixo risco de viés.

Em 12 semanas, significativamente mais participantes dos grupos CZP 200 mg Q2W (58,0%) e CZP 400 mg Q4W (51,9%) alcançaram resposta ACR20 em comparação com placebo (24,3%, $p < 0,001$). Em 24 semanas, as taxas de resposta ACR20 foram de 63,8% para CZP 200 mg Q2W, 56,3% para CZP 400 mg Q4W e 23,5% no grupo placebo ($p < 0,001$). As taxas de resposta ACR50 e ACR70 com o uso de CZP (grupos combinados) também foram significativamente maiores que com placebo desde a quarta semana até o final do seguimento duplo-cego. O tratamento com CZP também resultou em melhora significativa quanto à mudança média no HAQ-DI em 24 semanas em comparação com placebo (CZP grupos combinados = -0,50, placebo = -0,19, $p < 0,001$), bem como nas taxas de resposta PsARC na semana 24 (CZP 200 mg Q2W = 78,3%, CZP 400 mg Q4W = 77,0% e placebo = 33,1%, $p < 0,01$). O PASI75 foi substancialmente maior nos grupos CZP em comparação com placebo na semana 24 (CZP 200 mg Q2W = 62,2%, CZP 400 mg Q4W = 60,5%, placebo = 15,1%, $p < 0,001$). Quanto à segurança, as taxas de EA (CZP 200 mg Q2W = 68,1%, CZP 400 mg Q4W = 71,1%, placebo = 67,6%) e EA graves (CZP 200 mg Q2W = 5,1%, CZP 400 mg Q4W = 5,2%, placebo = 1,5%) foram similares entre os grupos até a semana 24.

Para responder sobre as comparações entre CZP e os demais agentes anti-TNF, foram buscadas revisões sistemáticas com metanálise em rede, com atenção especial às que tivessem realizado ajuste pela taxa de resposta ao placebo ao longo do tempo. Este fenômeno, conhecido por “placebo-creep”, representa um aumento das taxas de

resposta do placebo ao longo do tempo em diferentes ensaios clínicos, e foi identificado e analisado pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) em seus documentos de incorporação do CZP para o tratamento de AP.

A metanálise em rede localizada, de Corbett e col., foi justamente o documento que norteou a incorporação de CZP em 1ª linha na Inglaterra, na avaliação do NICE. Foram localizados ECRs de todos os comparadores hoje disponíveis no SUS, todos eles versus placebo. A metanálise em rede foi feita utilizando-se metodologia bayesiana, com dois modelos: bruto e ajustado (sendo que, neste, foi feita meta-regressão usando como covariável a resposta do placebo ao longo dos anos). Na análise bruta, a proporção mediana de pacientes que atingiram ACR20, 50 e 70 foi de 0,44, 0,21 e 0,08, respectivamente, cifras essas abaixo dos demais anti-TNF. Porém, nas análises ajustadas, esses números se elevaram para 0,58, 0,33 e 0,14, estando em paridade com os outros agentes. No ACR20, por exemplo, os valores ajustados de ADA, ETA, GOL e IFX foram, respectivamente, 0,56, 0,61, 0,53 e 0,62, ou seja, extremamente próximos do 0,58 verificado com CZP. Para o desfecho de PsARC, o fenômeno observado foi parecido, com uma semelhança bastante grande de efetividade no modelo ajustado.

Aspectos econômicos: Considerando a semelhança entre a efetividade dos anti-TNFs, a análise econômica feita foi a de custo-minimização. Levando-se em conta os custos anuais de administração dos medicamentos, o CZP é mais econômico que 3 (ETA, GOL e IFX) dos 4 comparadores avaliados.

Na análise de impacto orçamentário, foram projetados os cenários dos próximos 5 anos com e sem a incorporação de CZP. No cenário sem CZP, foi assumido que algumas das variações de *market shares* observados nos últimos anos seguissem sua tendência, com redução da participação de ADA e ETA, e aumento da participação de GOL. No cenário com CZP, as migrações de *market shares* para GOL teriam a competição de CZP. No caso base, a economia projetada em 5 anos foi de aproximadamente R\$ 13 milhões. Foi feito um cenário alternativo, onde a entrada de CZP interfere na saída de ADA, ocasionando um excedente de redução de participação deste anti-TNF no mercado de 15% a mais do que o caso base, já no 1º ano, persistindo até o 5º ano. Neste cenário,

ainda houve uma economia substancial para o SUS, de aproximadamente R\$ 9 milhões em 5 anos.

Na avaliação de incorporação em outros países, foram buscadas informações sobre Inglaterra, Canadá, Austrália e Escócia. Em todos estes, o CZP foi incorporado em 1ª linha, sendo a análise de evidência utilizada a ajustada pela taxa de resposta ao placebo.

1. A Artrite Psoríaca

1.1. Epidemiologia

A artrite psoríaca (AP) é uma moléstia inflamatória que acomete de 6% a 42% da população com psoríase¹, a qual é uma doença comum, causada pela aceleração no processo de crescimento das células, acometendo unhas e pele². A forma mais comum de psoríase leva a lesões vermelhas na pele, chamadas de placas, por isso, dá-se o nome de psoríase em placa³. A artrite psoríaca faz parte do grupo de doenças chamadas espondiloartrites periféricas⁴.

Dados de estudos epidemiológicos mostram que a prevalência da doença na população em geral varia de 0,05% a 0,42%⁵⁻⁷. Dados de incidência são menos comuns na literatura; os estudos costumam apontar para taxas variando entre 3,6 e 7,2 novos casos por 100.000 pessoas por ano.⁸⁻¹¹

Segundo o *US Rochester Epidemiology Project*, a idade média de diagnóstico da doença é de 40,7 anos¹², e a maior incidência ocorre entre 50 e 59 anos de idade em mulheres e 30 a 39 em homens¹³. Outro estudo, realizado na Finlândia, em 1995, encontrou resultados diferentes: maior prevalência entre 65 e 74 anos, tanto em homens quanto em mulheres¹⁴. A incidência da doença aparenta variar de 3 a 8 casos a cada 100.000 habitantes por ano^{7,12-15}, no entanto, os valores podem variar muito dependendo da localidade, devido a fatores genéticos, ambientais e diferentes metodologias para os estudos. Não existe consenso entre a existência de diferenças de incidência da doença entre homens e mulheres.

Diferentes fatores de riscos foram relatados como sendo relacionados com uma maior incidência da doença, dentre eles estão: vacinação contra rubéola¹⁶, ulceração bucal recorrente, traumas, uso de corticosteroides¹⁷ e infecções¹⁸.

Diversos *loci* gênicos foram correlacionados a um aumentado risco de desenvolvimento da AP, como por exemplo o alelo HLA-B27, presente em até 19% da população europeia, mas em até 50% da população europeia com AP¹⁹.

1.2. Manifestações clínicas

A artrite psoriásica faz parte do grupo de doenças inflamatórias chamadas espondiloartrites, que podem ser classificadas como axiais ou periféricas, sendo este último o grupo ao qual a AP pertence. No entanto, sintomas axiais e periféricos podem coexistir em 20% a 40% dos casos⁴.

Os sintomas da doença variam para cada paciente, o que torna o curso da doença imprevisível. Alterações estruturais nas articulações ocorrem em 47% dos pacientes com AP²⁰. Além disso, 22% dos pacientes desenvolvem erosões em um até ano²¹. Cerca de metade dos pacientes que apresentam oligoartrite evoluem para um quadro de poliartrite em até cinco anos²².

Os pacientes com AP apresentam, com frequência, altos níveis de prejuízo na capacidade funcional²³⁻²⁶. No início da doença, ocorre redução da capacidade física do paciente, comparada à da população em geral²⁴. Rigidez matinal, com duração média de cerca de 40 minutos, foi relatada em estudos realizados²⁷⁻²⁹. Algo que se nota é que os resultados de avaliação de qualidade de vida por meio de HAQs (*Health Assessment Questionnaires*) são moderadamente correlacionados à gravidade da psoríase^{30,31}, e que o componente reumático da doença é o de maior impacto na qualidade de vida dos pacientes^{31,32}. Algo que também chama a atenção é que, em comparação à população em geral, os pacientes com artrite psoriásica sofrem com maiores níveis de dor²⁴. De acordo com um estudo realizado no Canadá, cerca de metade dos pacientes com AP apresenta fadiga ao menos moderada, e cerca de um quarto deles apresenta fadiga severa^{28,33}. Além dos diversos efeitos físicos, também há relatos de maior incidência de problemas psicossociais, mesmo em comparação com pacientes com outras doenças inflamatórias reumáticas, como a artrite reumatoide e a espondilite anquilosante, possivelmente devida às lesões aparentes na pele³⁴.

1.3. Diagnóstico

Clinicamente, a AP é caracterizada por acometimentos cutâneo e ungueal (psoríase), do esqueleto axial (espondilite ou sacroilíte), de articulações periféricas, e

por entesites e dactilites. Estas manifestações não ocorrem, necessariamente, de forma simultânea. No entanto, é necessário reconhecê-las para melhor estimar sua influência no quadro clínico individual e avaliar a resposta ao tratamento³⁵.

Não existem exames específicos para o diagnóstico de AP. Provas de atividade inflamatória, como velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR), estão elevadas em 50% dos casos. Anemia de doença crônica, hipergamaglobulinemia policlonal e hipoalbuminemia são observadas com menor frequência. Hiperuricemia pode ser encontrada em 20% dos casos. A análise do líquido sinovial por meio de citologias total e diferencial, bacterioscopia, bacteriologia e pesquisa de cristais pode ser útil para pacientes com monoartrite a fim de excluir possíveis diagnósticos diferenciais, entre eles as artropatia microcristalina e artrite séptica³⁵.

Diversas alterações radiográficas típicas têm sido identificadas na AP periférica e na AP axial, incluindo a predileção pelas articulações interfalangianas, envolvimento assimétrico de mãos e pés, erosão marginal com proliferação óssea adjacente, ausência de osteopenia justa-articular, acrosteólise e artrite mutilante, periostite periarticular, deformidade tipo “lápiz na taça”, calcificação paravertebral, sacroilíte assimétrica e acometimento da coluna cervical com relativa preservação da região toracolombar. Nos últimos anos, outras técnicas de imagem como a ultrassonografia e a ressonância magnética trouxeram grande contribuição ao estudo da AP, permitindo a detecção de uma ampla gama de anomalias características da AP, entre elas as entesites, dactilites, sinovites e alterações precoces do esqueleto axial^{35,36}.

Recentemente, o CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis Study Group*), reconhecido grupo de estudo que envolve diversos países e inúmeros centros de pesquisa, propôs critérios de classificação para a AP de fácil aplicação clínica³⁷. Em estudo comparativo com outros critérios, demonstrou especificidade de 98,7% e sensibilidade de 91,4%^{37,38}.

Para o diagnóstico de doença inflamatória articular, devem ser consideradas as seguintes manifestações: artrite periférica, artrite axial e entesite. Há diversas ferramentas para a avaliação da atividade de pacientes com AP, tais como: o *Disease Activity Score (DAS)*, o *European League Against Rheumatism (EULAR)*, o *American*

College of Rheumatology (ACR) Response Criteria, o Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), o Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), o Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), o Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI), além de instrumentos tradicionalmente utilizados para a avaliação de espondiloartrites, tais como o índices BASDAI (Bath Ankylosing Disease Activity Index) e MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score).

1.4. Tratamento

Devido ao maior risco de eventos cardiovasculares³⁹, recomenda-se tratamento não medicamentoso a fim de se controlar os fatores de risco cardiovascular tradicionais, como abandono do tabagismo e exercícios físicos. O tratamento medicamentoso consiste em anti-inflamatórios tanto não esteroides (AINES) quanto corticosteroides, drogas modificadoras do curso da doença (MMCD) sintéticas e biológicas.

Atualmente, os MMCDs biológicos aprovados para AP pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária e disponíveis no SUS são os inibidores de TNF etanercepte (ETA), adalimumabe (ADA), golimumabe (GOL) e infliximabe (IFX), além do inibidor de interleucina secuquinumabe (SEC).

1.5. Objetivos do tratamento

Dada a natureza multifacetada da AP, a principal meta do tratamento da doença é a maximização da qualidade de vida do indivíduo, que é atingida por meio do controle dos diversos sintomas envolvidos com a moléstia. Para garantir que este objetivo seja alcançado, é necessário monitoramento constante do paciente.

O GRAPPA - *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*, é atualmente o grupo que mais se especializa em estudar e propor algoritmos de tratamento para a AP⁴⁰. Pelo fato da AP ser uma doença multifacetada, o GRAPPA divide a patologia de acordo com seu o predomínio clínico, sendo assim temos a AP em 5 grandes domínios: artrite periférica, doença ungueal, doença axial, dactilite e entesite.

Para todos estes domínios, o iTNF está indicado como uma das opções em primeira linha na etapa de tratamento com medicamentos biológicos.

2. A tecnologia: certolizumabe pegol

2.1. Estrutura e mecanismo de ação

As citocinas são membros de um grupo de proteínas que têm um papel importante na regulação do sistema imune. O fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) é uma citocina bem estudada, multifuncional, pró-inflamatória, que afeta uma grande variedade de funções biológicas, incluindo a produção de citocinas e quimiocinas, a regulação positiva de moléculas de adesão, a produção de metaloproteínas de matriz, angiogênese e produção de proteínas de fase aguda. O TNF- α também contribui para a anemia, leucocitose e trombocitose. Uma grande expressividade dele pode conduzir à inflamação que danifica cartilagens, ossos e a mucosa intestinal. Por outro lado, foi observada que a inibição de TNF- α , em muitas situações, leva a melhora clínica significativa e redução dos danos⁴¹.

A desregulação e a produção excessiva de TNF- α tem acontecido em uma variedade de doenças autoimunes, tais como esclerose múltipla, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico. É pensado que a susceptibilidade para muitas destas doenças tem algum grau de base genética⁴².

Um número considerável de evidências sugere que a atividade excessiva de TNF- α está envolvida na patogênese da doença inflamatória intestinal (DII). Por exemplo, o TNF- α é expresso em níveis elevados em áreas afetadas da parede intestinal na doença de Crohn e a grande concentração deste, na doença de Crohn, está relacionado com a gravidade clínica da doença. Além disso, ensaios clínicos randomizados de imunobiológicos com ação antagonista do TNF- α (anti-TNF) têm demonstrado benefício clínico em pacientes com doença de Crohn ativa.

No entanto, em outras circunstâncias, quando o TNF está ausente ou a sua atividade é bloqueada, processos fisiológicos e imunológicos podem ser negativamente afetados: desde o aumento da susceptibilidade à infecção bacteriana intracelular até uma perda da micro arquitetura do tecido linfóide normal⁴². Em um exemplo específico,

o TNF tem sido observado como sendo essencial para gerar e manter imunidade protetora sustentada à infecção micobacteriana.

O certolizumabe pegol (CZP) é composto de um fragmento Fab' humanizado de um anticorpo monoclonal anti-TNF unido quimicamente com 2 moléculas de polietilenoglicol - PEG. O termo peguilação descreve a modificação de moléculas biológicas através de conjugação covalente com polietilenoglicol (PEG), um polímero não-tóxico e não-imunogênico, sendo utilizado como uma estratégia para superar desvantagens associadas com alguns produtos biofarmacêuticos. Peguilação altera as propriedades físicas e químicas da molécula, tais como a sua estrutura, ligação eletrostática e a hidrofiliabilidade, resultando em uma melhora no comportamento farmacocinético do medicamento. Outra característica da droga é o acúmulo preferencial no tecido inflamado em relação ao tecido não inflamado, um comportamento provavelmente relacionado com a permeabilidade aumentada que não foi observada com o fragmento não-peguilado⁴³.

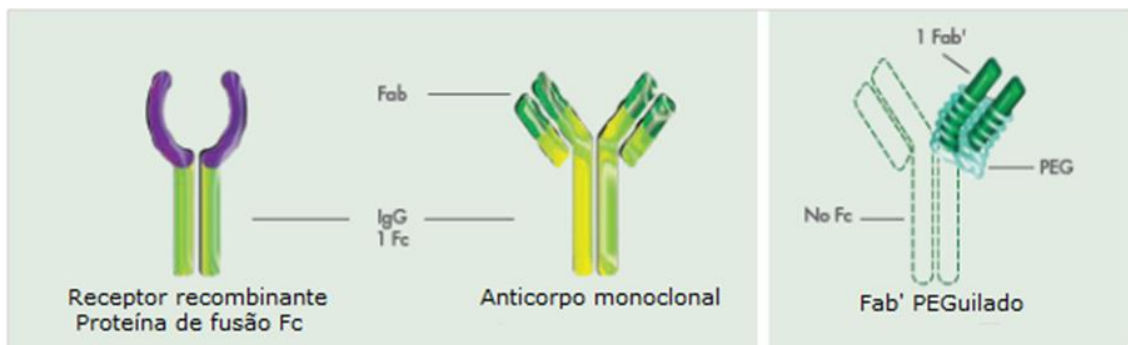


Figura 1 - Estrutura de moléculas anti-TNF⁴⁴

A peguilação melhora a solubilidade do fármaco, diminuindo a imunogenicidade. A peguilação também aumenta a estabilidade do fármaco e o tempo de retenção do medicamento no sangue e reduz a proteólise e excreção renal, permitindo, assim, uma frequência de dosagem reduzida⁴³.

As moléculas de PEG são colocadas ao redor do fragmento Fab' e formam uma cobertura de proteção⁴⁵. O CZP é uma molécula monovalente e assim não consegue fazer uma ligação cruzada com 2 moléculas diferentes de TNF. Consequentemente, não

forma imunocomplexos com trómeros do TNF, isto é, grandes imunocomplexos; isto tem o potencial de diminuir a sua imunogenicidade⁴⁵.

A adição de PEG a um agente terapêutico tem várias consequências. Em primeiro lugar, a peguilação aumenta o tamanho e o peso molecular de uma molécula⁴⁵. Esta mudança pode retardar a filtração da molécula pelos rins, o que provocaria um aumento do tempo que a molécula se mantém na circulação. A peguilação de certolizumabe aumenta a sua vida média de eliminação no corpo em até 14 dias e, com isso, reduz a frequência de administração do medicamento.

Em segundo lugar, a adição de moléculas de PEG pode traduzir na formação de uma cobertura de proteção ao redor do agente terapêutico. Esta cobertura pode bloquear a molécula terapêutica em frente à ação de determinadas enzimas degradantes das proteínas, como a tripsina e a quimotripsina e, portanto, evitar que a destruam⁴⁵.

Por último, como o PEG se associa a moléculas de água formando um escudo que protege a molécula da degradação enzimática e do reconhecimento por anticorpos, isso contribui para aumentar sua meia vida e diminuir sua imunogenicidade (que é a capacidade de induzir e reagir a uma resposta imunológica detectável)³⁸.

O CZP, por ser apenas um fragmento Fab', não possui a região Fc (fragmento cristalizável). Devido a essa diferença na estrutura da molécula, pode-se esperar um comportamento diferente em algumas situações descritas nos próximos parágrafos.

Os anticorpos maternos são transportados através do cordão umbilical pelo receptor FcRn para garantir imunidade ao recém-nascido. Um estudo com ratas grávidas que receberam o anticorpo completo IgG1 murino e o fragmento Fab' peguilado murino demonstrou uma concentração muito pequena no recém-nascido e na amamentação após a exposição ao fragmento Fab' peguilado em comparação com o anticorpo completo IgG1⁶⁴. Em humanos, dois estudos recentes (descritos em mais detalhe abaixo) mostraram mínima ou nenhuma transferência placentária, níveis séricos nos recém-nascidos indetectáveis (13 de 14 pacientes) ou muito baixos, e quantidades muito pequenas também no leite materno^{46,47}. Como o CZP não possui região Fc,

qualquer transferência placentária deve ocorrer por difusão passiva e resultar em concentrações mínimas ou nulas no recém-nascido.

O sistema complemento (SC) é o principal mediador humoral do processo inflamatório junto aos anticorpos. A ativação da via clássica do SC é iniciada pela ligação de C1q à porção Fc de uma imunoglobulina. Como o CZP não possui região Fc, sugere-se que ele não ativa o SC e não causa aumento do processo inflamatório por essa via.

As imunoglobulinas da classe G exercem inúmeras funções biológicas importantes por interagirem com vários tipos celulares⁴⁸. A base desta interação é a ligação dos domínios Fc da IgG com receptores específicos presentes nas membranas de células do sistema imune. A ligação da IgG a esses receptores estimula uma variedade de respostas biológicas em processos diretamente relacionados com a eliminação de antígenos, como a citotoxicidade celular dependente de anticorpo, acarretando em lise celular. Como o CZP não possui região Fc, sugere-se que ele não ativa essas respostas biológicas.

2.2. Aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Atualmente, o CZP (Cimzia) é aprovado, no Brasil, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Cimzia em combinação com metotrexato é indicado para o tratamento da artrite psoriásica ativa em adultos quando a resposta anterior a terapia com MMCD tenha sido inadequada. CIMZIA pode ser administrado como monoterapia em casos de intolerância ao metotrexato, ou quando o tratamento contínuo com metotrexato for inadequado. Também é indicada no tratamento da AR grave, ativa e progressiva em adultos que não tenham sido tratados previamente com metotrexato ou outros MMCD.

Além da indicação para artrite psoriásica, o produto também é indicado para redução dos sinais e sintomas da doença de Crohn e manutenção da resposta clínica em pacientes adultos com doença ativa de moderada a grave que tiveram resposta inadequada a terapia convencional. Cimzia em combinação com metotrexato também é indicado para o tratamento com artrite reumatoide. Finalmente, CZP está indicado para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave que

são candidatos a terapia sistêmica. Nas indicações artrite reumatoide, espondiloartrite axial e Crohn, o CZP já está aprovado pela CONITEC.

É disponibilizado como uma solução incolor a amarelada, límpida e isenta de partículas visíveis, para injeção subcutânea. É apresentado em seringas preenchidas de 1 ml de solução contendo 200 mg/ml de CZP.

3. Pergunta clínica

O presente dossiê visa à incorporação do CZP no SUS, conforme a pergunta clínica abaixo, no formato tradicional PICO (*patients, intervention, compararison, outcomes*).

- **Pacientes:** pacientes com AP moderada a grave, em primeira linha de tratamento biológico (MMCD-b);
- **Intervenção:** CZP;
- **Comparadores:** ADA, IFX, ETA e GOL;
- **Desfechos:** eficácia, incluindo resposta ao tratamento pelos critérios do *American College of Rheumatology (ACR)*, *Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)*, *Psoriasis Area and Severity Index (PASI)*, resolução de entesite e dactilite, melhora da qualidade de vida; e segurança (considerando taxa de eventos adversos [EA], com atenção especial para infecções).

Para responder sobre as comparações entre CZP e os demais agentes anti-TNF foram buscadas revisões sistemáticas com metanálise em rede, com atenção especial às que tivessem realizado ajuste pela taxa de resposta ao placebo ao longo do tempo. Este fenômeno, conhecido por “*placebo-creep*”, representa um aumento das taxas de resposta do placebo ao longo do tempo em diferentes ensaios clínicos, e foi identificado e analisado pelo *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* em seus documentos de incorporação do CZP para o tratamento de AP⁴⁹ (descrito na seção 4.2). A Figura 2 apresenta as taxas de resposta ACR20 em diferentes estudos em AP, ilustrando este aumento do efeito do placebo ao longo do tempo. Conforme pode ser visto, o estudo mais antigo, do ano de 2000, tinha uma taxa de resposta no placebo de aproximadamente apenas 10%, ao passo que em dois estudos de 2014, temos uma taxa de resposta de quase 30%. Com isso, mesmo em uma metanálise em rede usando o placebo como comparador comum, temos um desbalanço matemático: o estudo que teve taxa de resposta no placebo de 10% tem um “teto” de risco relativo de 10 (caso o tratamento tivesse 100% de efetividade, $100\%/10\% = 10$), ao passo que no estudo onde o placebo respondeu em 30%, o “teto” seria de apenas 3,33 ($100\%/30\%$). Por esse motivo, metanálises em rede com ajuste para essa covariável são fundamentais.

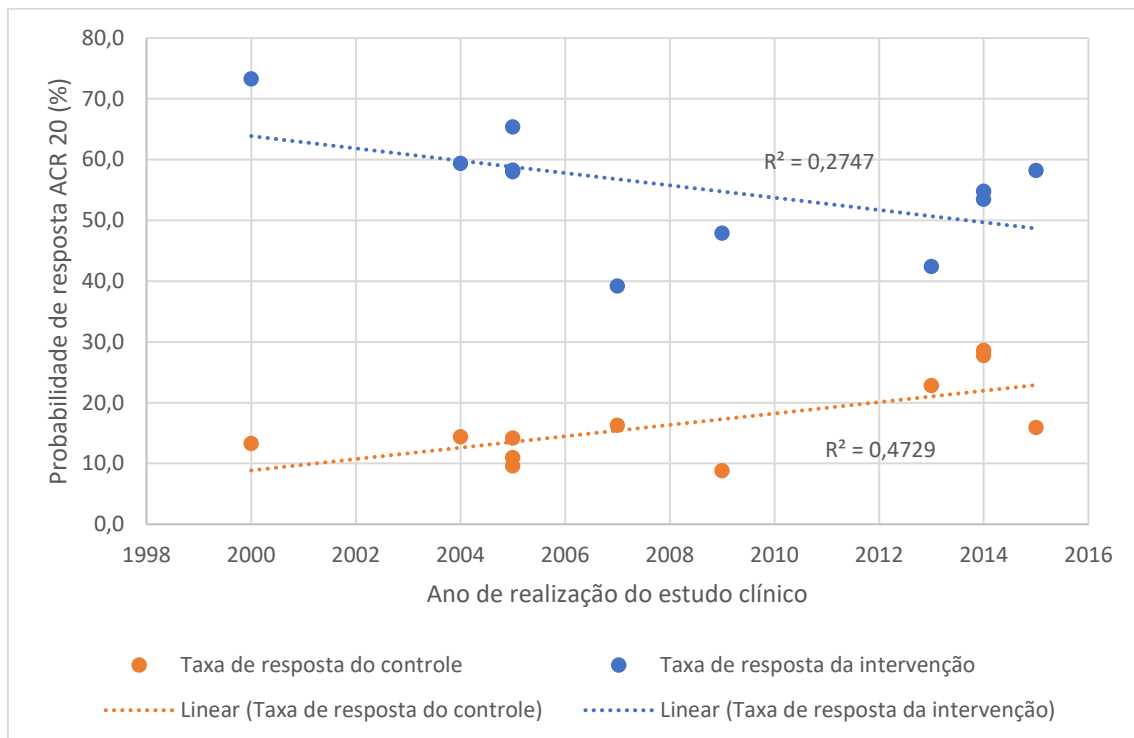


Figura 2. Efeito “placebo-creep” observado em estudos de artrite psoriásica

4. Evidências Científicas



4.1. Revisão sistemática

4.1.1. Objetivo

O objetivo desta revisão sistemática foi identificar, através de uma busca ampla nas principais bases de dados, evidências para responder à pergunta clínica descrita acima.

4.1.2. Metodologia

4.1.2.1. Fontes de dados

As bases de dados eletrônicas em saúde selecionadas para a revisão da literatura foram: MEDLINE (acessada via PubMed), Embase e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL).

4.1.2.2. Estratégias de busca

As buscas foram realizadas no dia 07 de outubro de 2020. A estratégia de busca considerou palavras indexadas (MeSH no PubMed e Cochrane CENTRAL e Emtree no EMBASE) e sinônimos para a população de interesse, intervenções e filtro para ensaios clínicos randomizados (ECR). Palavras relacionadas aos desfechos de interesse não foram consideradas para aumentar a sensibilidade da busca. O filtro para ECR utilizado no MEDLINE foi o do próprio PubMed, disponível na seção *Clinical Queries* e desenvolvido por pesquisadores da McMaster University. Já o filtro do Embase foi o sugerido e recomendado pela Colaboração Cochrane⁵⁰. A

Tabela 1 apresenta as estratégias de busca – separadas em partes –, o resultado da combinação, bem como o número de registros retornado em cada base de dados.

Tabela 1. Estratégias de buscas para as bases de dados eletrônicas – ECRs

Identificador	Estratégia	N
Pubmed		
#1 Paciente	“Arthritis, Psoriatic”[Mesh] OR “Arthritis, Psoriatic” OR “Psoriasis, Arthritic” OR “Arthritic Psoriasis” OR “Psoriatic Arthritis” OR “Psoriasis Arthropathica” OR “Psoriatic Arthropathy” OR “Arthropathies, Psoriatic” OR “Arthropathy, Psoriatic” OR “Psoriatic Arthropathies”	10.677
#2 Intervenção	“Certolizumab Pegol”[Mesh] OR “Certolizumab Pegol” OR “Cimzia” OR “CDP870” OR “CDP 870” OR “Certolizumab”	1.332
#3 Filtro para ECR	(clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]	5.564.218
#4 Termos para RS	systematic[sb] OR (systematic review) OR (meta-analysis),,,“systematic”[Filter] OR “systematic review”[Publication Type] OR “systematic reviews as topic”[MeSH Terms] OR “systematic review”[All Fields] OR “meta analysis”[Publication Type] OR “meta analysis as topic”[MeSH Terms] OR “meta analysis”[All Fields]”	300.127
#5 Busca	#1 AND #2 AND (#3 OR #4)	149
Embase		
#1 Paciente	'psoriatic arthritis'/exp OR 'arthritis psoriatica' OR 'arthritis, psoriasis' OR 'arthritis, psoriatic' OR 'arthropathic psoriasis' OR 'arthropathy, psoriatic' OR 'psoriasis arthropathica' OR 'psoriasis pustulosa arthropathica' OR 'psoriasis, arthritis' OR 'psoriatic arthritis' OR 'psoriatic arthropathy'	25.120
#2 Intervenção	'certolizumab pegol'/exp OR 'cdp 870' OR 'cdp870' OR 'certolizumab pegol' OR 'cimzia' OR “Certolizumab”	7.232
#3 Filtro para ECR	'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR	2.611.875

random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR
crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1
over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl*
NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1
blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR
allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

#4 Termos para RS	'meta analysis'/de OR 'systematic review'/de	356.805
#5 Busca	#1 AND #2 AND (#3 OR #4)	495
Cochrane CENTRAL		
#1 Paciente	(MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees) OR (“Arthritis, Psoriatic” OR “Psoriasis, Arthritic” OR “Arthritic Psoriasis” OR “Psoriatic Arthritis” OR “Psoriasis Arthropathica” OR “Psoriatic Arthropathy” OR “Arthropathies, Psoriatic” OR “Arthropathy, Psoriatic” OR “Psoriatic Arthropathies”)	1.260
#2 Intervenção	(MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees) OR (“Certolizumab Pegol” OR “Cimzia” OR “CDP870” OR “CDP 870”)	414
#3 Combinação Paciente e Intervenção	#1 AND #2	110
#4 Busca	#3 com filtro automático Trials ou Cochrane Reviews	105

Nota: N: Número de registros identificados para cada estratégia.

4.1.2.3. Seleção e avaliação dos estudos

Após realização das buscas, procederam-se a exclusão de duplicatas e primeira fase de seleção dos estudos através de leitura de títulos e resumos. Artigos completos selecionados na primeira fase, incluindo os potencialmente elegíveis e incertos, foram revisados por dois pesquisadores, que fizeram a avaliação definitiva de sua elegibilidade. Resumos de congressos foram avaliados caso a caso quanto à existência de dados relevantes não publicados em artigos completos. Discordâncias no processo de seleção foram resolvidas por consenso.

Os critérios de elegibilidade dos estudos para a pergunta clínica foram definidos pela estratégia PICOS:

- **Pacientes:** Indivíduos adultos com AP moderada a grave em primeira linha de tratamento biológico (MMCD-b);

- **Intervenção:** CZP;

- **Comparação:** Placebo ou outro imunobiológico;

- **Outcomes (desfechos):**

- Resposta ao tratamento segundo o critério do *American College of Rheumatology* de 20%, 50% e 70% (ACR20, ACR50 e ACR70, respectivamente);
- Resposta ao tratamento segundo o critério PsARC;
- Redução de 75% no *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI75);
- Atividade da doença pelo Disease Activity Score modificado, que utiliza o nível de proteína C reativa (DAS28-CRP).
- Dimensão física da qualidade de vida através do *Short Form-36 Physical Component Summary* (SF-36 PCS),
- Função física avaliada pelo *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI);
- Resolução de dactilite e mudança no *Leed Dactylitis Index* (LDI);
- Resolução de entesite e mudança no *Leed Enthesitis Index* (LEI);
- Taxa de eventos adversos (EA), com atenção especial para infecções;
- Incidência de doença de Crohn.

- **Study type (tipo de estudo):** ECR fase III e análises post-hoc de ECR fase III considerando os subgrupos de pacientes ou desfechos de interesse não descritos nas publicações principais identificadas.

Também foi realizada busca complementar de estudos observacionais, de mundo real (prospectivos e retrospectivos), publicados após o ano de 2018, já que a avaliação realizada anteriormente pela CONITEC já havia buscado estudos observacionais publicados anteriormente a esta data. A busca foi feita no portal PubMed. Como não há filtros consagrados para buscar esse tipo de estudo, foi realizado o seguinte:

- Na base gerada pela busca de ECRs e revisões sistemáticas, também foram procurados estudos de mundo real;
- Foi gerada uma base adicional, incluindo termos relativos ao certolizumabe e à AP, sem uso de filtro. Para excluir as duplicatas em relação à base de ECRs que já havia sido constituída, foi usado o operador NOT, para exclusão de tais artigos.

A estratégia de busca constituída segue conforme Tabela 2 abaixo:

Tabela 2. Estratégias de buscas para as bases de dados eletrônicas - estudos observacionais

Identificador	Estratégia	N
Pubmed		
#1 Paciente	“Arthritis, Psoriatic”[Mesh] OR “Arthritis, Psoriatic” OR “Psoriasis, Arthritic” OR “Arthritic Psoriasis” OR “Psoriatic Arthritis” OR “Psoriasis Arthropathica” OR “Psoriatic Arthropathy” OR “Arthropathies, Psoriatic” OR “Arthropathy, Psoriatic” OR “Psoriatic Arthropathies”	10.677
#2 Intervenção	“Certolizumab Pegol”[Mesh] OR “Certolizumab Pegol” OR “Cimzia” OR “CDP870” OR “CDP 870”	1.332
#3 Filtro para ECR	(clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]	5.564.218
#4 Termos para RS	systematic[sb] OR (systematic review) OR (meta-analysis),,,“systematic”[Filter] OR “systematic review”[Publication Type] OR “systematic reviews as topic”[MeSH Terms] OR “systematic review”[All Fields] OR “meta analysis”[Publication Type] OR “meta analysis as	300.127

	topic""[MeSH Terms] OR ""meta analysis""[All Fields]"	
#5 Busca anterior por ECRs e RSs	#1 AND #2 AND (#3 OR #4)	149
#6 Combinação Paciente e Intervenção	#1 AND #2	195
#7 Seleção de publicações após 2018	#1 AND #2,,from 2018/1/1 - 3000/12/12,	78
#8 Exclusão de estudos já constantes na base de ECRs	#7 NOT #5, from 2018/1/1 - 3000/12/12,	27

4.1.2.4. Avaliação da qualidade metodológica

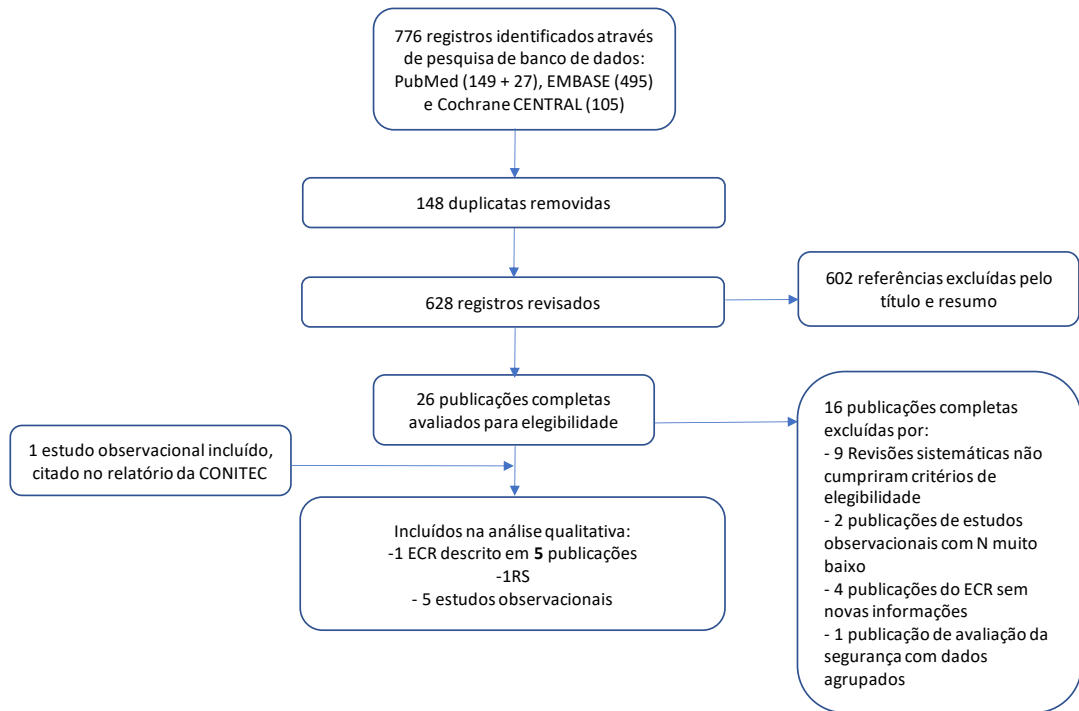
Todos os ECRs incluídos foram avaliados quanto à sua qualidade metodológica considerando os itens da ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés: geração de sequência aleatória, sigilo da lista de alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, dados incompletos de desfecho, relato seletivo de desfecho e outras fontes de vieses. O julgamento foi categorizado como risco de viés baixo, alto ou incerto⁵¹.

4.1.3. Resultados

4.1.3.1. Seleção dos estudos

Foi incluído através da busca principal um ECR para evidência de CZP⁵², descrito em 5 publicações⁵²⁻⁵⁵ (RAPID-PsA). As características gerais dos participantes do ECR incluído estão descritas na Tabela Suplementar 1. O processo completo de seleção dos estudos está descrito na Figura 3 a seguir.

Figura 3. Fluxograma do processo de seleção dos estudos



4.1.3.2. Descrição dos estudos para Certolizumabe Pegol

RAPID-PsA – Mease e col. (2014)

O estudo RAPID-PSA⁵² é um ECR fase III que teve como objetivo verificar a eficácia e segurança de CZP em pacientes com AP, sendo randomizados 409 sujeitos para CZP 200 mg a cada duas semanas (CZP 200 mg Q2W, n = 138), 400 mg a cada quatro semanas (CZP 400 mg Q4W, n = 135) ou placebo (n = 136). Digno de nota, ambos os grupos CZP eram expostos à mesma dose mensal, apenas distribuídas diferentemente ao longo do mês. O estudo incluiu pacientes com e sem exposição prévia a outros agentes anti-TNF, sendo randomizados 409 pacientes com AP com doença articular ativa, histórico de psoríase ou lesões psoriáticas cutâneas e falha prévia a pelo menos um MMCD. Sujeitos com uso prévio de imunobiológicos anti-TNF deveriam estar sem uso dos mesmos há pelo menos 3 meses, ou 28 dias no caso de etanercepte.

O desenho do estudo incluía uma fase placebo-controlada e duplo-cega até a semana 24, com cegamento de dose até 48 semanas, seguido de um estudo de extensão

aberto (*open-label extension study*) até 216 semanas. Sujeitos no grupo placebo que não apresentassem melhora de pelo menos 10% nas semanas 14 e 16 seriam re-randomizados para uso de CZP 200 mg Q2W ou 400 mg Q4W (de forma cegada quanto à dose) na semana 16. Pacientes que completassem 24 semanas recebendo placebo também eram randomizados novamente, ao final desse período, para uso de CZP 200 mg Q2W ou 400 mg Q4W de forma cegada. A publicação de Mease e col. (2014) apresenta os resultados para a fase duplo-cega do estudo⁵².

O desfecho principal foi o ACR20 (utilizando o HAQ-DI e níveis de proteína C-reativa – CRP) em 12 semanas. Desfechos secundários de interesse incluíram: ACR20, ACR50, ACR70 em 24 semanas; PASI90; mudança do HAQ-DI do *baseline* até 24 semanas; PASI75 em 24 semanas, incluindo pacientes com pelo menos 3% de BSA com lesões psoríacas cutâneas; e desfechos de segurança, incluindo EA. O estudo apresenta também análises de subgrupo pré-determinadas, incluindo uso prévio de anti-TNF.

Em 12 semanas, significativamente mais participantes dos grupos CZP 200 mg Q2W (58,0%) e CZP 400 mg Q4W (51,9%) alcançaram resposta ACR20 em comparação com placebo (24,3%, $p < 0,001$). A resposta de ACR20 em ambos os grupos CZP em comparação com placebo foi alcançada logo no início do tratamento (já havendo redução estatisticamente significativa na primeira semana, com 21% de respondedores na dose 200 mg Q2W e 23% na 400 mg Q4W) e perdurou por todo o período duplo-cego, conforme pode ser visualizado na Figura 4, a seguir. Em 24 semanas, as taxas de resposta ACR20 foram de 63,8% para CZP 200 mg Q2W, 56,3% para CZP 400 mg Q4W e 23,5% no grupo placebo ($p < 0,001$ para ambas as doses de CZP versus placebo). As taxas de resposta ACR50 e ACR70 com o uso de CZP (grupos combinados) também foram significativamente maiores que com placebo desde a quarta semana até o final do seguimento duplo-cego, conforme pode ser observado na Figura 5.

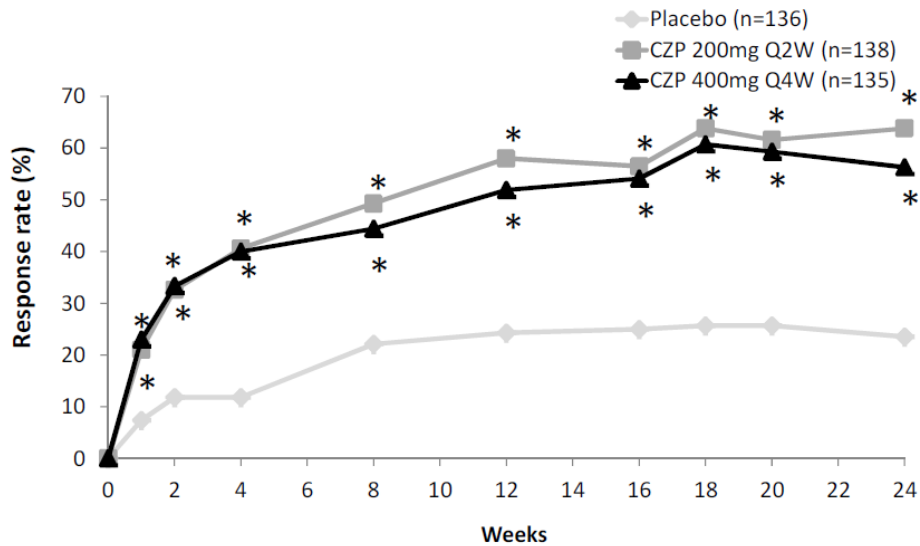


Figura 4. Taxas de resposta ACR20 ao longo do seguimento duplo-cego

Nota: Proporções de pacientes que atingiram resposta ACR de 20%. ACR: American College of Rheumatology. CZP: Certolizumabe pegol; Q2W: a cada duas semanas; Q4W: a cada quatro semanas. Resultados para análise por intenção de tratar. * $p < 0,001$ em comparação com placebo.

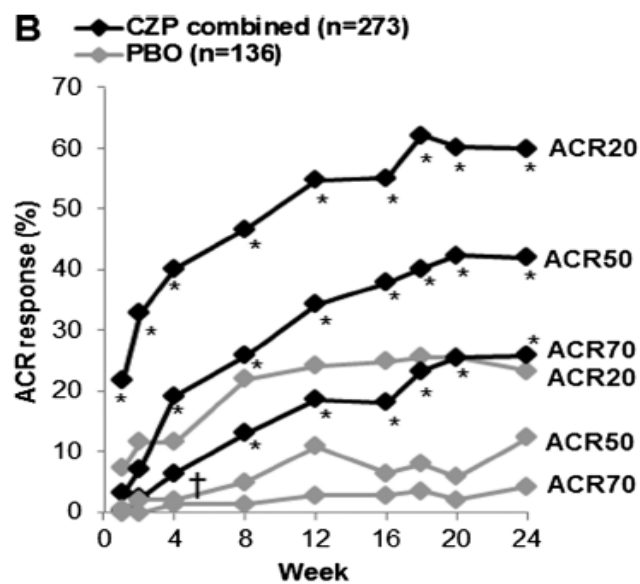


Figura 5. Taxas de resposta ACR20/50/70 para grupos CZP combinados e placebo ao longo do seguimento duplo-cego

Nota: Proporções de pacientes que atingiram resposta ACR de 20%, 50% e 70%. ACR: American College of Rheumatology. CZP: Certolizumabe pegol. Resultados para análise por intenção de tratar. * $p < 0,001$ versus placebo; † $p=0,005$ versus placebo.

O tratamento com CZP também resultou em melhora clínica e estatisticamente significativa quanto à mudança média no HAQ-DI em 24 semanas em comparação com placebo (CZP grupos combinados = -0,50, placebo = -0,19, $p < 0,001$), bem como nas taxas de resposta PsARC a partir da semana 1 (CZP 200 mg Q2W = 33,3%, $p < 0,001$ vs placebo; CZP 400 mg Q4W = 35,6%, $p < 0,001$ vs placebo; placebo = 14%) até a semana 24 (CZP 200 mg Q2W = 78,3%, $p < 0,001$ vs placebo; CZP 400 mg Q4W = 77,0%, $p < 0,001$ vs placebo; placebo = 33,1%). Em pacientes com lesões psoríacas cutâneas ($\geq 3\%$ de BSA) no início do estudo, um número significativamente maior de pacientes apresentaram resposta PASI75 nos grupos CZP em comparação com placebo nas semanas 12 (CZP 200 mg Q2W = 46,7%, CZP 400 mg Q4W = 47,4%, placebo = 14,0%, $p < 0,001$) e 24 (CZP 200 mg Q2W = 62,2%, CZP 400 mg Q4W = 60,5%, placebo = 15,1%, $p < 0,001$), conforme pode ser visto na Figura 6.

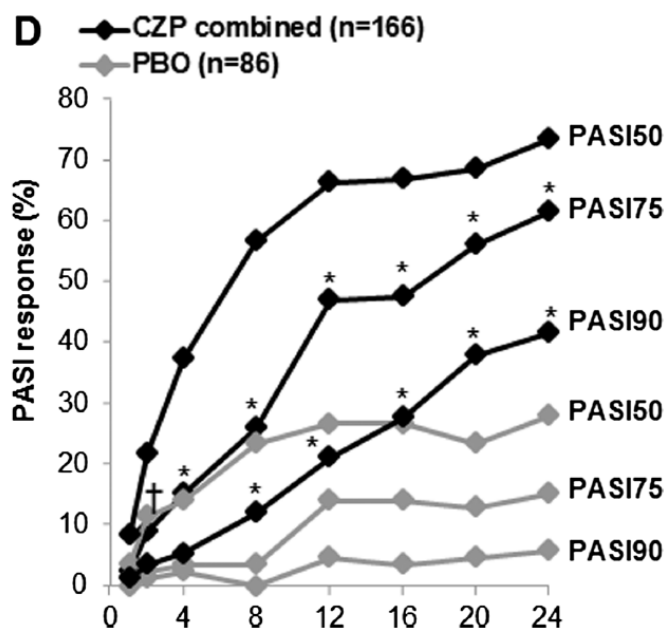


Figura 6. Taxas de resposta PASI 50/75/90 para grupos CZP combinados e placebo ao longo do seguimento duplo-cego

Digno de nota, na semana 24, taxas de PASI75 mais altas foram verificadas em pacientes com PASI basal igual ou maior do que 10, na comparação com pacientes com

escores abaixo de 10 (81,1% e 73,5% vs 14,3% comparados com 49,1% e 50,0% vs 15,5% com CZP 200 mg e CZP 400 mg Q4W vs placebo, respectivamente).

Em pacientes com entesite no início do estudo, a mudança no LEI a partir do *baseline* até 24 semanas foi significativamente maior nos grupos CZP em comparação com placebo (CZP 200 mg Q2W = -2,0, $p < 0,001$ e CZP 400 mg Q4W = -1,8, $p = 0,003$ vs placebo = -1,1). O mesmo foi verificado quanto à mudança a partir do *baseline* para o LDI em pacientes com dactilite (CZP 200 mg Q2W = -40,7, $p = 0,002$ e CZP 400 mg Q4W = -53,5, $p < 0,001$ vs placebo = -22,0).

As características dos pacientes foram balanceadas entre pacientes expostos previamente ou não a anti-TNFs. A melhora nas respostas ACR20, ACR50 e ACR70 foi significativamente maior com o uso de CZP (grupos combinados) em comparação com placebo em 24 semanas, independentemente da exposição prévia ou não a anti-TNFs, conforme pode ser observado na Figura 7.

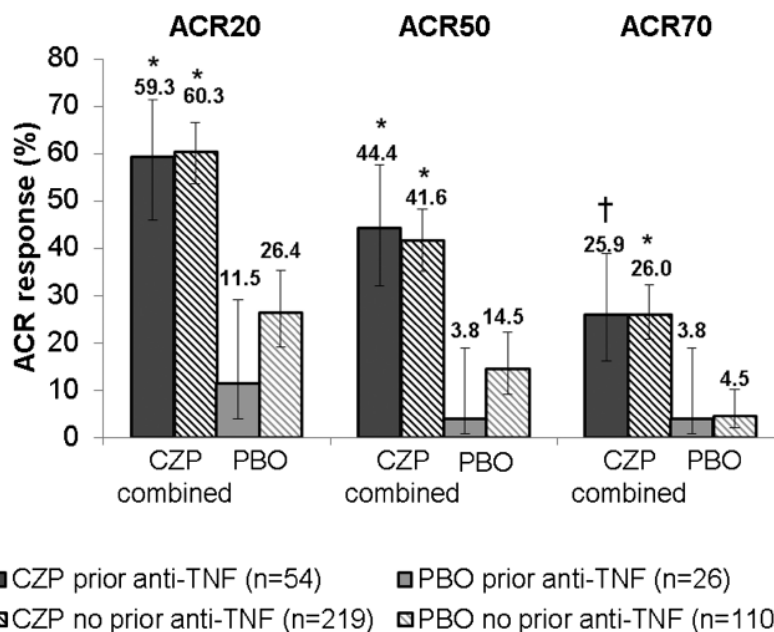


Figura 7. Taxa de resposta ACR de acordo com exposição prévia à anti-TNF

Nota: Proporções de pacientes que atingiram resposta ACR de 20%, 50% ou 70%. ACR: American College of Rheumatology. CZP: Certolizumabe pegol. Dados para população por análise por intenção de tratar. * $p < 0,001$ em comparação com placebo; † $p < 0,05$ em comparação com placebo.

Quanto à segurança, as taxas de EA (CZP 200 mg Q2W = 68,1%, CZP 400 mg Q4W = 71,1%, placebo = 67,6%), EA graves (CZP 200 mg Q2W = 5,1%, CZP 400 mg Q4W = 5,2%, placebo = 1,5%) e infecções (CZP 200 mg Q2W = 43,5%, CZP 400 mg Q4W = 43,5%, placebo = 38,2%) foram similares entre os grupos até a semana 24. Importante ressaltar que os resultados para EA foram apresentados para população por análise por intenção de tratamento, sem ajuste para exposição após cruzamento mandatório do grupo placebo na semana 16. Duas mortes ocorreram durante o período duplo-cego: um paciente por infarto agudo do miocárdio no grupo CZP 200 mg Q2W e um paciente no grupo CZP400 mg com morte súbita de causa não identificada. Ambas as mortes não foram consideradas relacionadas à medicação em estudo. Uma paciente foi diagnosticada com carcinoma de colo de útero, in situ, estágio 0, 8 dias após o tratamento com CZP. Não foram apresentados valores p de possíveis diferenças entre o CZP e placebo na publicação.

As infecções mais comuns foram infecções do trato respiratório superior, ocorrendo em 27,5% dos pacientes randomizados para o grupo CZP 200 mg Q2W, 28,1% para CZP 400 mg Q4W e 15,4% para placebo. Digno de nota, apenas 8,7% do grupo CZP 200 mg Q2W, 9,6% do grupo CZP 400 mg Q4W e 5,1% do grupo placebo apresentaram infecções do trato respiratório superior necessitando tratamento de emergência. Entre eventos adversos não infecciosos, os EA com necessidade de tratamento de emergência mais frequentes foram diarreia (CZP 200 mg Q2W = 18,8%, CZP 400 mg Q4W = 13,3%, placebo = 14,0%) e cefaleia (CZP 200 mg Q2W = 4,3%, CZP 400 mg Q4W = 3,7%, placebo = 1,5%). Não houve casos de tuberculose, insuficiência cardíaca congestiva, infecções oportunistas e nem reações graves no local da injeção.

RAPID-PsA – Gladman e col. (2015)

Gladman e col. (2015) publicaram uma análise para as primeiras 24 semanas do estudo considerando apenas os desfechos reportados pelos pacientes (PRO – do inglês *Patient Reported Outcomes*). Alguns destes não haviam sido descritos na publicação principal. Neste estudo, os autores conduziram as análises com o grupo de pacientes randomizados, com ajustes para as mudanças a partir do *baseline* através de análise de

covariância com tratamento, região e exposição prévia a anti-TNF. Não é reportado o método de imputação para dados faltantes. A mudança a partir do *baseline* até 24 semanas no HAQ-DI foi significativamente maior em ambos os grupos CZP em comparação com placebo (CZP 400 mg Q4W = $-0,43 \pm 0,54$, CZP 200 mg Q2W = $-0,52 \pm 0,66$, placebo = $-0,17 \pm 0,43$, $p < 0,001$).

A melhora no componente físico da qualidade de vida, avaliada pelo SF-36 PCS também foi significativamente maior nos grupos CZP em comparação com placebo (CZP 400 mg Q4W = $8,4 \pm 10,1$, CZP 200 mg Q2W = $7,6 \pm 8,1$, placebo = $2,1 \pm 7,2$, $p < 0,001$). Os autores também reportam a avaliação do SF-36 em cada domínio, apresentando melhoras em todos os domínios do instrumento na semana 24 nos pacientes que utilizaram CZP (doses combinadas), em comparação com placebo ($p < 0,001$), conforme pode ser observado na Figura 8, a seguir.

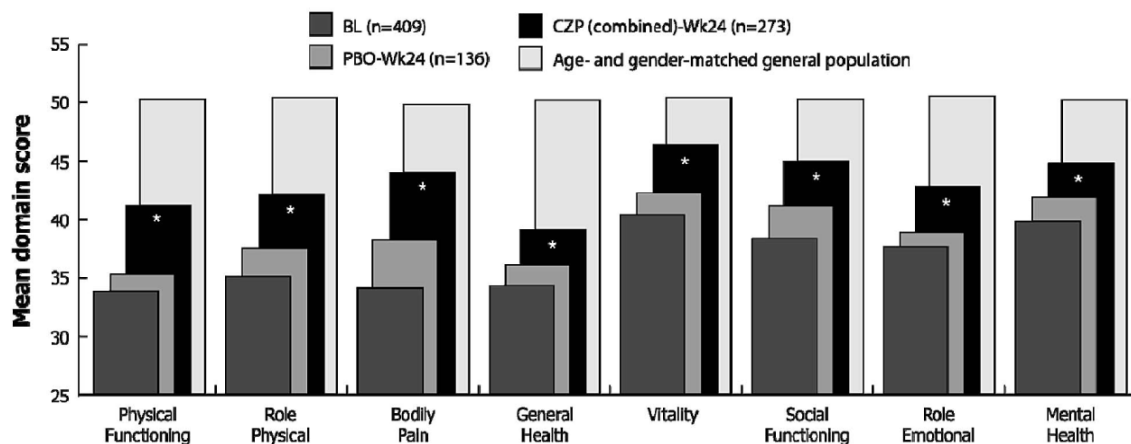


Figura 8. Mudança a partir do *baseline* nos domínios do instrumento SF-36

Nota: SF-36: Short Form-36; BL: *baseline*; CZP: Certolizumabe Pegol; PBO: placebo. * $p < 0,001$ em comparação com placebo.

Os autores apresentam também as análises dos desfechos reportados pelos pacientes de acordo com exposição prévia a anti-TNF para a comparação entre CZP (doses combinadas) e placebo. O benefício de CZP quanto à melhora no HAQ-DI e SF-36 PCS foram independentes da exposição prévia a anti-TNF. A mudança no HAQ-DI em expostos dos grupos CZP foi de $-0,60$ em comparação com $-0,04$ do grupo placebo ($p < 0,001$), e em não-expostos foi de $-0,45$ e $-0,20$ para CZP e placebo, respectivamente

($p < 0,001$). Quanto ao SF-36 PCS, em expostos previamente, pacientes dos grupos CZP apresentaram um ganho médio de 8,4 pontos enquanto pacientes que receberam placebo apresentaram uma redução, de -1,2 pontos ($p < 0,001$). Em não-expostos, ambos apresentaram ganhos, mas foram significativamente maiores com o uso de CZP (CZP = 7,9 versus placebo = 2,9, $p < 0,001$).

RAPID-PsA – Mease e col. (2015)

Os resultados do estudo RAPID-PsA para o seguimento em 96 semanas foram publicados por Mease e col. (2015)⁵⁶. Após o período duplo-cego e placebo-controlado (24 semanas), sujeitos dos grupos CZP mantiveram as doses recebidas (com cegamento das doses), indivíduos do grupo placebo que haviam cruzado para o uso de CZP foram mantidos nas doses randomizadas no cruzamento (em 16 semanas de estudo), e os pacientes que permaneceram recebendo placebo durante todo o período duplo-cego foram re-randomizados na semana 24 para uma das doses de CZP. As doses foram mantidas de maneira cegada até 48 semanas.

Esta publicação inclui resultados para desfechos não reportados na publicação principal de 2014, incluindo avaliação da qualidade de vida (SF-36), DAS28-CRP, complementares à publicação original, além do seguimento dos desfechos reportados previamente. Os resultados de eficácia foram apresentados para o subgrupo de pacientes inicialmente randomizados para CZP, e em alguns casos, resultados de pacientes inicialmente randomizados para o grupo placebo e que passaram a receber CZP também foram apresentados. As análises para os grupos CZP foram por ITT, com imputação para dados faltantes e abandonos como não-responsivos ao tratamento, desfechos contínuos através do método *last observation carried forward* (LOCF).

Dos pacientes randomizados no início do estudo para CZP ($n=273$), 86,8% completaram até a semana 48 e 79,9% completaram até a semana 96. As melhoras rapidamente observadas na fase duplo-cega do estudo para os grupos CZP 200 mg Q2W e CZP 400 mg Q4W quanto à ACR20, ACR50 e ACR70 foram mantidas até as semanas 48 e 96, conforme pode ser observado na Figura 9 a seguir.

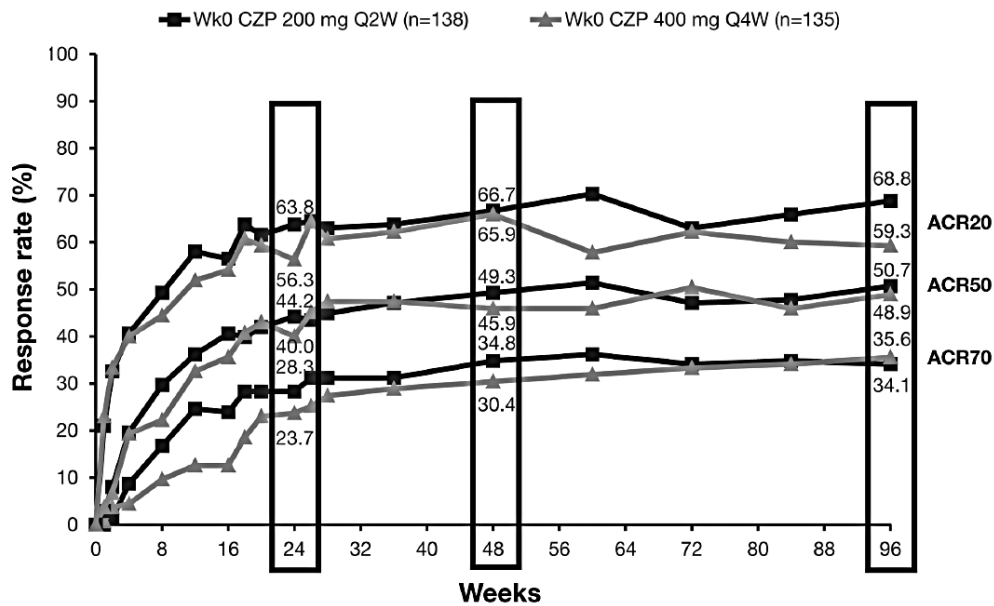


Figura 9. Taxas de resposta ACR em até 96 semanas para os grupos CZP.

Nota: Proporções de pacientes que atingiram resposta ACR de 20%, 50% ou 70%. ACR: American College of Rheumatology. CZP: Certolizumabe pegol; Q2W: a cada duas semanas; Q4W: a cada quatro semanas. Resultados para análise por intenção de tratar.

Pacientes originalmente randomizados para placebo e que passaram a receber CZP nas semanas 16 ou 24 também apresentaram melhora na taxa de resposta ACR20 após tratamento com CZP, sendo de 69,5% na semana 48 e 66,1% na semana 96 para pacientes que cruzaram em 16 semanas (n=59) e de 80,3% e 64,1% nas semanas 48 e 96, respectivamente, para pacientes que cruzaram na semana 24 (n=61).

As taxas de resposta ACR de acordo com exposição prévia a anti-TNF apontou resultados consistentes ao longo do tempo, sem diferença significativa entre os grupos previamente expostos e não-expostos a agentes anti-TNF, sendo, respectivamente, de 53,7% e 55,3% em 12 semanas, 59,3% e 60,3% em 24 semanas, 61,1% e 67,6% em 48 semanas e 63,0% e 64,4% em 96 semanas para ACR20. A resposta ACR50 foi de 53,7% e 55,3% em 12 semanas, 59,3% e 60,3% em 24 semanas, 61,1% e 67,6% em 48 semanas e 63,0% e 64,4% em 96 semanas para pacientes previamente expostos e pacientes não-expostos, respectivamente. Também foi consistente a resposta ACR70 em expostos e não-expostos à anti-TNF com taxas respectivas de 22,2% e 17,8% em 12 semanas, 25,9% e 26,0% em 24 semanas, 33,3% e 32,4% em 48 semanas e 33,3% e 35,2% em 96 semanas.

A taxa de resposta PASI75 em pacientes com BSA $\geq 3\%$ de lesões psoriásicas cutâneas também se manteve relativamente estável ao longo do seguimento, sendo de 66,7% e 61,8% na semana 48 e de 58,9% e 46,1% na semana 96 para os grupos CZP 200 mg Q2W e CZP 400 mg Q4W, respectivamente. A média da variação de LEI e LDI a partir do *baseline* em pacientes com entesite e dactilite, respectivamente, também se manteve estável ao longo do tempo com o uso de CZP (grupos combinados). A variação de LEI foi de $-1,8 \pm 1,8$ na semana 12, $-1,9 \pm 1,8$ na semana 24, $-2,0 \pm 1,8$ na semana 48 e $-2,0 \pm 1,9$ na semana 96. Quanto à LDI, a variação a partir do *baseline* foi de $-38,2 \pm 56,2$ na semana 12, $-47,3 \pm 55,3$ na semana 24, $-47,1 \pm 55,0$ na semana 48 e $-48,6 \pm 55,5$ na semana 96.

A média do HAQ-DI também se manteve relativamente estável ao longo do seguimento para os grupos CZP, passando de 0,86 e 0,81 ao final da fase duplo-cega, para 0,80 e 0,77 em 48 semanas para os grupos CZP 200 mg Q2W e CZP 400 mg Q4W, respectivamente, e 0,79 em ambos os grupos em 96 semanas. A melhora a partir do *baseline* no HAQ-DI (para grupos CZP combinados) obtida no período duplo-cego, de $-0,4 \pm 0,52$ na 12ª semana e $-0,5 \pm 0,60$ na 24ª semana, foi mantida ao longo do seguimento, com uma diferença de $-0,5 \pm 0,61$, $-0,5 \pm 0,63$ nas avaliações na 48ª e 96ª semanas, respectivamente.

A variação no DAS28-CRP indica uma melhora na atividade da doença com o uso de CZP em todos os períodos analisados, sendo de $-1,6 \pm 1,2$ na semana 12, $-1,9 \pm 1,3$ na semana 24, $-2,1 \pm 1,3$ na semana 48 e $-2,2 \pm 1,4$ na semana 96. Este estudo apresenta também os resultados para avaliação do SF-36 PCS, não apresentados na publicação primária, que apresentou um aumento ao longo do tempo (em comparação com os valores do *baseline*) de $7,1 \pm 8,4$ em 12 semanas de seguimento, $8,0 \pm 9,1$ em 24 semanas, $8,5 \pm 9,2$ em 48 semanas, $9,0 \pm 10,0$ em 96 semanas.

Quanto à segurança, durante o seguimento de 96 semanas, 87,8% dos pacientes expostos à CZP apresentaram algum EA, a maioria de gravidade leve a moderada. Eventos adversos graves ocorreram em 17% dos pacientes. Infecções de órgãos e sistemas foram os EA mais comuns, ocorrendo em 60,6% dos pacientes expostos à CZP, sendo que infecções do trato respiratório superior ocorreram em 14,2% dos pacientes.

Apenas 4,1% dos participantes apresentaram infecções graves, incluindo pneumonia, HIV, erisipela e infecções do trato urinário. Quatro pacientes foram diagnosticados com câncer ao longo das 96 semanas, um no período duplo-cego (câncer cervical) e outros três durante o seguimento de longo prazo (dois casos de câncer de mama e um caso de linfoma). Seis pacientes morreram ao longo do seguimento de 96 semanas, incluindo os dois casos descritos no período duplo-cego⁵², uma morte por câncer de mama no seguimento até 48 semanas, e três mortes entre 48 e 96 semanas (um infarto agudo do miocárdio, um caso de sepse e um por linfoma). Ambos os eventos cardíacos foram considerados não-relacionados com a medicação. O perfil de segurança do CZP foi similar a relatos prévios desta medicação em artrite psoriásica, espondiloartrite axial e artrite reumatoide; não houve novos alertas de segurança reportados.

RAPID-PsA – Van der Heijde e col. (2018)

Os resultados para o seguimento completo do estudo RAPID-PsA foram publicados recentemente por Van der Heijde e col. (2018)⁵⁵. O estudo apresenta os resultados para ambos os grupos de CZP combinados, de acordo com análise por ITT, com imputação seguindo o mesmo modelo descrito para a publicação do seguimento em 96 semanas.

Ao final da fase de seguimento *open-label* (216 semanas, período o qual 67% dos participantes completaram), as taxas de resposta ACR20, ACR50 e ACR70 se mantiveram relativamente estáveis em comparação com as reportadas anteriormente, sendo de 54,6%, 43,2% e 34,8%, respectivamente. Também não foi verificada influência da exposição prévia à anti-TNF (ACR20 expostos = 51,9%, não-expostos = 55,3%; ACR50 expostos = 40,7%, não-expostos = 43,8%; ACR70 expostos = 29,6%, não-expostos = 36,1%), conforme pode ser observado na Figura 10 A, B e C, a seguir.

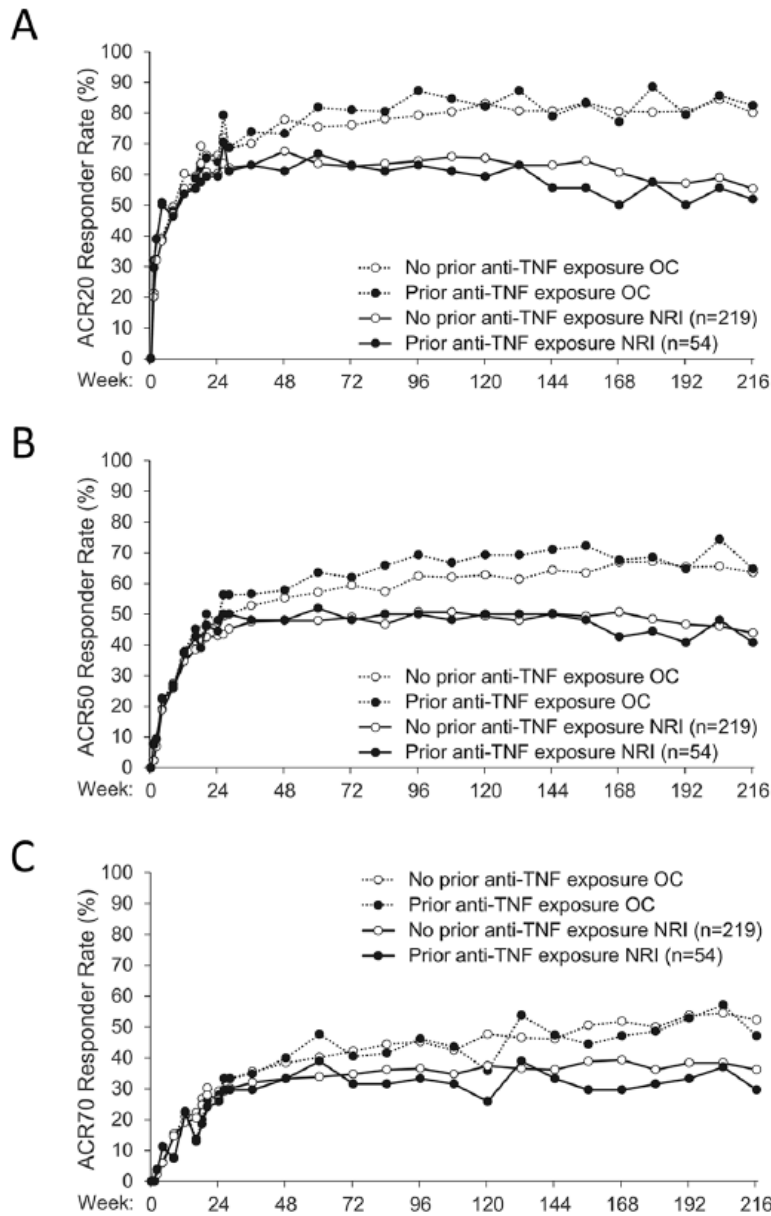


Figura 10. Taxas de resposta ACR ao longo do tempo de acordo com exposição prévia à anti-TNF e modelo de análise dos dados.

Nota: Linhas contínuas representam resultados para análise por intenção de tratar. ACR: American College of Rheumatology; NRI: non-responder imputation – imputação de não-responder para dados faltantes. OC: observed cases – apenas dados para casos observados. No painel A: ACR20, no painel B: ACR50, no painel C: ACR70.

Houve mínima progressão do dano articular durante os 4 anos de seguimento. Quase 60% dos pacientes que completaram 4 anos de tratamento com CZP alcançaram mínima atividade da doença (MDA), sendo que metade desses pacientes atingiram um resultado ainda melhor (atividade da doença muito baixa, VLDA), vide Figura 11. Digno

de nota, apenas o CZP possui dados de MDA mensurados em seu estudo pivotal, o que não ocorre nos demais anti-TNFs.

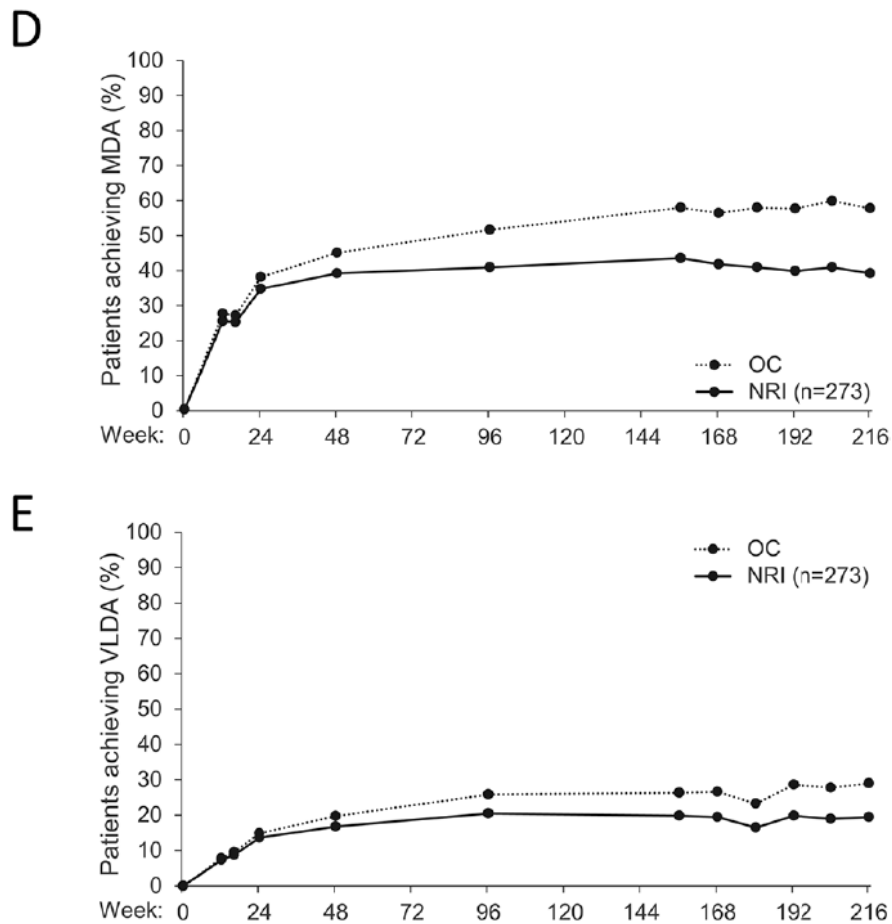


Figura 11. Proporção de pacientes que alcançaram atividade da doença mínima (painel D) e muito baixa (painel E). OC = casos observados, NRI = imputação de não respondedores.

O PASI75 também se manteve estável até o final do estudo, ocorrendo em 51,8% dos pacientes com $\geq 3\%$ de BSA com lesões psoriásicas cutâneas. As cifras ao final do estudo para PASI90 e PASI100 foram de 40,4% e 28,3%, respectivamente. A variação do PASI ao longo do tempo pode ser visto na Figura 12.

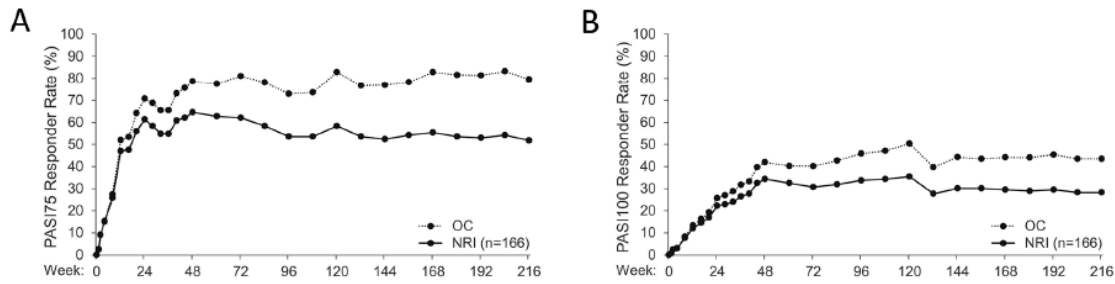


Figura 12. Taxa de resposta de PASI75 (painel A) e PASI100 (painel B) ao longo do tempo. A linha OC inclui apenas os casos observados, ao passo que a NRI imputa como não resposta os pacientes com dados faltantes.

A mudança a partir do *baseline* no escore LDI em pacientes com dactilite (n = 73) também se manteve estável até o final do seguimento do estudo, com uma diferença média de $-2,2 \pm 1,9$ na semana 216 (Figura 13). O mesmo ocorreu quanto ao escore LEI para pacientes com entesite no *baseline* (n = 172), com uma mudança de $-47,5 \pm 55,4$.

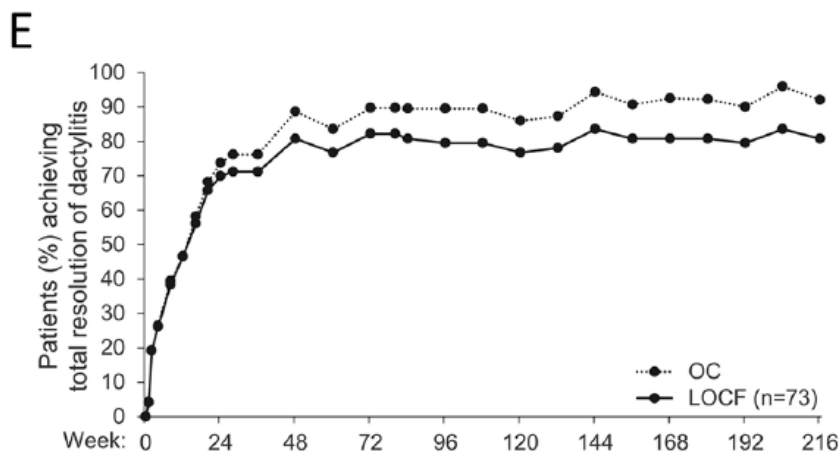


Figura 13. Resolução total de dactilite em pacientes recebendo CZP. OC = casos observados, LOCF = last observation carried forward (imputação de dados faltantes que “carrega” para frente o último dado observado).

Esta publicação apresenta a proporção de pacientes que alcançou resolução completa da dactilite ou entesite ao longo do seguimento do estudo. A resolução da dactilite foi alcançada em 69,9% dos pacientes em 24 semanas, 80,8% em 48 semanas, e manteve-se 80,8% em 216 semanas. A resolução da entesite foi alcançada em 64% dos pacientes em 24 semanas, 68% em 48 semanas, e 70,9% ao final das 216 semanas (Figura 14).

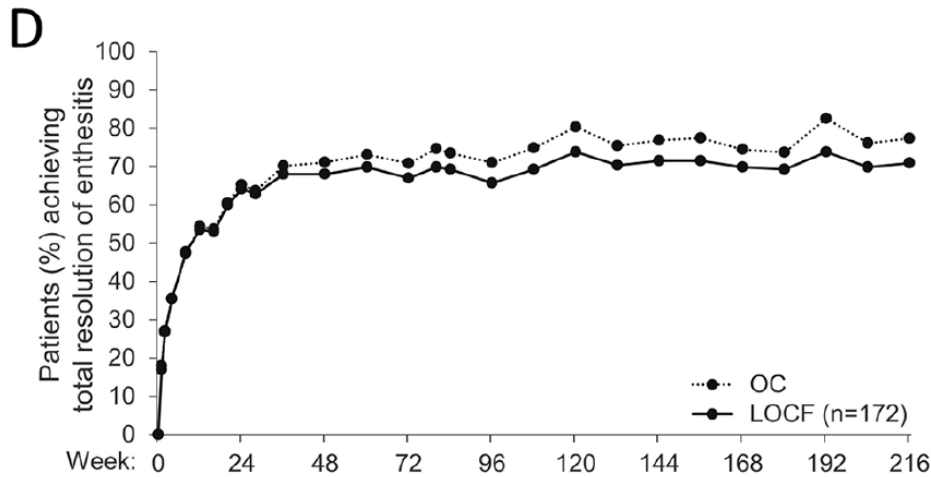


Figura 14. Resolução total de entesite em pacientes recebendo CZP. OC = casos observados, LOCF = last observation carried forward (imputação de dados faltantes que “carrega” para frente o último dado observado).

O percentual de resolução de psoríase ungueal foi de 36,5% na semana 24, 50,8% na semana 48 e 64,5% na semana 216, com imputação de não resposta para dados ausentes, vide Figura 15.

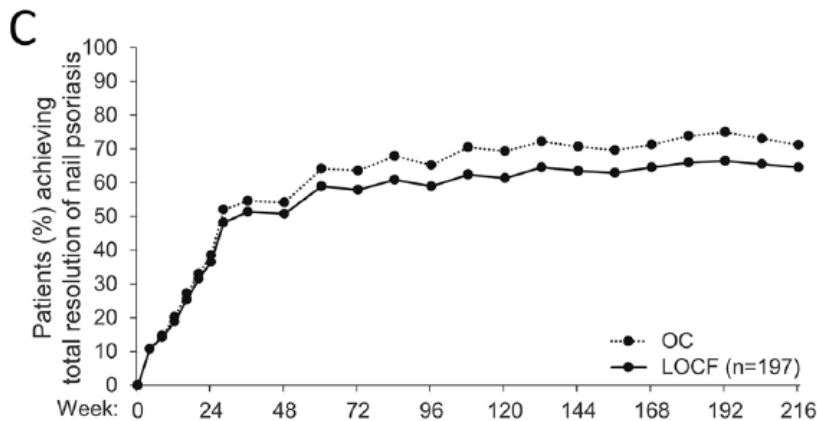


Figura 15. Resolução total de psoríase ungueal em pacientes recebendo CZP. OC = casos observados, LOCF = last observation carried forward (imputação de dados faltantes que “carrega” para frente o último dado observado).

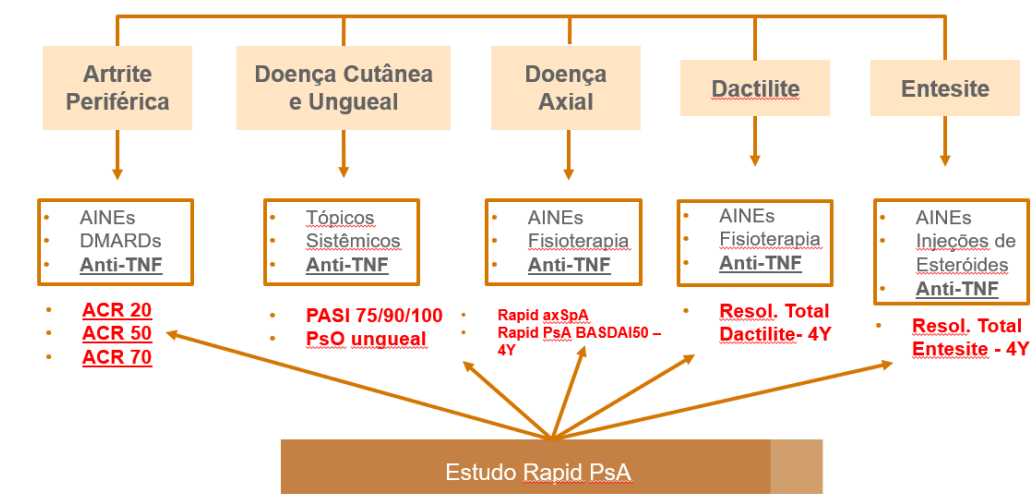
A diferença no HAQ-DI a partir do *baseline* também demonstra que a melhora na função física com CZP se manteve ao longo do seguimento, sendo de $-0,50 \pm 0,65$ ao final do estudo. A melhora do componente físico da avaliação de qualidade de vida (SF-36 PCS) também se manteve até o final do estudo, apresentando uma melhora de $8,8 \pm 10,2$ pontos na 216ª semana.

Além dos dados de eficácia clínica, outra fortaleza do estudo foi o acompanhamento do acometimento articular através do escore de Sharp modificado (modified total sharp score – mTSS). Ao logo de 216 semanas, houve em média uma alteração de 0,20 no mTSS, ou seja, mínima ou nula progressão radiográfica, corroborando ainda mais com a eficácia e sustentabilidade do tratamento com certolizumabe pegol em pacientes com artrite psoriásica.

Quanto à segurança, ao final do estudo, 93,4% dos participantes expostos à CZP (incluindo pacientes randomizados para placebo que tenham sido re-randomizados posteriormente, n= 393) apresentaram ao menos um EA. EA graves ocorreram em 25,4% dos participantes, sendo que os mais comuns foram infecções e infestações (5,9%) seguido por distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo (4,3%). Foram reportadas 6 mortes nas 216 semanas de seguimento, já descritas previamente para os resultados de seguimento em 96 semanas.

Vale a pena mencionar que o programa clínico de CZP em artrite psoriásica apresenta evidências de respostas clínicas significativas em todos os domínios da doença, conforme preconizado pelo GRAPPA⁴⁰:

Tratamento da Artrite Psoriásica (AP) – Diretrizes GRAPPA¹¹



RAPID-PsA – Walsh e col. (2018)

O objetivo desta publicação, relacionada ao estudo RAPID PsA, foi avaliar a eficácia de CZP em pacientes com artrite psoriásica com ou sem o uso concomitante de MMCD no

baseline, durante 4 anos. Como desfechos foram medidos ACR20, DAS-28, PASI75, LDI, LEI e HAQ-DI.

Dos 273 pacientes randomizados para o grupo CZP, 199 (72,9%) utilizavam outros MMCD e 74 (27,1%) não utilizavam outro MMCD, sendo que 141/199 (70,9%) dos pacientes MMCD+ e 42/74 (56,8%) dos pacientes MMCD- chegaram à semana 216 (4 anos). Os medicamentos utilizados concomitantemente foram metotrexato (n=174, 63,7%), leflunomida (n=12, 4,4%), sulfassalazina (n=12, 4,4%) e hidroxicloroquina (n=1, 0,4%). As características demográficas eram iguais entre os grupos, porém no grupo MMCD- mais pacientes tinham psoríase com BSA>3% no baseline.

Dentre os pacientes que chegaram à semana 216, 79,1% dos MMCD+ e 83,3% dos MMCD- atingiram resposta no parâmetro ACR20. A redução da atividade da doença em relação ao baseline, atingida na semana 24 e medida através do DAS28 (- 2,07 [DP 1,28] no grupo MMCD+ e - 1,98 [DP 1,25] no grupo MMCD-), foi mantida até a semana 216 em ambos os grupos.

65,7% dos pacientes no grupo MMCD+ e 82,2% no grupo MMCD- atingiram o PASI75 na semana 24, observação que foi mantida até a semana 216 em ambos os grupos (Figura 16 A). Da mesma forma, a melhora nos parâmetros em LDI e LEI se mantiveram até a semana 216 em ambos os grupos (Figura 16 B e C). 51,6% dos pacientes no grupo MMCD+ e 59,4% dos MMCD- tiveram redução $\geq 0,35$ em relação ao baseline no HAQ-DI na semana 24, sendo que esta taxa aumentou para 58,7% e 69,0% na semana 216 nos grupos MMCD+ e MMCD-, respectivamente (Figura 16 D). Os eventos adversos foram similares entre os grupos.

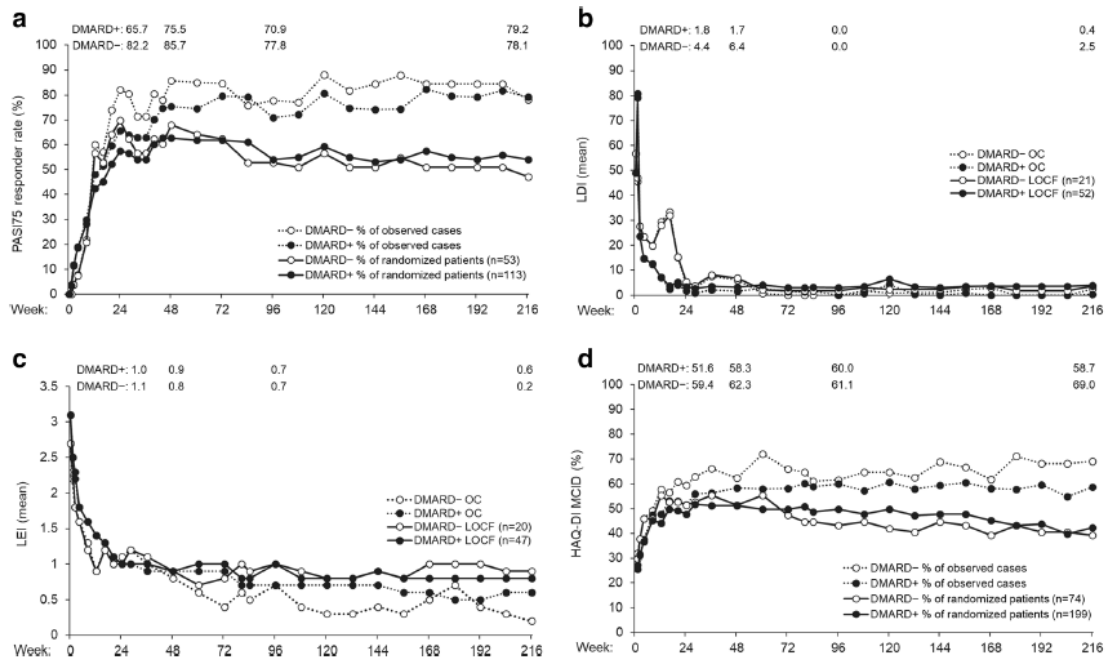


Figura 16. Evolução dos desfechos em pacientes MMCD+ ou MMCD- no baseline. A) PASI75; B) LDI; C) LEI; D) HAQ-DI

Embora para alguns resultados tenha-se percebido tendência de melhora nos pacientes em uso concomitante de MMCD, estes dados demonstram que os resultados foram alcançados em longo prazo, independente da utilização ou não de terapias concomitantes.

4.1.3.3. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão sistemática

A avaliação do risco de viés seguindo os critérios da Colaboração Cochrane está apresentada na Figura 17, a seguir. Foi verificado um baixo risco de viés para geração de sequência aleatória, alocação sigilosa e cegamento de participantes, investigadores e avaliadores de desfecho no estudo incluído. Também apresentou baixo risco de viés para relato seletivo de desfechos e não foram identificadas outras fontes de vieses neste estudo.

Rapid PsA	+	+	+	+	+	+	+
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

Figura 17. Avaliação do risco de viés do estudo incluído

4.2. *Metanálises de comparações indiretas para comparação entre certolizumabe pegol e outros anti-TNF disponíveis no SUS.*

Para abordar as comparações com demais agentes anti-TNF (ADA, IFX, ETA e GOL) foram selecionadas 10 revisões sistemáticas para avaliação do texto completo, porém somente a publicação de Corbett e col.⁴⁹ havia realizado o ajuste para a taxa de resposta do placebo. Esta publicação realizou comparações indiretas incluindo as terapias disponíveis no SUS para o tratamento de AP, descrita a seguir.

4.2.1. Avaliação de tecnologia em saúde do NICE – Corbett e col. (2017)

O estudo publicado por Corbett e col. (2017)⁴⁹ foi conduzido para avaliar, especificamente, as possíveis incorporações de CZP e SEC no sistema de saúde inglês. Na Inglaterra, até o momento do trabalho em questão, o tratamento de primeira linha deveria ser um dentre os seguintes tratamentos: ADA, IFX, GOL e ETA. UST estava aprovado para pacientes refratários, e APR não havia sido incorporado. O documento original apresentava primeiro a metodologia e resultados da revisão sistemática, e depois a metodologia e resultados da metanálises em rede. Optamos por manter a mesma ordem no presente relatório.

Foi realizada busca sistemática no MEDLINE, Embase, Cochrane Central, e diversas outras bases, por estudos que tivessem incluído ao menos um dos seguintes imunobiológicos no tratamento de AP: CZP, SEC, ADA, IFX, GOL, ETA, UST e APR. O desenho buscado era de ECRs, mas também foram incluídos estudos de extensão abertos pós-ECRs (OLES, do inglês *open label extension study*). Para eventos adversos, estudos com desenho observacional também foram incluídos. Para o estudo ser elegível, ele deveria obrigatoriamente reportar algum dos seguintes desfechos: ACR 20/50/70, PASI ou HAQ-DI. As buscas foram encerradas em abril de 2016. Porém, como também foram buscados resumos de congressos, é possível que algum trabalho publicado como texto na íntegra após essa data tenha sido incluído.

Sobre a extração de dados, importante ressaltar o seguinte procedimento: sempre foram extraídos os dados de análise por ITT para desfechos dicotômicos, onde, para o caso de existência de dados faltantes, foi assumido o pior desfecho (portanto, não

resposta). Por causa disso, podem haver mínimas diferenças entre os denominadores usados nos estudos originais e os estimados neste estudo (segundo os autores, o único estudo que efetivamente teve diferenças foi o ADEPT, de ADA). Para a avaliação da qualidade metodológica dos ECRs, foi usada uma versão modificada da ferramenta da Cochrane, incluindo uma análise de desequilíbrio de características na linha de base (*baseline imbalance*).

Foram localizados 19 ECRs (Figura 18), dos quais 17 eram comparações dos imunobiológicos contra placebo. A contagem de estudos por imunobiológico foi a seguinte: um estudo de CZP, três de SEC, um de GOL, dois de IFX, dois de ETA, três de ADA, dois de UST e três de APR. Além destes, apenas dois estudos compararam mais de um imunobiológico: um de SEC vs UST, e outro envolvendo IFX, ETA e ADA. O ECR FUTURE 1, de SEC, foi excluído por não ter usado dose dentro do que está previsto atualmente em bula. Os estudos FUTURE 3 e 5, ambos com testagem de SEC 150 mg e 300 mg em pacientes com AP, ainda não haviam sido concluídos, portanto não foram incluídos nesta metanálise. O estudo FUTURE 4, que estava em andamento naquele momento, apresenta atualmente uma publicação em anais de congresso⁵⁷. Vale salientar que este estudo não foi incluído em nossa revisão por investigar apenas SEC 150 mg com ou sem LD em comparação com placebo, não incluindo a dose de interesse da nossa comparação.

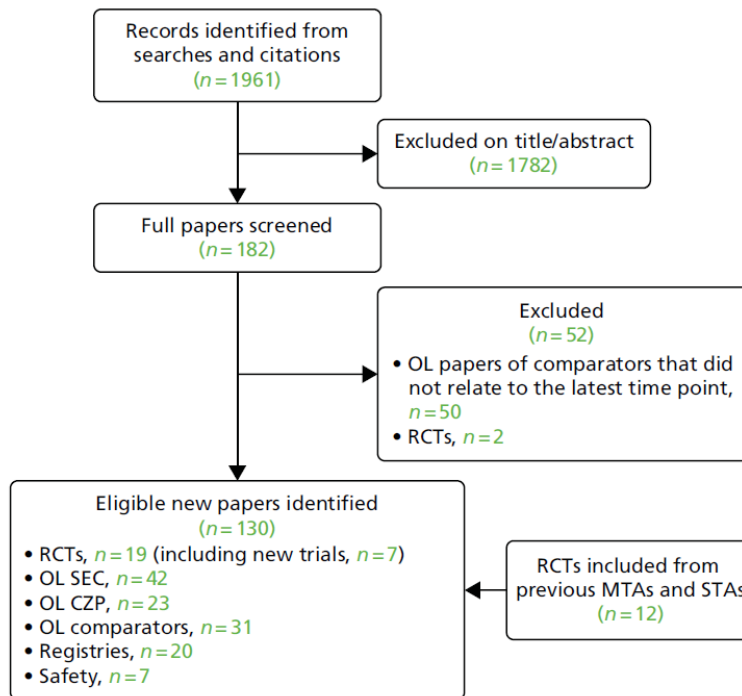


Figura 18. Fluxograma de seleção de estudos da revisão sistemática do NICE

Nesta seção do estudo do NICE, são apresentados os resultados de cada imunobiológico versus placebo, com todos eles mostrando desfechos superiores. O único estudo envolvendo vários imunobiológicos comparados diretamente (IFX, ADA e ETA) era pequeno, não permitindo nenhuma conclusão definitiva. Os estudos contra placebo tinham em geral boa qualidade metodológica.

Ainda na revisão sobre evidência clínica de CZP, são apresentados alguns dados de segurança. Em uma revisão sistemática da Cochrane que avaliou a incidência de eventos adversos de nove diferentes imunobiológicos em diversas doenças, foram incluídos dados de quase 60.000 pacientes, entre ensaios clínicos e estudos de extensão⁵⁸. Na comparação com o placebo, apenas IFX e CZP foram associados com maior incidência de eventos adversos de forma estatisticamente significativa. O CZP teve maior taxa de infecções graves, com um número necessário para dano (*number needed to harm - NNH*) de 12 (intervalo de credibilidade de 95% [ICr95%, equivalente bayesiano para IC95%] = 4 – 79), e de eventos adversos graves, com NNH de 18 (ICr95%: 9 - 162). Em outra revisão sistemática com metanálise encontrada pelos autores do NICE, porém apenas publicada

como resumo, o CZP teve maior incidência de eventos adversos graves do que GOL (OR = 2,02, IC95% = 1,26 – 3,25), ETA (OR = 1,70, IC95% = 1,15 – 2,51) e ADA (OR = 1,44, IC95% = 1,02 – 2,02).

Em termos de populações incluídas nos estudos dos imunobiológicos de maior interesse deste trabalho, os pacientes de ensaios clínicos de SEC tinham em média maior refratariedade ao tratamento do que pacientes do ensaio clínico de CZP: o percentual de pacientes utilizando imunobiológicos previamente era maior no SEC, e nos estudos de SEC era permitido a inclusão de pacientes com falha primária a imunobiológicos, o que não ocorria no estudo RAPID-PsA. Por este motivo, o NICE considerou inadequado, na análise de comparações indiretas apresentada a seguir, comparar os pacientes com uso prévio de imunobiológicos entre SEC e CZP, por considerar os pacientes de SEC com prognóstico pior (pela questão de inclusão de falha primária), o que deixaria a comparação desbalanceada.

A metanálise em rede foi feita utilizando-se metodologia bayesiana, frequentemente usada nesse tipo de comparação. O principal desafio no estudo foi a questão da comparabilidade dos ensaios clínicos dos vários imunobiológicos. Para uma comparação indireta robusta, é necessário que haja um comparador comum, que neste caso seria o placebo. Porém, foi observado que, ao longo dos anos, os novos estudos foram apresentando maiores taxas de resposta nos grupos placebo. Vários dados estão como “*classified information*” no documento do NICE; porém, é dito que a diferença entre as respostas no placebo era expressiva.

Foram avaliadas diversas variáveis prognósticas dos pacientes que pudessem explicar essa melhora ao longo do tempo, para que os modelos estatísticos pudessem ser ajustados por variáveis clínicas. Porém, não foi detectada alguma variável que conseguisse explicar tal fenômeno. Foram propostas algumas teorias, envolvendo a expectativa dos pacientes mudando ao longo do tempo (e, como os desfechos são de certa forma subjetivos, isto poderia ser uma influência), entretanto sem conclusões definitivas. De qualquer forma, os pesquisadores acharam que o fenômeno não poderia ser ignorado, e deveria haver ao menos alguma análise que tentasse corrigir os resultados para esta melhor resposta do placebo ao longo do tempo.

Além do modelo bruto (isto é, sem nenhum ajuste posterior dos dados), foram postulados outros 6 modelos, cada um com diferentes ajustes estatísticos. O modelo que foi considerado mais robusto foi o que ajustou pelo efeito de classe (anti-interleucina versus anti-TNF) e a questão da evolução do efeito do placebo ao longo do tempo – sendo feita então uma metanálise com meta-regressão, onde o ajuste da meta-regressão foi justamente pela variação da resposta do placebo ao longo dos anos. Nos resultados, o documento então apresentou os resultados tanto do modelo bruto como do modelo ajustado.

A rede de evidências, assim como nome dos ensaios clínicos de cada comparação direta, é apresentada na Figura 19. Muitos dos resultados apresentados pelo NICE são de taxas individuais em cada tratamento (ou seja, não os dados comparando os diversos tratamentos), e, em alguns momentos, dados em escalas de pouca possibilidade de interpretação, como a *probit* e *log odds*. Os resultados mais passíveis de interpretação são os *odds ratios* de cada tratamento versus placebo, no modelo bruto e modelo ajustado, para o desfecho de PsARC.

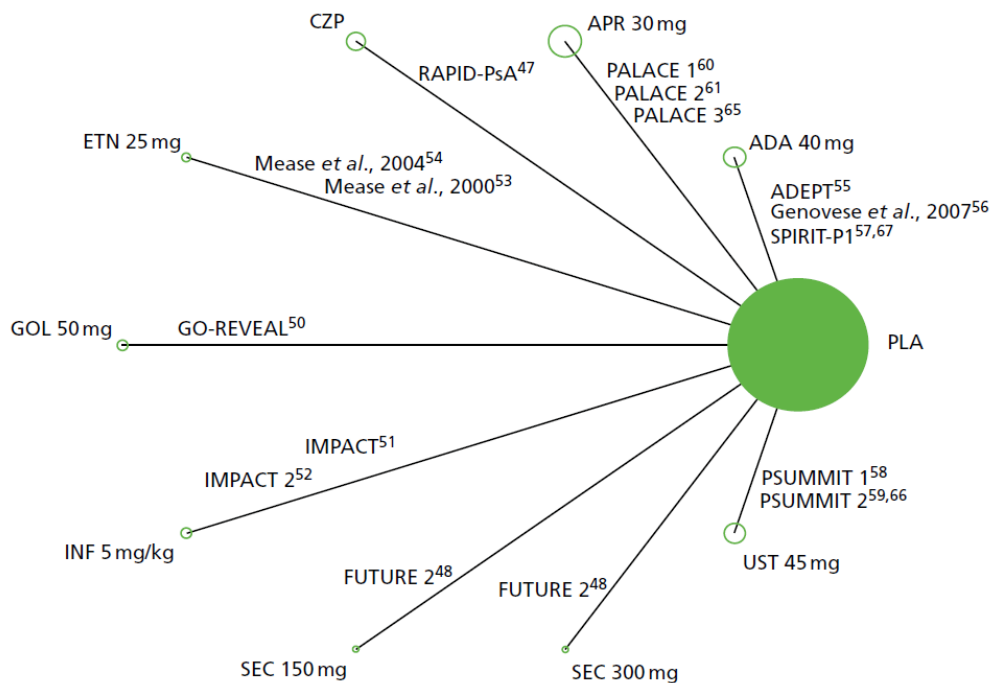


Figura 19. Rede de evidências na metanálise conduzida pelo NICE.

Os resultados para a população sem exposição prévia a agentes anti-TNF são reproduzidos na Tabela 3.

Tabela 3. Resultado da metanálise nos modelos bruto e ajustado, para o desfecho PsARC

Intervenção	Modelo bruto	Modelo ajustado
	OR (ICr95%) versus placebo	OR (ICr95%) versus placebo
CZP	2,99 (1,88 a 4,81)	5,56 (3,59 a 9,11)
SEC 300 mg	3,25 (1,56 a 6,89)	6,25 (3,15 a 13,31)
SEC 150 mg	3,24 (1,54 a 6,96)	6,18 (3,10 a 13,30)
GOL	10,37 (5,87 a 18,98)	5,54 (3,23 a 9,06)
ADA	4,06 (2,70 a 6,21)	3,33 (2,30 a 4,70)
IFX	9,93 (5,91 a 17,06)	6,52 (4,18 a 10,04)
ETA	7,71 (4,53 a 13,58)	6,50 (4,38 a 9,85)

Nota: ADA: Adalimumabe; CZP: Certolizumabe pegol; GOL: Golimumabe; ETA: Etanercepte; ICr95%: intervalo de credibilidade de 95% - equivalente bayesiano para o intervalo de confiança de 95%; IFX: Infliximabe; OR: Odds ratio; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria; SEC: Secuquinumabe.

Não são apresentados testes estatísticos formais comparando os tratamentos. Porém, como pode-se ver facilmente, os ICr95% do CZP não possuem nenhuma sobreposição com os ICr95% de GOL e IFX, e praticamente nenhuma sobreposição com ETA, sugerindo fortemente que, no modelo não ajustado (bruto), CZP seja pior. Porém, no modelo ajustado, existe uma grande sobreposição dos intervalos de confiança, o que sugere que o CZP não seja inferior aos demais tratamentos, e sim que teria uma eficácia bastante semelhante.

No modelo bruto, CZP também apresenta resultados inferiores aos anti-TNFs antigos para os desfechos de resposta ACR, bem como resposta PASI, com nenhum a mínimo cruzamento de seus ICr95%. Entretanto, com o modelo ajustado, há um cruzamento considerável entre os ICr95%, sugerindo que CZP seja não-inferior aos demais, para os desfechos ACR e PASI, conforme pode ser observado, respectivamente, na Tabela 4 **Erro! Autoreferência de indicador não válida.** e Tabela 5, a seguir. Importante ressaltar novamente que os resultados de SEC aqui apresentados são pouco úteis, uma vez que novos ensaios clínicos foram realizados posteriormente, conforme comentado acima.

Na discussão dos resultados, é repetido em diversos momentos que a eficácia comparativa do CZP frente aos seus comparadores é incerta. Esta incerteza advém das diferentes conclusões a que se chega, dependendo do modelo usado (bruto ou ajustado). Abaixo, transcrevemos os principais trechos onde isso é apresentado.

“The probabilities for CZP changed between the models. It appears to be less efficacious than all other treatments, except APR and ETN, in achieving PASI responses in the unadjusted model. However, in the adjusted model, CZP appears to be more efficacious than GOL, UST, APR and ETN, and similar to ADA.”

*“Similarly, for ACR responses, differences between treatments were **uncertain**, with wide CrIs that mostly overlapped with each other. The unadjusted results suggested that patients taking SEC or CZP had lower probabilities of a response than those for INF, ETN, GOL and ADA. After adjustment for placebo response, the probabilities of a response for both SEC and CZP increased; those for SEC were very similar to those for INF.”*

*“Across all outcomes, the NMA results for the biologic-naive subpopulation indicated that, although SEC and CZP were effective, their relative effectiveness compared with ETN, ADA, GOL and INF and with each other was **uncertain** (the rankings of treatment varied with outcome and analysis). However, both agents did seem consistently more effective than APR. The results indicate that SEC and INF are the most effective in terms of PASI response.”*

*“The NMA results for the biologic-naive subpopulations indicated that the effectiveness of SEC and CZP relative to other biologics and each other was **uncertain**.”*

Tabela 4. Resultado da metanálise nos modelos bruto e ajustado, para o desfecho ACR

Intervenção	Modelo bruto			Modelo ajustado		
	Proporção mediana (ICr95%)			Proporção mediana (ICr95%)		
	ACR20	ACR50	ACR70	ACR20	ACR50	ACR70
CZP	0,44 (0,34 a 0,55)	0,21 (0,14 a 0,30)	0,08 (0,04 a 0,13)	0,58 (0,49 a 0,69)	0,33 (0,24 a 0,43)	0,14 (0,09 a 0,22)
SEC 300 mg	0,49 (0,33 a 0,64)	0,24 (0,14 a 0,38)	0,09 (0,04 a 0,18)	0,61 (0,46 a 0,75)	0,35 (0,22 a 0,50)	0,16 (0,08 a 0,27)
SEC 150 mg	0,49 (0,34 a 0,65)	0,25 (0,14 a 0,39)	0,10 (0,04 a 0,19)	0,61 (0,46 a 0,75)	0,35 (0,22 a 0,51)	0,16 (0,08 a 0,27)
GOL	0,68 (0,55 a 0,80)	0,43 (0,30 a 0,57)	0,21 (0,12 a 0,33)	0,53 (0,40 a 0,66)	0,28 (0,18 a 0,40)	0,11 (0,06 a 0,19)
ADA	0,55 (0,47 a 0,62)	0,29 (0,23 a 0,36)	0,12 (0,09 a 0,17)	0,56 (0,50 a 0,63)	0,31 (0,26 a 0,37)	0,13 (0,10 a 0,17)
IFX	0,75 (0,65 a 0,76)	0,50 (0,39 a 0,62)	0,27 (0,18 a 0,38)	0,62 (0,51 a 0,72)	0,36 (0,26 a 0,47)	0,17 (0,10 a 0,24)
ETA	0,66 (0,55 a 0,76)	0,40 (0,29 a 0,52)	0,19 (0,12 a 0,29)	0,61 (0,51 a 0,69)	0,35 (0,27 a 0,43)	0,16 (0,11 a 0,21)

Nota: Resultados são proporção mediana de pacientes que atingiram de resposta com cada intervenção
 ACR: American College of Rheumatology; ADA: Adalimumabe; CZP: Certolizumabe pegol; GOL: Golimumabe; ETA: Etanercepte; ICr95%: intervalo de credibilidade de 95% - equivalente bayesiano para o intervalo de confiança de 95%; IFX: Infliximabe; SEC: Secuquinumabe.

Tabela 5. Resultado da metanálise nos modelos bruto e ajustado, para o desfecho PASI

Intervenção	Modelo bruto			Modelo ajustado		
	Proporção mediana (ICr95%)			Proporção mediana (ICr95%)		
	PASI50	PASI75	ACR90	PASI50	PASI75	ACR90
CZP	0,44 (0,31 a 0,59)	0,23 (0,14 a 0,36)	0,10 (0,05 a 0,18)	0,66 (0,50 a 0,82)	0,43 (0,29 a 0,63)	0,23 (0,13 a 0,41)
SEC 300 mg	0,82 (0,61 a 0,94)	0,63 (0,38 a 0,84)	0,41 (0,19 a 0,67)	0,80 (0,62 a 0,91)	0,60 (0,40 a 0,78)	0,38 (0,21 a 0,58)
SEC 150 mg	0,80 (0,59 a 0,93)	0,60 (0,36 a 0,82)	0,38 (0,18 a 0,63)	0,78 (0,60 a 0,90)	0,58 (0,38 a 0,75)	0,36 (0,19 a 0,54)
GOL	0,73 (0,58 a 0,86)	0,51 (0,35 a 0,68)	0,30 (0,17 a 0,47)	0,55 (0,36 a 0,70)	0,32 (0,17 a 0,48)	0,15 (0,07 a 0,27)
ADA	0,68 (0,55 a 0,78)	0,45 (0,32 a 0,58)	0,24 (0,15 a 0,36)	0,66 (0,54 a 0,76)	0,43 (0,32 a 0,55)	0,23 (0,15 a 0,33)
IFX	0,92 (0,84 a 0,96)	0,79 (0,67 a 0,88)	0,59 (0,44 a 0,73)	0,78 (0,39 a 0,73)	0,58 (0,39 a 0,73)	0,36 (0,20 a 0,52)
ETA	0,41 (0,15 a 0,72)	0,21 (0,05 a 0,50)	0,08 (0,01 a 0,29)	0,43 (0,20 a 0,69)	0,23 (0,08 a 0,47)	0,10 (0,02 a 0,26)

Nota: Resultados são proporção mediana de pacientes que atingiram de resposta com cada intervenção. ADA: Adalimumabe; CZP: Certolizumabe pegol; GOL: Golimumabe; ETA: Etanercepte; ICr95%: intervalo de credibilidade de 95% - equivalente bayesiano para o intervalo de confiança de 95%; IFX: Infliximabe; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SEC: Secuquinumabe.

4.2.2. Características dos estudos incluídos nas metanálises de comparações indiretas prévias para outros anti-TNF

Apresentamos na Tabela 6, a seguir, um resumo das características dos estudos incluídos nas revisões sistemáticas descritas acima para os anti-TNF disponíveis no SUS, além de CZP. Adicionalmente, apresentamos a avaliação do risco de viés destes estudos, na Tabela 7.

Tabela 6. Resumo dos estudos clínicos para outros anti-TNF disponíveis no SUS, incluídos em metanálises de comparações indiretas prévias

Estudo	Autor, ano	Desfechos	Localização	Desenho	Patrocínio	Intervenções randomizadas	Número de pacientes
ADEPT⁵⁹	Mease, 2005	ACR 20,	Europa, EUA	Estudo clínico randomizado duplo cego	Abbott Laboratories	ADA	n=151
		ACR50, ACR 70, PsARC, HAQ, DI e SF-36, entre outros				PBO	n=162
IMPACT⁶⁰	Antoni, 2005	ACR 20,	EUA,	Estudo clínico randomizado duplo cego	Centocor, Schering-Plough	IFX	n=52
		ACR50, ACR 70, PsARC e HAQ, entre outros	Canadá, Europa			PBO	n=52
IMPACT 2⁶¹	Antoni, 2005	ACR 20,	EUA, Canadá, Europa	Estudo clínico randomizado duplo cego fase 3	Centocor, Schering-Plough	IFX	n=100
		ACR50, ACR 70, PsARC e SF-36, entre outros				PBO	n=100
M02-570⁶²	Genovese, 2008	ACR 20 e PsARC	EUA, Canadá	Estudo clínico randomizado duplo cego fase 3	Abbott Laboratories	ADA	n=51
						PBO	n=51
NCT00317499⁶³	Mease, 2000	ACR 20,	EUA	Estudo clínico randomizado duplo cego	Immunex (Amgen)	ETA	n=101
		ACR 50, ACR 70 e PsARC, entre outros				PBO	n=104
University of Washington⁶⁴	Mease, 2004	ACR 20,	EUA	Estudo clínico randomizado duplo cego	Immunex	ETA	n=30
		ACR50, ACR 70, PsARC, HAQ, DI e SF-36, entre outros				PBO	n=30
GO-REVEAL⁶⁵	Kavanaugh, 2009	ACR 20,	América do Norte e Europa	Estudo clínico randomizado duplo cego fase 3	Centocor, Schering-Plough	GOL 50 mg	n=146
		ACR50, ACR 70, PsARC, HAQ, DI e SF-36, entre outros				GOL 100 mg	n=146
						PBO	n=113

RAPID-PsA⁵²	Mease,	ACR 20,	America do	Estudo	UCB	CZP 200 mg	n=138
	2014	ACR50, ACR	Norte,	clínico		Q2W	n=135
		70, PsARC e	América	randomizado		CZP 400 mg	n=136
		HAQ DI,	Latina,	duplo cego		Q4W	
	entre	Europa	fase 3			Placebo	
	outros						

Nota: ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETA: etanercepte; IFX: infliximabe; GOL: golimumabe.

Tabela 7. Riscos de viés dos estudos clínicos para outros anti-TNF disponíveis no SUS, incluídos em metanálises de comparações indiretas prévias

Estudo	MMCD biológico	Randomização	Alocação	Cegamento dos participantes	Cegamento do pesquisador	Dados incompletos	Relatos selecionados	Outras fontes de vieses
ADEPT⁵⁹	ADA	Incerto	Incerto	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Incerto	Baixo risco
IMPACT⁶⁰	IFX	Incerto	Baixo risco	Baixo risco	Incerto	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
IMPACT 2⁶¹	IFX	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Incerto	Baixo risco	Incerto	Baixo risco
M02-570 Study⁶²	ADA	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Incerto	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
NCT00317499⁶³	ETA	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Baixo risco	High risk	Baixo risco
University of Washington⁶⁴	ETA	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Incerto	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
GO-REVEAL⁶⁵	GOL	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Incerto	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco

Nota: ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETA: etanercepte; IFX: infliximabe; GOL: golimumabe.

4.3. Estudos observacionais

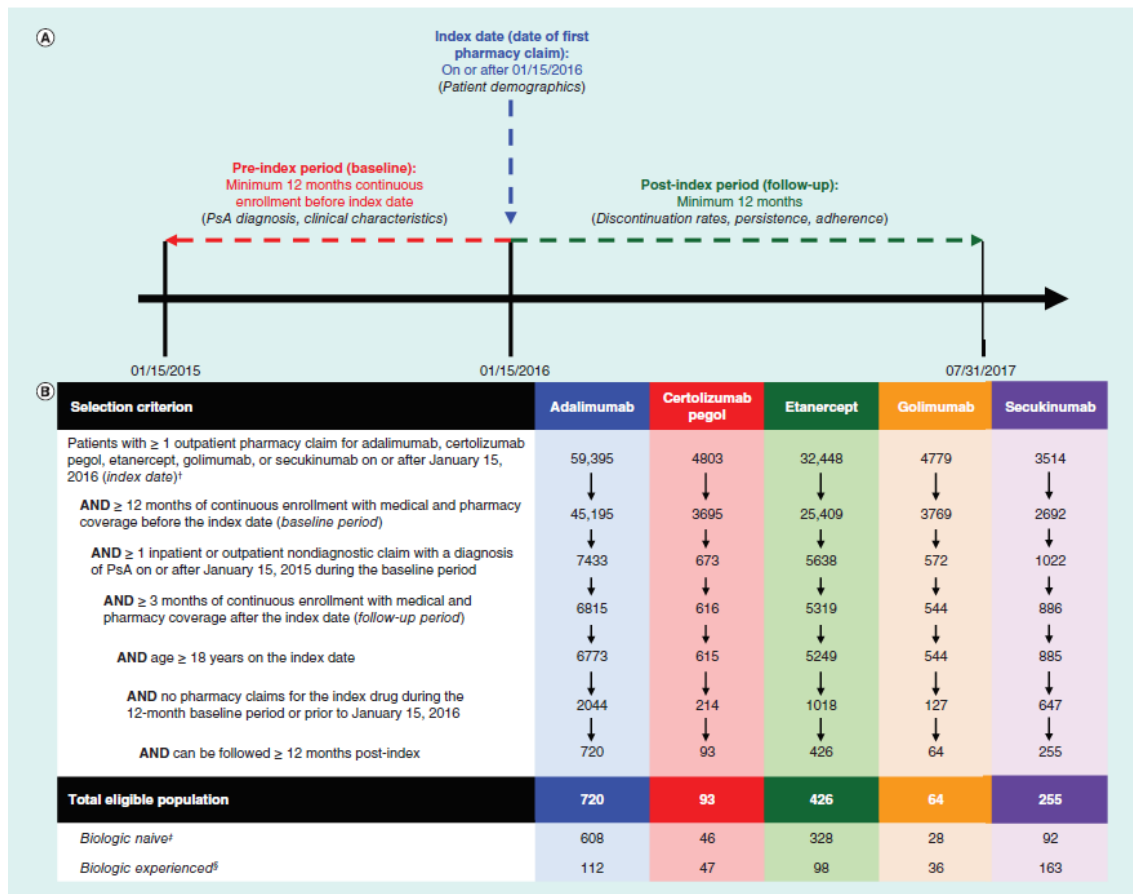
4.3.1. Oelke e col., 2019

Foi avaliada a persistência e adesão a medicamentos biológicos subcutâneos no tratamento da artrite psoriásica através de um estudo de coorte retrospectivo. Os dados de pacientes adultos norte-americanos, tratados no período entre 15 de janeiro de 2016 e 31 de julho de 2017, foram provenientes do seguro saúde (MarketScan® e Medicare). Os medicamentos avaliados foram adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e secuquinumabe, e os desfechos avaliados foram taxa de descontinuação, persistência e adesão durante 12 meses.

A taxa de descontinuação foi calculada caso o paciente não tivesse recebido o medicamento biológico em até 90 dias após a primeira aplicação. A persistência foi definida como o número de dias a partir da data da primeira dispensação até a descontinuação (≥ 90 dias) ou fim do acompanhamento. A adesão foi determinada pela proporção entre a soma do número de dias em que o paciente tinha o medicamento em mãos dividido pelo total de dias, no período de acompanhamento, sendo que resultado $\geq 0,80$ foi considerado como adesão ao medicamento.

Os pacientes que se enquadraram nos critérios de seleção, conforme dados dos 12 meses anteriores à data da aplicação do medicamento biológico, foram incluídos no estudo. Foram desenhadas duas coortes, a primeira para pacientes virgens de tratamento com MMCD e a segunda para pacientes que tiveram falhas anteriores com MMCD (Figura 20). Além da descrição primária dos resultados, com resultados da população geral, também foi conduzida análise secundária estratificada por grupo de coorte para determinar o impacto do tratamento anterior com medicamentos biológicos nos resultados do estudo.

Figura 20. Desenho do estudo (A) Esquema das fases do estudo; (B) Critérios de seleção de pacientes.



Dos 104.939 pacientes inicialmente localizados na base, 1.558 foram considerados elegíveis para o estudo, sendo 1.102 (70,7%) virgens de tratamento com MMCD e 456 (29,3%) com falhas anteriores com MMCD. Os pacientes foram divididos conforme medicamento utilizado (Figura 20): adalimumabe (n = 720 [46,2%]), etanercepte (n = 426 [27,3%]), certolizumabe pegol (n = 93 [6,0%]), golimumabe (n = 64 [4,1%]) e secuquinumabe (n = 255 [16,4%]). As características sociodemográficas e clínicas dos pacientes foram semelhantes entre os grupos de medicamento biológico utilizado. Porém, a proporção de pacientes entre os grupos da coorte (virgens de tratamento/experiência anterior com biológicos) foi diferente entre os medicamentos (Figura 20) - secuquinumabe possuía mais pacientes com uso prévio de imunobiológicos - 63,9% (n=163/255) quando comparado aos demais medicamentos: golimumab - 56,3%

(n=36/64), certolizumabe pegol - 50,5% (n=47/93), etanercept - 23,0% (n=98/426) e adalimumabe - 15,6%, (n=112/720).

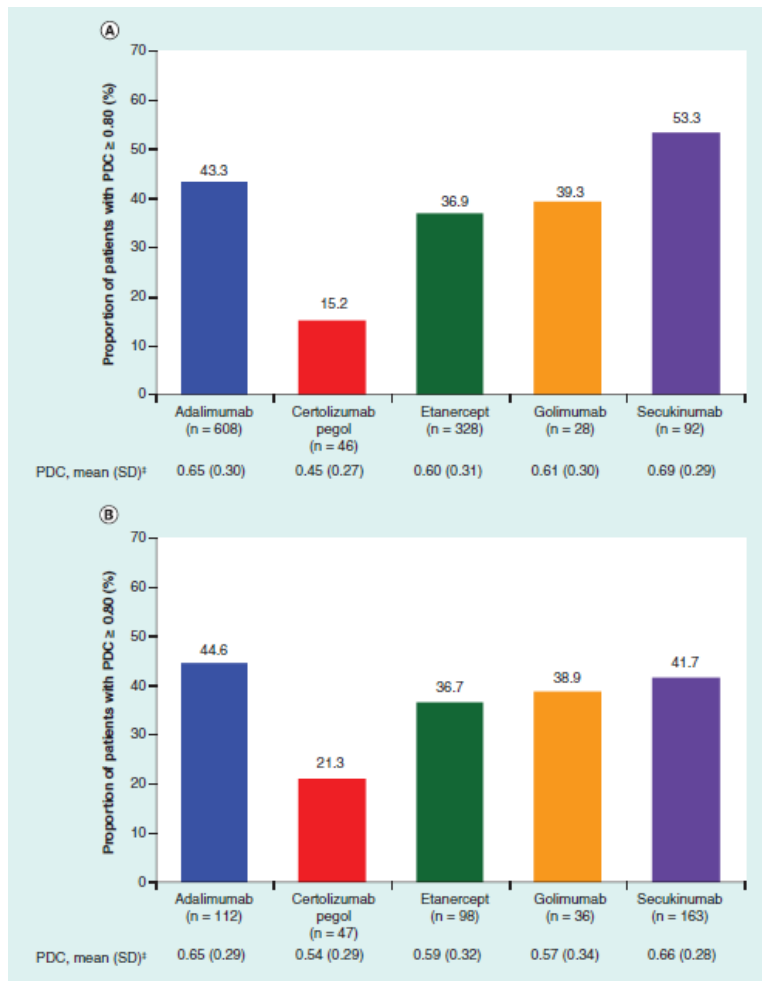
Ao todo 680 (43,8%) pacientes descontinuaram o tratamento durante o período de acompanhamento, sendo que as taxas de descontinuação por grupo de pacientes se manteve parecida – pacientes virgens de tratamento – 43,4% (478/1102) e pacientes que utilizaram medicamentos biológicos anteriormente – 44,3% (202/456).

No grupo virgem de tratamento com biológicos, o medicamento certolizumabe pegol teve uma taxa de descontinuação em 12 meses de seguimento de 54,3% (n=25/46). As taxas dos demais medicamentos foram: etanercepte 47,6%, (n=156/328), adalimumabe 42,1% (n=256/608), golimumabe 39,3% (n=11/28) e secuquinumabe 32,6% (n=30/92).

A persistência em pacientes virgens de tratamento variou em média 228,2 (DP 137,0) dias com certolizumabe pegol até 285,6 (DP 122,8) com secuquinumabe.

A proporção de adesão foi semelhante entre os grupos – 40,9% (n=451/1102) em pacientes virgens de tratamento e 39,0% (n=178/456) pacientes com falha anterior à MMCD-b, sendo que a proporção de adesão foi menor com certolizumabe nos dois grupos, quando comparado à outros medicamentos (Figura 21).

Figura 21. Taxa de adesão, por medicamento, durante 12 meses de follow-up. (A) virgens de tratamento e (B) experiência anterior com biológicos



Apesar dos resultados negativos em relação ao certolizumabe pegol, **deve-se considerar o fato dos grupos das coortes não estarem balanceados em relação à proporção de pacientes de cada coorte dentro dos medicamentos avaliados.** Considera-se que pacientes que já foram expostos à tratamento anterior com biológicos possuem doença mais agressiva que os demais, o que pode contribuir para uma maior permanência/aderência ao tratamento. Esta característica pode ter favorecido os resultados do medicamento secuquinumabe, que possuía maior proporção de pacientes expostos a tratamentos anteriores (63,9%). Os demais medicamentos (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe) são tradicionalmente utilizados como primeira linha de tratamento, situação a qual geralmente demonstra menor severidade da doença.

Uma limitação pontuada nos estudos observacionais é que não são coletados dados para avaliar e associar os possíveis motivos que levam à obtenção dos resultados de adesão/persistência ao tratamento. Os desfechos de efetividade avaliados neste estudo não foram associados com a eficácia ou com possíveis eventos adversos dos medicamentos em questão. Muitas vezes estes fatores resultam de razões adversas ao medicamento, como o comprometimento do paciente, bem como receber as instruções corretas de como aplicar o medicamento. Ainda, o próprio autor afirma ser possível que o motivo da descontinuação seja pelo fato dos pacientes se sentirem melhor com o tratamento. **Pacientes que tem sua doença controlada, tendem a descontinuar tratamento devido a uma decisão médica (*Drug Holiday*), conforme publicado por Coates e colaboradores em 2018⁶⁶.**

Soma-se ao fato de que, conforme já discutido em relatório da CONITEC anterior⁶⁷, a análise foi realizada com um número pequeno de pacientes norte-americanos, sendo que aproximadamente 50% destes eram concentrados no sul do país. Além disso, a maioria dos pacientes norte-americanos (90%) possuem seguro de saúde privado, ou seja, o processo contratual em que os seguros saúde são estruturados podem influenciar as decisões em saúde (possivelmente levando a decisões “não-médicas”, ou seja, não motivadas por critérios clínicos). O sistema tradicional de seguro-saúde, também denominado *fee-for-service*, se caracteriza como um sistema de reembolso por procedimento realizado, garantindo reembolso quase total dos gastos efetuados pelos indivíduos. Trata-se de um sistema de saúde não comparável ao SUS, ou a outros sistemas de saúde do mundo em que as decisões de saúde devem ser pensadas coletivamente. **Portanto, os resultados deste estudo não devem ser generalizados nem para todas as regiões dos Estados Unidos da América, tampouco para outros países com populações e políticas de saúde diferentes.**

4.3.2. Conesa e col., 2018

Estudo de vida real que avaliou a efetividade e segurança do certolizumabe pegol através de uma coorte multicêntrica de 262 pacientes com artrite psoríaca. As variáveis

de efetividade avaliadas foram: articulações doloridas, articulações edemaciadas e avaliação global da doença pelo paciente e DAS28 – PCR (Disease Activity Index). A variável de segurança foi a taxa de descontinuação.

Foram encontradas diferenças significativas ($p < 0,001$) de melhora dos escores dos desfechos de efetividade na última visita, quando comparada às características do baseline (Tabela 8). Dos pacientes que apresentavam entesite na visita basal, 73,2% tiveram resolução total do quadro (escore MACES – 0), e 82,5% dos pacientes que apresentaram dactilite na visita basal tiveram resolução total do quadro na última visita.

Tabela 8. Evolução das variáveis clínicas

Variável	Baseline (média ± DP)	Última observação (média ± DP)
DAS28-crp	4,6 ± 0,9 (n=210)	3,8 ± 1,0 (n=132)
TJC - Tender Joint Count	7,2 ± 5,1 (n=228)	4,0 ± 4,0 (n=188)
SJC - Swollen Joint Count	5,0 ± 3,7 (n=212)	2,8 ± 2,8 (n=137)

A taxa de persistência de certolizumabe pegol, calculada por análise de Kaplan Meier, foi de 78,2%, sendo que não foi encontrada diferença no resultado em relação ao número prévio de agentes biológicos utilizados.

Com relação ao desfecho de segurança, 12,6% abandonaram o tratamento devido a falta de eficácia, 5,3% devido a intolerância, e 3,8% por razões diversas.

4.3.3. Iannone e col. 2019

O objetivo do estudo foi avaliar a efetividade do certolizumabe pegol, através da medida da taxa de persistência, e identificar possíveis preditores de desfechos favoráveis do medicamento.

Foram incluídos 355 pacientes que possuíam registro na BIOPURE Database, do sul da Itália, diagnosticados com artrite reumatoide, espondiloartrite ou artrite psoriaca e que iniciaram tratamento com certolizumabe pegol entre janeiro de 2011 e dezembro de 2017. Destes pacientes, 94 foram diagnosticados com artrite psoriaca.

A taxa de persistência de certolizumabe em pacientes com artrite psoriáca foi de 62,8%, com média de 25,0 meses. Quando considerados somente pacientes virgens de tratamento, o resultado da taxa de persistência foi de 66,7%, com média de 21,5 meses.

Não foi encontrada diferença significativa na taxa de persistência entre as linhas de tratamento (Figura 22) – primeira linha 66,7%, segunda linha 60,0% e terceira ou linha ou posterior, 62,5%.

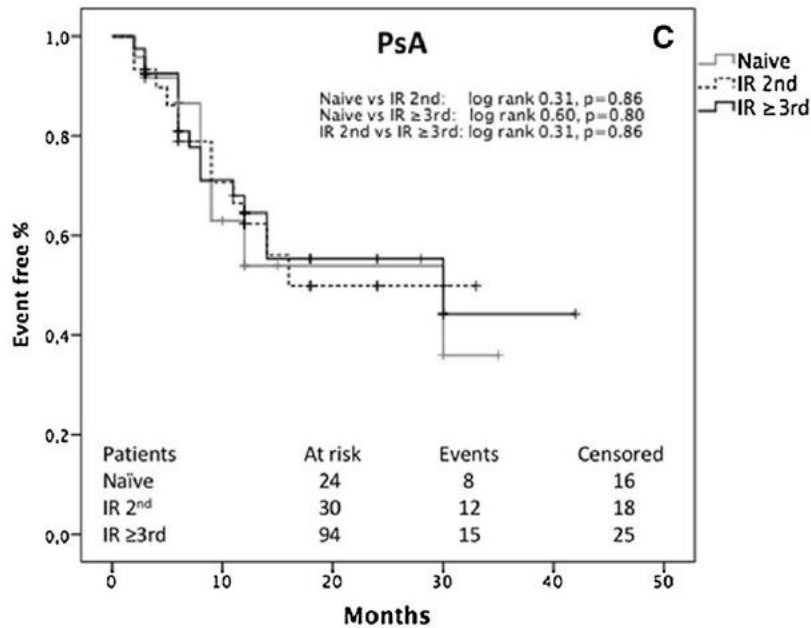


Figura 22. Taxa de persistência de certolizumabe em pacientes com artrite psoriáca entre as linhas de tratamento, por análise de Kaplan-Meier

Foram encontradas diferenças significativas nos resultados dos desfechos de efetividade tanto após 3 meses de tratamento quanto na última visita, com melhora dos escores quando comparado ao baseline (Tabela 9). Aos 3 meses, 38 dos 72 pacientes com artrite psoriáca (52,8%) atingiram o critério DAPSA para baixa atividade da doença.

Tabela 9. Resultados clínicos de pacientes com artrite psoríaca ao longo do tempo

Variável	Baseline (n= 94) media ±DP	3 meses (n=78) media ±DP	Última visita (n=87) media ±DP
DAS28-crp	3,9 ± 1,2	3,1 ± 1,1 (p=0,001)	3,0 ± 1,2 (p=0,001)
CDAI	17,0 ± 8	11,1 ± 7 (p=0,001)	10,7 ± 8 (p=0,001)
DAPSA	23,8 ± 11	15,7 ± 11 (p=0,001)	15,0 ± 12 (p=0,001)
PASI (n=62)	1,3 ± 22		0,7 ± 1,6 (p=0,04)
HAQ	1,24 ± 0,7	1,09 ± 0,5 (p=0,02)	0,94 ± 0,7 (p=0,001)

A regressão de Cox foi utilizada para encontrar preditores de descontinuação do medicamento e aumento da atividade da doença. Nos pacientes com artrite psoríaca, a não obtenção do critério DAPSA para baixa atividade da doença aos 3 meses de tratamento foi fortemente associado com a descontinuação do tratamento com certolizumabe (HR 3,62, p = 0,0002), enquanto não fumantes tiveram um risco diminuído de descontinuação do tratamento (HR 0,36, p = 0,03). A chance de atingir atividade mínima da doença foi significativamente maior em pacientes com artrite psoríaca virgens de tratamento (HR 7,94, p = 0,01), mas foi significativamente menor para aqueles pacientes que não alcançaram baixa atividade da doença/remissão aos 3 meses de tratamento (HR 0,07, p = 0,02) e para aqueles que possuem maior índice de massa corporal (HR 0,88, p = 0,04).

O autor conclui que pacientes virgens de tratamento e que obtêm melhor resposta aos 3 meses de uso do medicamento são os melhores preditores de uma melhor resposta clínica ao certolizumabe. Ainda, demonstra que as características basais podem influenciar na efetividade do tratamento.

4.3.4. Tymms e col.,2018

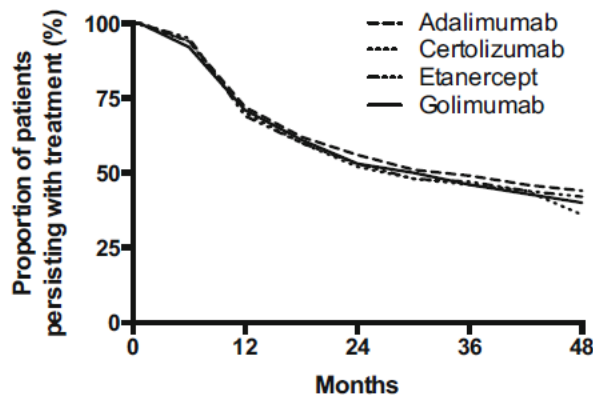
Descreve a persistência no tratamento de primeira linha com inibidores de TNF (adalimumabe, certolizumabe, etanercepte e golimumabe) em pacientes com doenças reumáticas inflamatórias – artrite reumatoide, artrite psoríaca e espondiloartrite,

através de um estudo de coorte retrospectivo. As análises foram realizadas somente com os pacientes agrupados e não por subgrupos por tipo de patologia, devido ao número insuficiente de pacientes por subgrupo. Os dados de pacientes que tiveram a primeira prescrição destes medicamentos entre o período de 1 de agosto de 2010 a 29 de fevereiro de 2016, com um mínimo de 6 meses de acompanhamento, foram obtidos na base de dados australiana OPAL (Optimising Patient outcome in Australian rheumatology).

A persistência foi definida como o tempo, em dias consecutivos, da iniciação do tratamento até sua descontinuação, e estimada através da estratificação dos tratamentos utilizando a análise de Kaplan Meier. A comparação entre a persistência entre os tratamentos foi realizada utilizando o teste de log-rank. A descontinuação foi definida se houvesse um período de 240 dias ou mais entre as prescrições, incluindo a falta de prescrição ou a troca de medicamento.

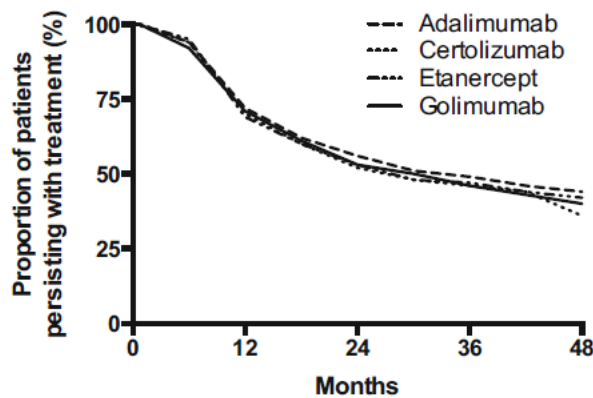
Dos 10.765 pacientes recrutados, dados de 3.749 pacientes foram extraídos, sendo adalimumabe $n = 1518$, certolizumabe $n = 298$; etanercepte $n = 1068$ e golimumabe $n = 865$. Dos pacientes que iniciaram tratamento com certolizumabe, somente 24 haviam sido diagnosticados com artrite psoriática; a maioria dos pacientes tinha artrite reumatoide (79%). Um maior número de mulheres teve prescrito o medicamento certolizumabe comparado a outros medicamentos ($p = 0,001$), provavelmente pela maior proporção de prescrição para pacientes com artrite reumatoide ($p < 0,001$) e pela maior segurança deste medicamento na gravidez.

Na população geral, não houve diferença significativa (



Months	0	12	24	36	48
Adalimumab	1475 (97.2%)	820 (54.0%)	417 (27.5%)	270 (17.8%)	153 (10.1%)
Certolizumab	288 (96.6%)	160 (53.7%)	84 (28.2%)	53 (17.8%)	30 (10.1%)
Etanercept	1034 (96.8%)	564 (52.8%)	294 (27.5%)	176 (16.5%)	94 (8.8%)
Golimumab	831 (96.1%)	464 (53.6%)	208 (24.0%)	132 (15.3%)	77 (8.9%)

Figura 23) na persistência entre os tratamentos - adalimumabe 33,6 meses (IC 95% 28,6–40,7), certolizumabe 24,8 meses (IC 95% 21,3–42,1), etanercepte 27,6 meses (IC 95% 23,4–36,5), golimumabe 30,3 meses (IC 95% 23,26–36,5, $p = 0,545$).



Months	0	12	24	36	48
Adalimumab	1475 (97.2%)	820 (54.0%)	417 (27.5%)	270 (17.8%)	153 (10.1%)
Certolizumab	288 (96.6%)	160 (53.7%)	84 (28.2%)	53 (17.8%)	30 (10.1%)
Etanercept	1034 (96.8%)	564 (52.8%)	294 (27.5%)	176 (16.5%)	94 (8.8%)
Golimumab	831 (96.1%)	464 (53.6%)	208 (24.0%)	132 (15.3%)	77 (8.9%)

Figura 23. Taxa de persistência na população geral do estudo

4.3.5. Dattola e col., 2020

Estudo retrospectivo envolvendo 11 centros na Itália, onde pacientes com psoríase e artrite psoriásica receberam certolizumabe subcutâneo por 52 semanas. Os pacientes incluídos não haviam obtido resposta ou foram contraindicados ao uso de pelo menos duas terapias sistêmicas convencionais anteriores para artrite psoriásica, sendo que a maioria havia utilizado metotrexato. Outros medicamentos utilizados anteriormente incluíam adalimumabe (45,1%), etanercepte (42,5%) e infliximabe (20,3%).

Os desfechos primários foram a mudança em relação ao baseline dos escores do PASI e *modified Nail Psoriasis Severity Index* (mNAPSI), e a proporção de pacientes que atingiu 75%, 90% e 100% de redução no escore do PASI. Além destes desfechos, também foram medidos o tender joint count (TJC), swollen joint count (SJC), painVAS (dor em escala análogo-visual) e qualidade de vida – através do dermatology life quality index (DLQI).

Foram avaliados 153 pacientes, sendo 78 homens e 75 mulheres, com média de idade de 55 anos. Certolizumabe reduziu a média do escore PASI, comparado ao baseline (8,73), nas semanas 12, 24 e 52, para 4,10, 2,35 e 1,22, respectivamente, o que representa uma redução de -4,45, -6,30 e -7,58, respectivamente ($p < 0,001$ para todos os resultados). Em relação aos pacientes com psoríase ungueal ($n=56$) houve diminuição significativa na média do escore mNAPSI em relação ao baseline ($14,64 \pm 20,86$) - redução de -5,59, -8,77 e -12,92, nas semanas 12, 24 e 52, respectivamente ($p < 0,001$ para todos os resultados).

A proporção dos pacientes que alcançaram as medidas PASI75, PASI90 e PASI100 ao longo do tempo estão representadas na

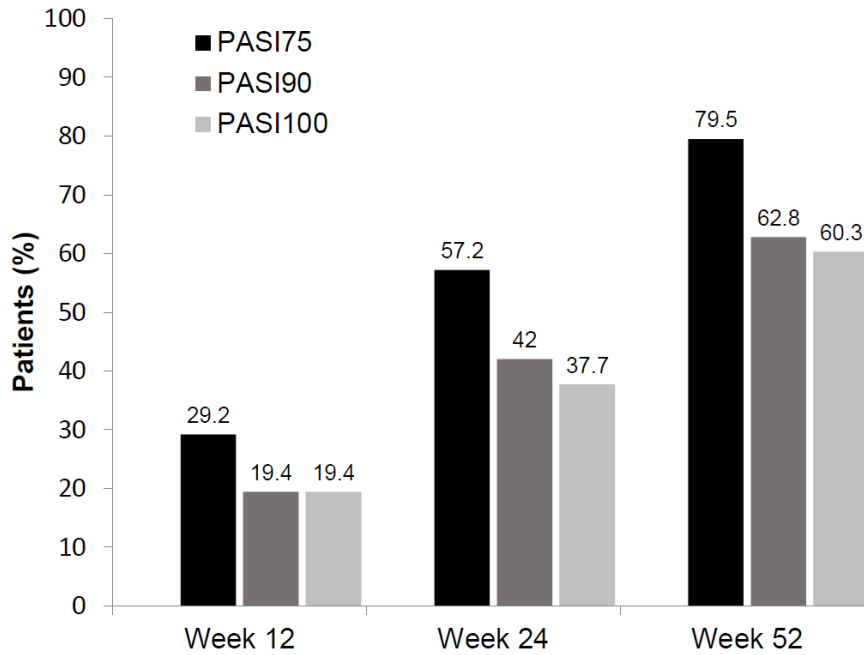


Figura 24. Nas semanas 24 e 52, 69,6% e 83,3% dos pacientes tinham o escore PASI ≤ 3 . Os resultados corroboram com os encontrados no estudo pivotal RAPID-PsA, onde um número significativamente maior de pacientes apresentaram resposta PASI75 nos grupos CZP em comparação com placebo nas semanas 12 (CZP 200 mg Q2W = 46,7%, CZP 400 mg Q4W = 47,4%, placebo = 14,0%, $p < 0,001$) e 24 (CZP 200 mg Q2W = 62,2%, CZP 400 mg Q4W = 60,5%, placebo = 15,1%, $p < 0,001$).

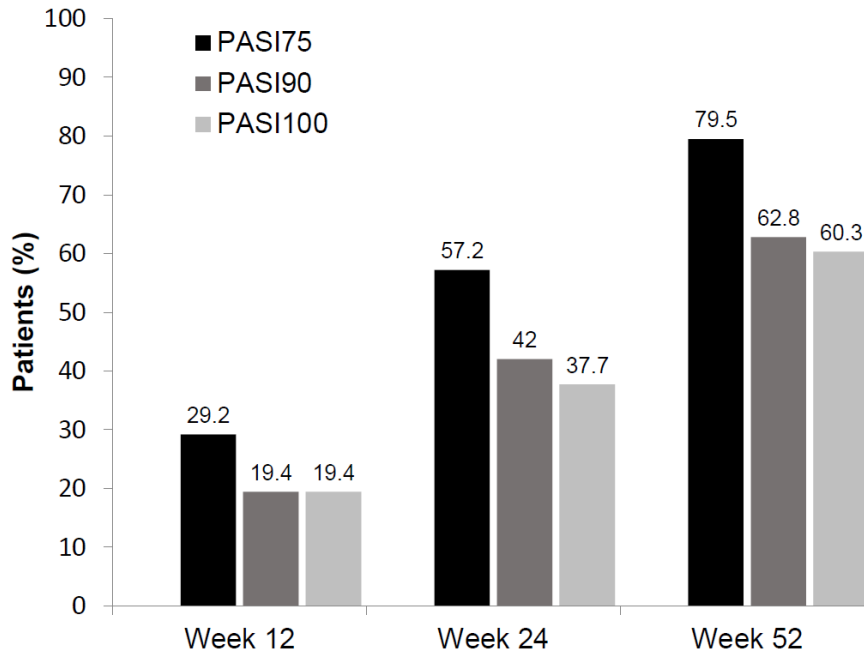


Figura 24. Pacientes que alcançaram as medidas PASI75, PASI90 e PASI100 ao longo do tempo

Em relação aos desfechos secundários, TJC, SJC, pain-VAS e qualidade de vida também melhoraram significativamente em relação ao baseline (Tabela 10). No estudo RAPID-PsA a qualidade de vida foi medida com o SF-36, e somente na semana 24 após o início do tratamento.

Tabela 10. Resultados clínicos de pacientes com artrite psoriásica ao longo do tempo

Variável	Baseline	12 semanas (diferença do baseline; valor p)	24 semanas (diferença do baseline; valor p)	52 semanas (diferença do baseline; valor p)
TJC	12,5 ± 12,7	6,56 ± 6,59 (-5,94 ± 5,66; P<0,001)	3,53 ± 4,97 (-9,40 ± 7,47; p<0,001)	2,86 ± 4,75 (-9,91 ± 7,91; p<0,001)
SJC	5,57 ± 4,26	2,25 ± 2,74 (-3,32 ± 3,50; p<0,001)	1,05 ± 2,05 (-4,52 ± 4,19; p<0,001)	0,94 ± 1,76 (-4,90 ± 4,05; p<0,001)
Pain-VAS	60,68 ± 26,51	32,30 ± 21,17	20,38 ± 17,78	21,31 ± 16,14

		(-28,39 ± 21,75; p<0,001)	(-43,07 ± 23,59; p<0,001)	(-49,37 ± 19,81; p<0,001)
		8,65 ± 4,51	5,76 ± 3,60	4,80 ± 3,60
DLQI	15,75 ± 5,44	(-7,02 ± 5,37; p<0,001)	(-10,18 ± 5,85; p<0,001)	(-10,82 ± 6,16; p<0,001)

4.4. Evidências complementares

4.4.1. Certolizumabe Pegol em doença de Crohn

Pelo próprio curso da doença, pacientes com AP tem chances reais de desenvolver doenças inflamatórias intestinais, principalmente doença de Crohn. Em um estudo retrospectivo com 387 pacientes com AP, 33,16% destes pacientes desenvolveram doença inflamatória intestinal. Além desta evidencia de eficácia de certolizumabe pegol em doença de Crohn, é importante salientar que a posologia de certolizumabe pegol é a mesma para tratar pacientes com AP e doença de Crohn (dose de indução e manutenção com 400mg a cada 4 semanas), o que leva a uma economia adicional uma vez que outros biológicos (como adalimumabe por exemplo) tem uma dosagem maior para a doença de Crohn⁶⁸.

Para verificar o efeito das terapias de interesse sobre manifestações da doença de Crohn (doença para qual o CZP já está incorporado no SUS) em pacientes com AP ou psoríase, foi conduzida uma busca adicional na base de dados Medline (acessada via PubMed) no dia 03/09/2018. Não foi utilizada restrição de data de publicação ou linguagem e não foi utilizado filtro para tipo de estudo. A estratégia de busca detalhada está descrita na Tabela 11.

Tabela 11. Estratégia de busca por estudos em doença de Crohn

Identificador	Estratégia	N
#1	“Arthritis, Psoriatic”[Mesh] OR “Arthritis, Psoriatic” OR “Psoriasis, Arthritic” OR “Arthritic Psoriasis” OR “Psoriatic Arthritis” OR “Psoriasis Arthropathica” OR “Psoriatic Arthropathy” OR “Arthropathies, Psoriatic” OR “Arthropathy, Psoriatic” OR “Psoriatic Arthropathies”	9.193

#2	"Psoriasis"[Mesh] OR "Psoriasis"	46.174
#3	#1 OR #2	47.917
#4	"Certolizumab Pegol"[Mesh] OR "Certolizumab Pegol" OR "Cimzia" OR "CDP870" OR "CDP 870"	854
#5	"secukinumab" [Supplementary Concept] OR "secukinumab" OR "Cosentyx" OR "AIN 457" OR "AIN457" OR "AIN-457"	558
#6	#5 OR #6	1.390
#7	"Crohn Disease"[Mesh] OR "Crohn Disease" OR "Crohn's Disease" OR "Inflammatory Bowel Disease 1"	50.197
Busca completa	#3 AND #6 AND #7	53

Os critérios para seleção dos estudos seriam ECRs que investigassem o efeito de CZP ou SEC 300 mg em pacientes com AP ou psoríase e doença de Crohn concomitante ou revisões sistemáticas que abordassem os efeitos das medicações de interesse em pacientes com doença de Crohn. A busca complementar para doença de Crohn resultou em 53 registros, sendo selecionada uma revisão sistemática para descrição neste relatório⁶⁹.

A revisão de Whitlock e col. (2018)⁶⁹ apresentava o objetivo de avaliar as opções terapêuticas para pacientes com psoríase e DII, incluindo doença de Crohn. Os autores conduziram suas buscas no PubMed por estudos indexados até 14 de fevereiro de 2017, utilizando termos para diversas medicações e para as doenças de interesse, utilizando o filtro automático do PubMed para ensaio clínico. Apenas ECRs controlados e duplo-cegos seriam elegíveis.

As buscas resultaram em 2.282 registros, e, ao final do processo de seleção, 135 estudos foram incluídos. Os autores classificaram o nível de evidência de acordo com os critérios de Shekelle e col., em nível IA (evidência de metanálises de ECR), IB (evidência de ECR), IIA (evidência de estudos controlados não randomizados), IIB (outros estudos quase-experimentais) ou III (evidências de estudos descritivos não-experimentais) e a força da eficácia classificada em "forte", "moderada" ou "modesta" em comparação com as outras opções de tratamento.

Considerando as intervenções de interesse deste relatório, Whitlock e col. (2018) identificam que CZP apresenta eficácia “forte”, com nível de evidência IA no tratamento de doença de Crohn, com uma taxa de remissão da doença em torno de 48% em 26 semanas. As evidências identificadas pelos autores incluem uma metanálise de comparações múltiplas⁷⁰ e três ECRs que comprovam sua eficácia e segurança nesta população⁷¹⁻⁷³.

Por outro lado, SEC apresenta evidência de não-eficácia no tratamento de doença de Crohn (nível IB). Além disto, análises agrupadas de ensaios clínicos fase II e fase III com uso de SEC em psoríase em placas⁷⁴ e em espondilite anquilosante⁷⁵ indicam um risco potencial de desenvolvimento ou exacerbação de DII. Desta forma, além de não-eficácia identificada na população com doença de Crohn, Whitlock e col. (2018) ainda recomendam cautela ao prescrever SEC para pacientes com DII, considerando o risco potencial de exacerbação com seu uso⁶⁹. Isto é reforçado na própria bula de SEC, onde é indicado cautela no uso do medicamento por alguma outra indicação em pacientes com Crohn.

Conforme apresentado na descrição dos estudos, nenhum caso de DII foi reportado no estudo RAPID-PsA⁵² em até 52 semanas, enquanto foram identificados dois casos de colite ulcerativa no FUTURE 2, um caso de DII no FUTURE 3, e, no estudo FUTURE 5, dois pacientes apresentaram DII, um desenvolveu colite ulcerativa, e um foi diagnosticado com doença de Crohn no mesmo período.

4.4.2. Certolizumabe Pegol em mulheres gestantes e lactantes

A maioria das doenças inflamatórias crônicas são mais prevalentes em mulheres⁷⁶. Desta forma, a discussão quanto à possibilidade de uso de terapias durante o período gestacional é necessária, principalmente no tocante à segurança para o feto e recém-nascido. Geralmente, terapias anti-TNF que oferecem bons resultados no tratamento de doenças inflamatórias crônicas, tais quais a AP, são geralmente descontinuadas após o primeiro trimestre para limitar-se a transferência placentária da droga para o feto. O transporte de imunoglobulina G transplacentária da mãe para o bebê é mediada pelo

receptor neonatal de fragmento cristalizável (FcRn), um processo que ocorre principalmente durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez⁷⁷. O CZP, é um anti-TNF que, diferente dos demais, é livre de região Fc e portanto não faz ligação com o FcRn e, conseqüentemente, não é esperado que ocorra transferência placentária⁷⁸.

Gisbert e Chaparro (2013) investigaram, através de uma revisão sistemática, a segurança de anti-TNF durante gravidez e lactação em mulheres com DII, tendo referido que, de maneira geral, o uso de medicações anti-TNF após o segundo trimestre de gestação leva à exposição do feto e potencial aumento de infecções em bebês, sugerindo que os tratamentos com esta classe medicamentosa sejam interrompidos após o segundo trimestre de gravidez⁷⁹. Entretanto, os autores identificam que pela ausência de segmento Fc na composição de CZP, o mesmo talvez não precise ser interrompido durante a gravidez⁷⁹. Neste sentido, Porter e col. (2016) verificaram em testes *in vitro* com placentas humanas que CZP, conforme esperado, não apresenta afinidade de ligação com o receptor FcRn e, portanto, apresenta taxa de transferência significativamente menor que a verificada com IFX, ADA e ETA, sendo inclusive menor do que o controle negativo⁸⁰.

Mahadevan e col. (2013) investigaram o uso de anti-TNF em 31 mulheres com DII recebendo IFX (n = 11), ADA (n = 10) ou CZP (n = 10) enquanto gestantes⁸¹. As concentrações de IFX e ADA, mas não de CZP, eram maiores no sêrum e cordões umbilicais dos neonatos do que no sêrum de suas mães. Ambos IFX e ADA podiam ser detectados no sêrum dos bebês em 6 meses de seguimento, mas nenhuma anomalia congênita ou complicações sérias foram reportadas. Os autores concluem que CZP apresenta o menor nível de transferência placentária (apresentando uma concentração no bebê de cerca de 3,9% a da mãe, enquanto as concentrações de IFX e ADA foram de 160% e 153%, respectivamente) e que portanto, CZP poderia ter seu uso continuado durante toda a gestação⁸¹.

A *European League Against Rheumatism* (EULAR), em 2016 desenvolveu um documento com recomendações baseadas em uma revisão sistemática da literatura quanto ao uso de drogas anti-reumáticas durante a gestação e lactação. Embora identificadas limitações na literatura, a EULAR reforça que é possível a realização de

tratamento medicamentoso eficaz durante a gravidez e lactação com razoável segurança para o feto/criança. Uma das recomendações é que CZP pode ser utilizado durante todo o período de gravidez, tendo em vista a não-detecção da medicação no leite materno, soro de recém-nascidos e ausência de registros de eventos adversos em lactentes⁸².

Outra sociedade internacional apresenta posicionamento semelhante. A *British Society of Rheumatology* (BSR) em associação com a *British Health Professionals in Rheumatology* (BHPR) desenvolveram uma diretriz em 2016 para prescrição de drogas durante a gravidez e lactação, que teve seus métodos acreditados pelo NICE. Esta diretriz aponta que o CZP é o único anti-TNF que é compatível com a utilização durante os três trimestres de gravidez, além do período de amamentação⁸³.

Após a elaboração destes documentos, foram publicados dois estudos farmacocinéticos, envolvendo o uso de CZP em mulheres gestantes e em lactantes. O estudo CRIB (*ClinicalTrials.gov*: NCT02019602), reportado por Mariette e col. (2018) investigou a transferência placentária com o uso de CZP para alguma doença inflamatória crônica, incluindo AP, em 16 mulheres grávidas com ≥ 30 semanas de gestação⁸⁴. As mulheres receberam CZP 200 mg Q2W a cada 2 semanas ou 400 mg a cada 4 semanas. Foram avaliadas as concentrações de CZP no plasma dos recém-nascidos e das mães, bem como nos cordões umbilicais. Apenas três cordões umbilicais apresentaram uma concentração quantificável de CZP, que foi no máximo 0,25% da concentração plasmática das mães. De 14 recém-nascidos incluídos na análise por protocolo, 13 não apresentaram níveis quantificáveis de CZP no plasma ao nascer e um apresentava uma concentração mínima, equivalente a 0,09% da concentração plasmática materna. Os resultados do estudo apontaram nenhuma a mínima transferência placentária de CZP⁸⁴.

O estudo CRADLE (*ClinicalTrials.gov*: NCT02154425), complementarmente ao CRIB, investigou mulheres lactantes tratadas com CZP, investigando a concentração de CZP em amostras de leite⁴⁷. Foram incluídas 17 mulheres, em até 6 semanas de pós-parto. As dosagens de CZP seguiram o mesmo padrão do CRIB. Após ao menos três doses de CZP, as amostras de leite foram colhidas em dias sequenciais. Para 4 mulheres, todas

as amostras coletadas apresentaram concentrações abaixo do nível de identificação. Considerando todas as amostras (N=137) da população total (17 mulheres), 56% das amostras de leite não apresentavam concentrações mensuráveis de CZP. Os autores calcularam a dose média diária do bebê, sendo de 0 a 0,0104mg/kg por dia, com dose relativa da criança de 0,15%. Estes resultados sugerem que o nível de CZP ingerido por lactentes é mínima, indicando que o tratamento com CZP pode ser mantido durante a amamentação⁴⁷.

Adicionalmente, Clowse e col. (2018) apresentaram resultados para uma análise de um banco de dados de segurança da UCB, quanto à exposição de mulheres grávidas à CZP⁸⁵. A análise restringiu-se aos registros coletados prospectivamente. Foram descritos resultados para 528 gravidezes, incluindo 10 gemelares, para as quais haviam desfechos conhecidos. Destas, 83% apresentavam exposição durante o 1º trimestre e 38% apresentaram exposição durante todo o período gestacional. Nesta coorte, 82% das crianças nasceram vivas, ocorreram abortos espontâneos em 9%, abortos eletivos em 5% e partos prematuros em 1%. Apenas 2% apresentaram malformações congênitas maiores. Os autores consideram que estes resultados não indicam efeitos teratogênicos de CZP, com uma frequência de malformações similar à da população europeia em geral, bem como não aumentou o risco de morte fetal.

Digno de nota, ambos os estudos (CRIB e CRADLE) hoje constam na bula de CZP, na seção sobre segurança. Ademais, CZP consta como medicação de escolha entre os biológicos na Doença de Crohn, vide PCDT do Ministério da Saúde em vigência⁸⁶.

4.4.3. Artrite Psoriaca e risco cardiovascular – efeito de anti-TNF

O processo de aterosclerose é acelerado em pacientes com diversas doenças reumatológicas crônicas, incluindo AP. Pacientes com AP e apresentam uma prevalência aumentada de fatores de risco cardiovascular bem como de síndrome metabólica, sendo altamente predispostos à morte prematura por doença vascular arterosclerótica⁸⁷. Alguns fatores imunológicos característicos da AP parecem influenciar a sobrecarga aterosclerótica nesses pacientes, incluindo TNF- α ⁸⁷. Neste sentido, o uso de

medicamentos anti-TNF parece ter impacto sobre a formação e estabilização de placas ateroscleróticas e, conseqüentemente, sobre ocorrência de eventos cardiovasculares, conforme apontado pelos estudos descritos a seguir.

Di Minno e col. (2011)⁸⁸, em um estudo transversal, verificaram espessura média-intimal das artérias carótidas (*intima-media thickness* – IMT-C) em 202 pacientes com AP através de ultrassonografia, para detecção de aterosclerose subclínica. Dos pacientes incluídos, 120 estavam em uso de anti-TNF e 104 em MMCD sintéticos há pelo menos 1 ano. Os resultados apontaram que a IMT-C é maior em pacientes em uso de MMCD sintéticos do que em pacientes em uso de agentes anti-TNF, o que vai ao encontro do conceito de que a redução de inflamação sistêmica pode impedir a cascata de fatores que leva ao aumento risco vascular em pacientes com AP.

Adicionalmente, Tam e col. (2011)⁸⁹, com o objetivo de verificar se 12 semanas de tratamento com anti-TNF é capaz de reduzir IMT-C em pacientes com AP, conduziram um estudo observacional prospectivo com seguimento de 2 anos. O estudo incluiu 40 pacientes com AP, dentre os quais 9 utilizaram anti-TNF por todo o período do estudo, 11 interromperam após 12 semanas e 20 que nunca haviam utilizado anti-TNF. Após 12 semanas foi verificada uma redução significativa na IMT-C máxima em ambos os grupos expostos à anti-TNF. Após um seguimento médio de 24,7 meses, a redução da IMT-C máxima se manteve apenas no grupo que manteve o uso de anti-TNF. O grupo que utilizou e interrompeu em 12 semanas apresentou valores de IMT-C similares ao início do seguimento, e os pacientes que nunca utilizaram anti-TNF apresentaram um aumento progressivo significativo ao final do seguimento. Estes resultados sugerem que anti-TNF por 12 semanas atrasa significativamente a progressão de aterosclerose em longo prazo, enquanto o uso prolongado é capaz de produzir regressão da IMT-C máxima em pacientes com AP.

Yang e col. (2016)⁹⁰ conduziram uma revisão sistemática em diversas bases de dados (MEDLINE, Embase, Cochrane Library, *Wanfang database* e ClinicalTrials.gov), por estudos publicados até dezembro de 2015, que verificassem o efeito de agentes anti-TNF sobre eventos adversos cardiovasculares maiores (mortalidade cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral) em pacientes com psoríase

com ou sem AP. Foram incluídos 5 estudos na metanálise, incluindo um total de 49.795 pacientes, seguidos por um período médio de 38 meses. O uso de anti-TNF (ADA, ETA, GOL ou IFX) esteve associado com uma redução significativa do risco de eventos cardiovasculares em comparação com fototerapia ou tratamento tópico (RR = 0,58, IC95% = 0,43 a 0,77) ou tratamento com metotrexato (RR = 0,67, IC95% = 0,52 a 0,88). O risco de infarto agudo do miocárdio também foi significativamente menor com uso de anti-TNF em comparação com fototerapia ou tratamento tópico (RR = 0,73, IC95% = 0,59 a 0,90) ou metotrexato (RR = 0,0,65, IC95% = 0,48 a 0,89).

Recentemente, Lee e col. (2018)⁹¹ reportaram análises de um estudo de coorte nacional australiano, que acompanhou pacientes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante e AP. O objetivo do estudo foi verificar o risco de eventos cardiovasculares com o uso de anti-TNF (incluindo ADA, IFX, CZP, ETA e GOL) em comparação com outros tratamentos biológicos (rituximabe, abatacepte e tocilizumabe) ou não-biológicos para estas condições. Foram incluídos 4.140 pacientes (76,5% com artrite reumatoide, 13,5% com espondilite anquilosante e 412 com AP), incluídos na coorte entre 2001 e 2015, totalizando 19.627 pacientes-anos. Após ajuste multivariado, foi verificada uma redução do risco de eventos cardiovasculares com o uso de anti-TNF (*hazard ratio* – HR = 0,85, IC95% = 0,76 a 0,95) e com o uso de outros medicamentos biológicos (HR = 0,81, IC95% = 0,70 a 0,95), mas não em pacientes que pararam de utilizar biológicos (HR = 0,96, IC95% = 0,83 a 1,11), em comparação com pacientes que nunca utilizaram biológicos.

4.4.4. Estudos de CZP em psoríase em placas

No componente cutâneo, é importante levar em consideração o escore PASI para avaliar a diferença de resposta entre o braço de CZP vs PBO. Para o diagnóstico de artrite psoriásica, além do quadro de acometimento articular e fator reumatoide negativo, o paciente pode apresentar **apenas um histórico ou uma leve lesão que indica psoríase**. Sendo assim, pacientes do estudo RAPID-PsA tinham um PASI médio basal de 7,0 no braço placebo e 7,1 no braço de CZP 200mg a cada duas semanas (onde PASI < 10 indica doença leve; PASI entre 10 e 15, doença moderada; e PASI >15, doença grave). Ou seja, pacientes do braço placebo poderiam apresentar melhoras apenas pelo efeito placebo

(com PASI 7), dando um efeito de resposta a longo prazo que clinicamente não tem significância. Isso pode dar a falsa impressão de que a diferença de resposta entre CZP e PBO no componente cutâneo não seja tão grande.

Para analisar realmente a diferença de eficácia entre CZP e PBO, é necessário avaliar os estudos CIMPASI 1 e 2⁹². Os pacientes tinham PASI 18,6 no braço PBO e 19,2 no braço de CZP 200mg a cada duas semanas (portanto, PASI demonstrando alta atividade de doença). Ou seja, nesse estudo de fato havia acometimento cutâneo para que fosse possível diferenciar o efeito placebo do efeito de CZP. Considerando a posologia de artrite psoríaca (200mg a cada duas semanas), podemos visualizar a eficácia de CZP em doentes realmente acometidos dermatologicamente quando comparamos com o PBO (Figura 25).

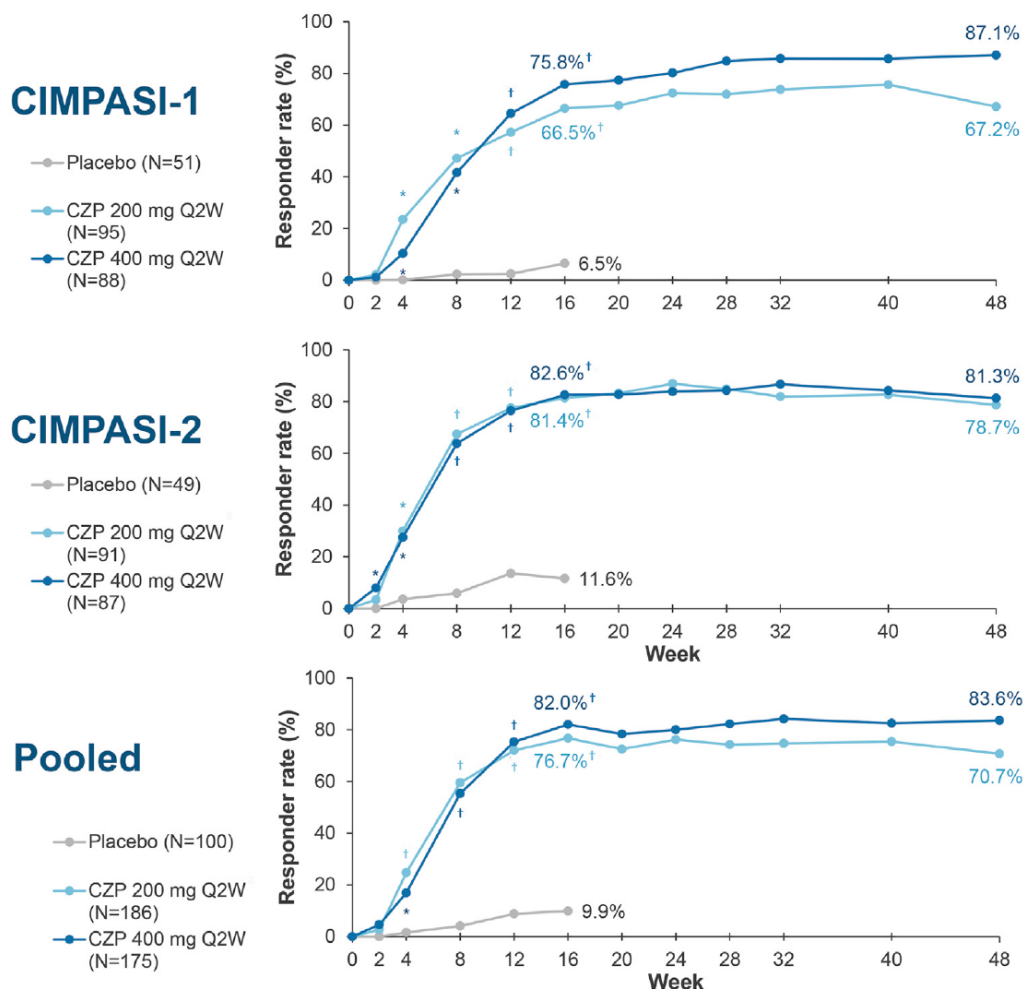


Figura 25. Resposta de PASI 75 nos estudos CIMPASI 1 e 2.

4.5. Discussão dos achados da revisão sistemática

A principal evidência para a eficácia comparativa entre CZP e os agentes anti-TNF mais antigos é do estudo de Corbett, o qual foi utilizado para a incorporação daquela tecnologia pelo NICE na Inglaterra. A metanálise em rede realizada incluiu todos os estudos de ADA, IFX, ETA, GOL e CZP em pacientes com AP, tendo achado resultados conflitantes, dependendo do método de análise. Em um modelo sem ajustes, o CZP foi inferior aos seus comparadores; porém, com uma metanálise com ajuste de meta-regressão sobre o crescimento do efeito placebo ao longo do tempo, os tratamentos mostraram eficácia semelhante. Apesar de haver alguma incerteza sobre qual dos modelos representa de forma mais adequada a realidade dos dados, esses achados foram usados para incorporação do CZP na Inglaterra, além de outros países, conforme descrito mais abaixo.

Além disto, CZP é o único anti-TNF disponível no momento que apresenta segurança para uso após o segundo trimestre de gravidez e durante a amamentação – o que confere uma vantagem deste agente na comparação com os demais agentes anti-TNF na subpopulação de mulheres em idade fértil. Estudos farmacocinéticos *in vitro* e *in vivo* indicam que CZP apresenta taxa de transferência placentária e pelo leite de nula a mínima, sendo considerado seguro o seu uso durante toda a gestação e amamentação^{47,79-84}. Além disto, dados observacionais também indicam que o uso de CZP não está associado com aumento de risco de morte fetal ou malformações congênitas ou outras complicações⁹³.

Dessa forma, pode-se concluir que, do ponto de vista clínico, justifica-se a incorporação de CZP como primeira linha de tratamento biológico no PCDT de AP, tanto pelo perfil de eficácia semelhante aos agentes anti-TNF atualmente disponíveis no SUS, quanto pelas vantagens na subpopulação de gestantes e lactantes.

5. Domínio Econômico

5.1. *Análise de Custo-Minimização*

O estudo de custo-minimização foi conduzido considerando que, de acordo com a metanálise em rede localizada (para comparação com ADA, ETA, IFX e GOL), apresentada na seção de evidências clínicas, o CZP não apresenta diferenças clinicamente e estatisticamente significativas frente aos demais anti-TNFs, para os desfechos de eficácia e segurança avaliados. Deste modo, não seria indicado uma análise de custo-efetividade, e sim de custo-minimização, o que é apresentado na presente seção. O objetivo do estudo é verificar se o tratamento com o CZP nos pacientes com AP moderada a grave resistente a MMCDs sintéticos é menos custoso que o tratamento com seus comparadores.

Os custos considerados na análise de custo-minimização para o uso de CZP no tratamento de pacientes com artrite psoriásica são restritos ao custo de compra dos diferentes anti-TNFs. Não foram considerados custos de administração, pois estes já estão previstos na APAC correspondente ao medicamento, de valor zero, visto que não é feito repasse para a administração e o medicamento é de compra centralizada pelo Ministério da Saúde. Os custos relacionados à monitorização e ao acompanhamento por profissionais também foram desconsiderados, pois assumiu-se que estes são similares entre todos os imunobiológicos.

O preço de aquisição de cada anti-TNF foi obtido por meio de pesquisas no Portal Transparência, disponibilizado pela Controladoria Geral da República e pode ser encontrado na Tabela 12. Para o cálculo de do custo total do infliximabe, cuja posologia leva em consideração o peso do paciente, o peso considerado foi de 77 quilogramas. Este peso foi considerado com base em pesquisa no banco de dados do DATASUS, e por já ter sido usado em outros relatórios de incorporação da CONITEC. Ademais, entre os pesos de 61 kg e 79 kg, a dosagem seria a mesma, de forma que ela parece refletir a realidade para a maioria dos pacientes.

Foi calculado o consumo anual por paciente para cada anti-TNF. Este cálculo foi realizado para o primeiro ano e os anos subsequentes de tratamento e levou em

consideração a posologia indicada (apresentado na Tabela 13) nas bulas e no PCDT do Ministério da Saúde para o manejo da artrite psoriásica. O preço de ETA 50 mg, considerando os valores de compra atuais, faz com que o tratamento baseado nessa apresentação fique um pouco mais barato que o ETA 25 mg. De forma conservadora, assumimos que todos os pacientes seriam tratados com ETA na apresentação de 50 mg.

Tabela 12. Preços de aquisição dos diferentes imunobiológicos

Item	Preço de aquisição	Fonte
Certolizumabe pegol 200 mg	R\$ 453,00	Transparência pública, inexigibilidade de 8/2020
Adalimumabe 40 mg	R\$ 439,87	Transparência pública, inexigibilidade de 7/2020
Infliximabe 100 mg	R\$ 830,97	Termo de Execução Descentralizada, contrato de 12/2019
Etanercepte 50 mg	R\$ 268,00	Transparência pública, pregão de 9/2018
Etanercept 25 mg	R\$ 139,41	Transparência pública, inexigibilidade de 11/2018
Golimumabe 50 mg	R\$ 1.142,70	Transparência pública, inexigibilidade de 12/2019

Os resultados financeiros do estudo de custo-minimização são apresentados na Tabela 14.

Tabela 13. Esquemas de administração dos diferentes imunobiológicos

Tecnologia	Posologia	Consumo primeiro ano	Consumo Segundo ano
Certolizumabe pegol	Semanas 0, 2 e 4: 400 mg Manutenção: 400 mg/4 semanas	14 aplicações (28 seringas)	13 aplicações (26 seringas)
Adalimumabe	Duas injeções mensais de 40 mg	13 aplicações (26 seringas)	13 aplicações (26 seringas)
Infliximabe	Semanas 0, 2 e 6: 5 mg/kg Manutenção: 5 mg/kg a cada 8 semanas	8 aplicações (32 ampolas)	6,5 aplicações (26 ampolas)

Etanercepte	50 mg/semana, totalizando 4 dispensações no mês	52 aplicações	52 aplicações
Golimumabe	50 mg/mês	13 aplicações	13 aplicações

Tabela 14. Resultados do estudo de custo-minimização

Tecnologia	Ano 1	Ano 2 em diante
Certolizumabe pegol	R\$ 12.684,00	R\$ 11.778,00
Adalimumabe	R\$ 11.436,62	R\$ 11.436,62
Infliximabe	R\$ 26.591,04	R\$ 21.605,22
Etanercepte	R\$ 13.936,00	R\$ 13.936,00
Golimumabe	R\$ 14.855,10	R\$ 14.855,10

Conforme pode ser visto, o CZP é menos custoso do que 3 dos 4 concorrentes, tanto no primeiro ano de uso como nos anos subsequentes. Deste modo, a avaliação que de fato permite a compreensão sobre a provável consequência, em termos de custos, é análise de impacto orçamentário, a qual leva em consideração os *market shares* previstos de uso dos competidores.

5.2. Análise de impacto orçamentário

5.2.1. Objetivos

O objetivo desta seção é de analisar o impacto orçamentário decorrente da incorporação de CZP no rol de medicamentos disponíveis para AP, em primeira linha de tratamento com imunobiológicos no SUS. As premissas utilizadas são baseadas, sempre que possível, em demanda aferida observada no DATASUS, fonte de onde foram extraídas as bases de dados mês a mês, desde o ano de 2015, para averiguação da dinâmica de uso de terapias imunobiológicas em pacientes com AP. Para o ano de 2020, os dados disponíveis eram de até agosto; desta forma, foi feita uma anualização.

5.2.2. Premissas e estimativas de parâmetros

O horizonte de tempo assumido é de cinco anos, iniciando-se em 2021.

Os custos assumidos nesta análise (que são os secundários à compra de imunobiológicos) são os mesmos que os considerados na análise de custo-minimização. Existe, porém, um valor adicional a ser considerado, que é o custo de SEC. Ainda que, de acordo com o PCDT do MS vigente, a sua utilização seria feita apenas após a falha de algum tratamento biológico prévio, análise dos dados do DATASUS mostra um percentual considerável de uso de SEC já em primeira linha de tratamento biológico. Para estimar o custo médio de tratamento de um paciente com SEC, é necessário assumir qual será a proporção de pacientes que utilizará a dose de 150 mg e a dose de 300 mg. No pedido de incorporação desta tecnologia em primeira linha (Relatório CONITEC no. 485), o demandante assumiu o seguinte: *“foi considerado que 30% dos novos pacientes iniciam o tratamento com secuquinumabe, sendo 21% com a dose de 150 mg e 9% com a dose de 300 mg, no caso dos pacientes que possuem psoríase moderada a grave, situação na qual está prevista a utilização de secuquinumabe 300 mg”*. Ou seja, foi assumido que, dentre os usuários de SEC, 30% ($9\% / 30\% = 30\%$) usariam 300 mg. Este dado não foi acompanhado de uma referência bibliográfica no referido relatório. Porém, o número está próximo ao estudo de Mease e col., com 1.240 pacientes com AP⁹⁴, onde havia 36,4% de prevalência de psoríase em placas moderada

a grave. Optamos por usar o valor de 30%, o qual é conservador. A compra governamental mais recente de SEC 150 mg aponta para valor de aquisição de R\$ 621,32 por seringa (sendo o custo de 300 mg exatamente o dobro). Os custos dos esquemas de SEC 150 mg, 300 mg e o valor médio ponderado são apresentados na Tabela 15.

Tabela 15. Custos de tratamento no primeiro ano e anos subsequentes de SEC 150 mg, 300 mg e média ponderada.

Tecnologia	Ano 1	Ano 2 em diante
Secuquinumabe 150 mg	R\$ 9.319,80	R\$ 7.455,84
Secuquinumabe 300 mg	R\$ 18.639,60	R\$ 14.911,68
Secuquinumabe (média ponderada)	R\$ 12.115,74	R\$ 9.692,59

Para a estimativa do tamanho da população a cada ano, foi necessário estimar o número de novos casos e a taxa de saída. A Tabela 16 apresenta o número de pacientes iniciando tratamento com biológicos, de 2015 a 2020 (com a ressalva que o ano de 2020 ainda não tem resultados definitivos, e o valor aqui é estimado baseado em anualização com dados de janeiro a agosto). Conforme podemos ver, o crescimento da taxa de aumento em relação ao ano anterior subiu consideravelmente até 2017, e depois apresentou oscilação, ora com crescimento, ora com diminuição, o que sugere uma certa estabilidade. Deste modo, optamos por utilizar de forma fixa, para os anos de 2021 a 2025, o número de novos casos observado em 2020, de 3.102 pacientes.

Tabela 16. Dinâmica populacional de pacientes que iniciaram uso de imunobiológicos, 2015 a 2020.

Ano	Número de pacientes com início de anti-TNF	Aumento percentual em relação ao ano anterior
2015	2.704	2,9%
2016	2.909	7,6%
2017	3.210	10,3%
2018	3.167	-1,3%
2019	3.365	6,3%
2020	3.102	-7,8%

Importante ressaltar que esse é o número de novos casos por ano; portanto, a cada ano, esses números são somados aos pacientes do ano anterior, descontando-se a taxa de saída. Para o cálculo da taxa de saída, foram somadas as taxas de *drop out* (descontinuação de tratamento) e *switch out* (troca de tratamento) de pacientes novos em tratamento de AP nos últimos 12 meses disponíveis no DATASUS (de setembro de 2019 a agosto de 2020), sendo esta taxa de 12,80%. Ao aplicarmos as taxas de entrada e saída de pacientes ao longo do tempo, chegamos aos resultados apresentados na Tabela 17.

Tabela 17. Número de pacientes em tratamento de primeira linha de AP ao longo do tempo.

Ano	2021	2022	2023	2024	2025
Pacientes	3102	5807	8166	10223	12017

Foi necessário estimar as fatias de mercado (*market shares*) ao longo do período de 5 anos, tanto para CZP como para seus concorrentes. O ponto de partida foi a observação das distribuições dos diferentes tratamentos entre os anos de 2015 e 2020, apresentados na Tabela 18.

Tabela 18. Market shares observados em pacientes em primeira linha de tratamento, com base nos dados do DATASUS, entre 2015 e 2020.

Tecnologia	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Etanercepte	29,0%	31,3%	27,5%	22,6%	11,1%	7,8%
Adalimumabe	60,9%	58,8%	60,5%	60,9%	59,3%	45,0%
Infliximabe	10,1%	9,9%	10,3%	9,0%	7,3%	10,1%
Golimumabe	0,0%	0,0%	1,7%	7,4%	8,8%	12,0%
Secuquinumabe	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	13,5%	25,1%
Certolizumabe pegol	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Observando estes dados, os comportamentos que chamam a atenção e que são levados em consideração para projeções futuras são os seguintes:

- ETA apresenta queda a partir de 2017, seguindo em queda em 2018 e acentuando muito esta queda em 2019, ainda seguindo em queda em 2020. Acreditamos que o fator preponderante para esta queda é o surgimento de

biossimilar em 2019, algo que tem 2 efeitos: diminuição dos esforços promocionais do fabricante da molécula de referência, e eventual migração espontânea de médicos para produtos que tenho apenas moléculas de referência, sem biossimilares.

- ADA tem uma relativa estabilidade até 2019, apresentando forte queda em 2020. Assim como o que acontece com ETA, a redução do esforço promocional do biológico originador/referência em função da entrada iminente de um biossimilar de ADA no SUS (que estará disponível em 2021) parece ser um dos principais determinantes de variação.
- GOL foi introduzido em 2017, e após 3 anos, atingiu uma participação de mercado de 12%.
- IFX apresenta relativa estabilidade, com uma pequena queda em 2019, recuperando em 2020 o patamar que apresentava em 2015.
- SEC atingiu uma grande participação de mercado no seu primeiro ano, mantendo a tendência de alta no segundo ano.

Conforme pode ser observado, as participações de mercado têm se mostrado bastante dinâmicas nos últimos 5 anos, de modo que, mesmo sem a incorporação de CZP, é extremamente provável que os *market shares* sigam variando ao longo dos próximos anos. As movimentações mais prováveis que prevemos para os próximos anos são as seguintes:

- ADA seguirá caindo, tal qual aconteceu como ETA após a introdução de biossimilar.
- ETA seguirá com a tendência de queda.
- O anti-TNF que seguirá crescendo é GOL, especialmente levando em consideração a sua comodidade posológica (administração subcutânea).
- IFX se manteve estável a despeito das várias ações de ADA e ETA nos últimos anos, de modo que consideramos que manterá essa tendência de estabilidade.
- Não acreditamos que SEC siga tendo crescimento expressivo na população de pacientes virgens de tratamento biológico. No estudo de

Oelke apresentado na sessão de dados de mundo real acima, o SEC era a molécula com a menor participação de mercado dentre todas as avaliadas.

Partindo-se destes pressupostos, foi construído o cenário base visualizado para os próximos anos caso não ocorra a incorporação de CZP, conforme a Tabela 19.

Tabela 19. Market shares projetados para os anos de 2021 a 2025, no cenário base sem a incorporação de CZP.

Tecnologia	2021	2022	2023	2024	2025
Etanercepte	7,0%	6,3%	5,5%	4,8%	4,0%
Adalimumabe	36,0%	27,0%	22,0%	18,0%	15,0%
Infliximabe	10,1%	10,1%	10,1%	10,1%	10,1%
Golimumabe	20,8%	29,5%	34,3%	38,0%	40,8%
Secuquinumabe	26,1%	27,1%	28,1%	29,1%	30,1%
Certolizumabe pegol	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100%	100,0%

Para o cenário com CZP, a principal premissa adotada é que GOL terá um crescimento menor, dividindo a participação de mercado com CZP. No cenário base, assumimos que IFX seguirá estável, e que as quedas de ETA e ADA seguirão o mesmo curso que no cenário sem CZP. Assumimos que uma pequena parcela de pacientes que usariam SEC optasse por usar CZP (ainda que isto não seja muito provável, de forma que estimamos que isso ocorreria com uma magnitude bem reduzida). Sobre a curva de CZP, assumimos crescimento rápido nos primeiros 2 anos, lentificando o crescimento a partir do 3º ano. O cenário projetado com a incorporação de CZP é mostrado na

Tabela 20.

Tabela 20. Market shares projetados para os anos de 2021 a 2025, no cenário base com a incorporação de CZP.

Tecnologia	2021	2022	2023	2024	2025
Etanercepte	7,0%	6,3%	5,5%	4,8%	4,0%
Adalimumabe	36,0%	27,0%	22,0%	18,0%	15,0%
Infliximabe	10,1%	10,1%	10,1%	10,1%	10,1%
Golimumabe	14,3%	16,2%	18,4%	20,5%	22,7%
Secuquinumabe	25,6%	26,1%	26,6%	27,1%	27,6%
Certolizumabe pegol	7,0%	14,3%	17,4%	19,5%	20,6%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100%	100,0%

Realizamos ainda dois cenários alternativos. No 1º deles, inserimos a possibilidade que o CZP impacte na redução de uso de ADA. Fizemos um cenário extremo, retirando 15% dos pacientes de ADA a mais do que o estimado no cenário principal, migrando todos estes pacientes para CZP. Ainda que seja um cenário bastante improvável (em termos de magnitude), esse cenário simula o impacto máximo em termos de redução de ADA com a entrada de CZP, com o *market share* de ADA chegando a 0% no 5º ano. Neste cenário, a situação sem CZP é idêntica ao caso base (Tabela 19), e a situação com a entrada de CZP é mostrada na Tabela 21.

Tabela 21. Market shares projetados para os anos de 2021 a 2025, no cenário alternativo 1, com a incorporação de CZP.

Tecnologia	2021	2022	2023	2024	2025
Etanercepte	7,0%	6,3%	5,5%	4,8%	4,0%
Adalimumabe	21,0%	12,0%	7,0%	3,0%	0,0%
Infliximabe	10,1%	10,1%	10,1%	10,1%	10,1%
Golimumabe	14,3%	16,2%	18,4%	20,5%	22,7%
Secuquinumabe	25,6%	26,1%	26,6%	27,1%	27,6%
Certolizumabe pegol	22,0%	29,3%	32,4%	34,5%	35,6%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100%	100,0%

O cenário alternativo 2 considera que, sem a introdução de CZP, haveria um pequeno crescimento de IFX, isto é, que as diminuições de ADA e ETA não ocasionariam apenas aumento de GOL, e sim também de IFX (Tabela 22). Para a situação com incorporação de CZP, foi considerada a mesma dinâmica do caso base (

Tabela 20, portanto).

Tabela 22 Market shares projetados para os anos de 2021 a 2025, no cenário alternativo 2, sem a incorporação de CZP.

Tecnologia	2021	2022	2023	2024	2025
Etanercepte	7,0%	6,3%	5,5%	4,8%	4,0%
Adalimumabe	36,0%	27,0%	22,0%	18,0%	15,0%
Infliximabe	10,5%	10,9%	11,3%	11,7%	12,1%
Golimumabe	20,4%	28,7%	33,1%	36,4%	38,8%
Secuquinumabe	26,1%	27,1%	28,1%	29,1%	30,1%
Certolizumabe pegol	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100%	100,0%

5.2.3. Resultados

Os resultados da análise de impacto orçamentário são apresentados nas tabelas abaixo. Conforme pode ser visto na Tabela 23, no cenário base, **há uma economia projetada em 5 anos de aproximadamente R\$ 13 milhões**. Os cenários alternativos, embora talvez menos prováveis que o cenário base assumido, também resultam em economia de recursos, demonstrando que a incorporação de CZP será vantajosa para o SUS em diferentes cenários de evolução da dinâmica de uso dos biológicos em AP.

Tabela 23. Impacto orçamentário para o caso base.

Variável	2021	2022	2023	2024	2025	Total
<u>Cenário sem CZP</u>						
Etanercepte	R\$ 3.024.112	R\$ 5.365.360	R\$ 7.051.616	R\$ 8.222.240	R\$ 8.905.104	R\$ 32.568.432
Adalimumabe	R\$ 12.774.705	R\$ 20.723.155	R\$ 25.881.071	R\$ 28.957.522	R\$ 30.570.085	R\$ 118.906.538
Infliximabe	R\$ 8.322.996	R\$ 14.227.868	R\$ 19.371.121	R\$ 23.854.982	R\$ 27.773.650	R\$ 93.550.617
Golimumabe	R\$ 9.581.540	R\$ 21.955.838	R\$ 34.954.050	R\$ 47.996.828	R\$ 60.653.373	R\$ 175.141.629
Secuquinumabe	R\$ 9.813.749	R\$ 17.031.072	R\$ 23.635.982	R\$ 29.708.419	R\$ 35.307.549	R\$ 115.496.771
Certolizumabe pegol	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Total	R\$ 43.517.101	R\$ 79.303.293	R\$ 110.893.840	R\$ 138.739.991	R\$ 163.209.762	R\$ 535.663.987
<u>Cenário com CZP</u>						
Etanercepte	R\$ 3.024.112	R\$ 5.365.360	R\$ 7.051.616	R\$ 8.222.240	R\$ 8.905.104	R\$ 32.568.432
Adalimumabe	R\$ 12.774.705	R\$ 20.723.155	R\$ 25.881.071	R\$ 28.957.522	R\$ 30.570.085	R\$ 118.906.538
Infliximabe	R\$ 8.322.996	R\$ 14.227.868	R\$ 19.371.121	R\$ 23.854.982	R\$ 27.773.650	R\$ 93.550.617
Golimumabe	R\$ 6.595.664	R\$ 13.221.039	R\$ 20.009.820	R\$ 26.887.731	R\$ 33.899.338	R\$ 100.613.592
Secuquinumabe	R\$ 9.619.898	R\$ 16.520.011	R\$ 22.691.899	R\$ 28.229.892	R\$ 33.210.057	R\$ 110.271.757
Certolizumabe pegol	R\$ 2.752.428	R\$ 7.855.125	R\$ 13.347.337	R\$ 18.887.719	R\$ 24.096.266	R\$ 66.938.875
Total	R\$ 43.089.802	R\$ 77.912.558	R\$ 108.352.864	R\$ 135.040.086	R\$ 158.454.500	R\$ 522.849.811
<u>Diferença</u>	-R\$ 427.299	-R\$ 1.390.735	-R\$ 2.540.977	-R\$ 3.699.905	-R\$ 4.755.261	-R\$ 12.814.177

Tabela 24. Impacto orçamentário para o cenário alternativo 1.

Variável	2021	2022	2023	2024	2025	Total
<u>Cenário sem CZP</u>						
Etanercepte	R\$ 3.024.112	R\$ 5.365.360	R\$ 7.051.616	R\$ 8.222.240	R\$ 8.905.104	R\$ 32.568.432
Adalimumabe	R\$ 12.774.705	R\$ 20.723.155	R\$ 25.881.071	R\$ 28.957.522	R\$ 30.570.085	R\$ 118.906.538
Infliximabe	R\$ 8.322.996	R\$ 14.227.868	R\$ 19.371.121	R\$ 23.854.982	R\$ 27.773.650	R\$ 93.550.617
Golimumabe	R\$ 9.581.540	R\$ 21.955.838	R\$ 34.954.050	R\$ 47.996.828	R\$ 60.653.373	R\$ 175.141.629
Secuquinumabe	R\$ 9.813.749	R\$ 17.031.072	R\$ 23.635.982	R\$ 29.708.419	R\$ 35.307.549	R\$ 115.496.771
Certolizumabe pegol	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Total	R\$ 43.517.101	R\$ 79.303.293	R\$ 110.893.840	R\$ 138.739.991	R\$ 163.209.762	R\$ 535.663.987
<u>Cenário com CZP</u>						
Etanercepte	R\$ 3.024.112	R\$ 5.365.360	R\$ 7.051.616	R\$ 8.222.240	R\$ 8.905.104	R\$ 32.568.432
Adalimumabe	R\$ 7.445.240	R\$ 10.750.423	R\$ 11.859.775	R\$ 11.402.310	R\$ 9.938.423	R\$ 51.396.170
Infliximabe	R\$ 8.322.996	R\$ 14.227.868	R\$ 19.371.121	R\$ 23.854.982	R\$ 27.773.650	R\$ 93.550.617
Golimumabe	R\$ 6.595.664	R\$ 13.221.039	R\$ 20.009.820	R\$ 26.887.731	R\$ 33.899.338	R\$ 100.613.592
Secuquinumabe	R\$ 9.619.898	R\$ 16.520.011	R\$ 22.691.899	R\$ 28.229.892	R\$ 33.210.057	R\$ 110.271.757
Certolizumabe pegol	R\$ 8.650.488	R\$ 18.532.734	R\$ 28.194.735	R\$ 37.370.844	R\$ 45.752.949	R\$ 138.501.750
Total	R\$ 43.658.397	R\$ 78.617.435	R\$ 109.178.966	R\$ 135.967.999	R\$ 159.479.521	R\$ 526.902.318
<u>Diferença</u>	R\$ 141.296	-R\$ 685.858	-R\$ 1.714.875	-R\$ 2.771.992	-R\$ 3.730.241	-R\$ 8.761.669

Tabela 25. Impacto orçamentário para o cenário alternativo 2.

Variável	2021	2022	2023	2024	2025	Total
<u>Cenário sem CZP</u>						
Etanercepte	R\$ 3.024.112	R\$ 5.365.360	R\$ 7.051.616	R\$ 8.222.240	R\$ 8.905.104	R\$ 32.568.432
Adalimumabe	R\$ 12.774.705	R\$ 20.723.155	R\$ 25.881.071	R\$ 28.957.522	R\$ 30.570.085	R\$ 118.906.538
Infliximabe	R\$ 8.668.679	R\$ 15.132.668	R\$ 21.039.177	R\$ 26.474.691	R\$ 31.495.731	R\$ 102.810.946
Golimumabe	R\$ 9.403.278	R\$ 21.421.054	R\$ 33.929.048	R\$ 46.362.767	R\$ 58.306.268	R\$ 169.422.416
Secuquinumabe	R\$ 9.813.749	R\$ 17.031.072	R\$ 23.635.982	R\$ 29.708.419	R\$ 35.307.549	R\$ 115.496.771
Certolizumabe pegol	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Total	R\$ 43.684.523	R\$ 79.673.310	R\$ 111.536.894	R\$ 139.725.639	R\$ 164.584.737	R\$ 539.205.103
<u>Cenário com CZP</u>						
Etanercepte	R\$ 3.024.112	R\$ 5.365.360	R\$ 7.051.616	R\$ 8.222.240	R\$ 8.905.104	R\$ 32.568.432
Adalimumabe	R\$ 12.774.705	R\$ 20.723.155	R\$ 25.881.071	R\$ 28.957.522	R\$ 30.570.085	R\$ 118.906.538
Infliximabe	R\$ 8.322.996	R\$ 14.227.868	R\$ 19.371.121	R\$ 23.854.982	R\$ 27.773.650	R\$ 93.550.617
Golimumabe	R\$ 6.595.664	R\$ 13.221.039	R\$ 20.009.820	R\$ 26.887.731	R\$ 33.899.338	R\$ 100.613.592
Secuquinumabe	R\$ 9.619.898	R\$ 16.520.011	R\$ 22.691.899	R\$ 28.229.892	R\$ 33.210.057	R\$ 110.271.757
Certolizumabe pegol	R\$ 2.752.428	R\$ 7.855.125	R\$ 13.347.337	R\$ 18.887.719	R\$ 24.096.266	R\$ 66.938.875
Total	R\$ 43.089.802	R\$ 77.912.558	R\$ 108.352.864	R\$ 135.040.086	R\$ 158.454.500	R\$ 522.849.811
<u>Diferença</u>	-R\$ 594.721	-R\$ 1.760.751	-R\$ 3.184.031	-R\$ 4.685.553	-R\$ 6.130.236	-R\$ 16.355.293

6. Incorporação de CZP em outros países

6.1. National Institute for Clinical Excellence and Health (NICE/Reino Unido)

A metanálise em rede apresentada anteriormente neste dossiê foi a base para a incorporação do CZP para pacientes com PsA pelo NICE⁹⁵. Ou seja, apesar da incerteza acerca de eficácia comparativa deste imunobiológico em relação aos demais anti-TNFs, resultado do efeito *placebo creep*, foi considerada que a evidência era suficiente para incorporação, tomando como base a análise ajustada para as taxas de resposta do placebo (*“The committee concluded it was reasonable to take into account the adjustment for both placebo response rate and class effect in the analyses.”*). Não houve apontamentos de preocupação com a segurança do CZP, julgado como comparável em relação aos demais anti-TNFs.

Ele foi aprovado como monoterapia, ou em combinação com metotrexato, para pacientes virgens de tratamento (sendo, então, uma opção a mais, juntamente com ADA, ETA e IFX, que já estavam incorporados), que apresentassem artrite periférica em três ou mais articulações dolorosas e três ou mais articulações inchadas, e a artrite psoriásica não tivesse respondido a pelo menos dois MMCD sintéticos em monoterapia ou em combinação. Também foi aprovado para pacientes que já tivessem usado um agente anti-TNF e tivessem parado de responder após as primeiras 12 semanas de tratamento.

6.2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH/Canadá)

A recomendação do CADTH (publicada em 2015) também foi de incorporação de CZP para AP moderada a grave que tenham falhado a um ou mais MMCDs, sendo usado em monoterapia ou associado ao metotrexato⁹⁶.

A decisão foi embasada, do ponto de vista clínico, especialmente no estudo RAPID-PsA. Não foram levantadas questões maiores acerca da segurança de CZP. Sobre a

metanálise apresentada pela UCB no pedido de incorporação, foi apontado que existia heterogeneidade importante entre os estudos, sendo difícil uma avaliação definitiva sobre a eficácia comparativa entre CZP e os demais agentes anti-TNF.

A análise econômica apresentada foi de custo-minimização, onde o principal problema apontado foi justamente a dificuldade de conclusões definitivas sobre a eficácia comparativa de CZP versus os demais anti-TNF. Apesar desta incerteza, o CZP foi incorporado.

6.3. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/Austrália)*

O CZP foi incorporado no sistema de saúde australiano em decisão de novembro de 2014, para uso após falha com tratamento baseado em MMCD sintéticos⁹⁷. O comitê avaliou a metanálise em rede submetida, tendo observado que as conclusões mudam substancialmente entre o modelo bruto (CZP pior que os demais anti-TNF) e modelo ajustado (ausência de diferenças significativas entre os anti-TNF). O comitê notou que não havia uma explicação óbvia para a diferença de resposta nos grupos placebo ao longo do tempo, e considerou que fazer o ajuste por esta diferença, que é importante, era metodologicamente adequado, portanto concordando com o ajuste na metanálise pelo “placebo creep”. A conclusão do comitê foi de que CZP não era inferior ao ADA, que foi o principal comparador no momento da submissão. Além disso, em termos de segurança, o comitê não apontou para diferenças entre CZP e ADA, ETA, IFX e GOL. A análise econômica apresentada foi de custo-minimização, onde CZP foi mais barato que ADA.

6.4. *Scottish Medicines Consortium (SMC/Escócia)*

A decisão de incorporação de CZP para AP na Escócia foi publicada em 07/07/2014⁹⁸. A indicação avaliada foi a utilização de CZP em conjunto com metotrexato, em pacientes com AP sem resposta adequada a MMCD. O CZP também poderia ser dado em monoterapia, em casos de intolerância ao metotrexato.

A evidência clínica que norteou a incorporação foi o estudo Rapid-PsA, já apresentado no presente dossiê. Foram observados os diversos desfechos de eficácia no estudo; sobre segurança, não houve apontamentos de preocupações. Foi submetida metanálise em rede semelhante à conduzida pelo NICE. Os resultados apresentados parecem ter sido os ajustados para o “placebo creep”, uma vez que é dito que a eficácia de CZP, quando comparada com os demais agentes anti-TNF na subpopulação sem uso prévio de anti-TNF, é semelhante. Não há críticas do SMC sobre estes resultados.

O estudo econômico submetido foi um modelo de Markov de custo-utilidade, comparando CZP com ADA, ETA, IFX e GOL. Também foi submetida uma análise de custo-minimização. Os desfechos usados na modelagem foram PsARC, PASI75 e HAQ-DI. No modelo de custo-efetividade, CZP dominou IFX, porém não foi custo-efetivo na comparação com os demais anti-TNFs. Porém, após a aplicação de um desconto no valor de venda de CZP ao governo escocês, CZP passou a dominar também ADA e GOL; na comparação com ETA, CZP seria menos custoso mas também menos efetivo.

A crítica feita no modelo de custo-efetividade foi de que, avaliando os resultados da metanálise em rede, não havia diferença significativa entre os tratamentos, sendo então mais adequada a análise de custo-minimização. Com o valor final oferecido ao governo escocês, o CZP era mais barato que os 4 comparadores.

7. Discussão e considerações finais

Para a eficácia comparativa de CZP versus demais anti-TNFs, a melhor evidência disponível é a metanálise em rede realizada pelo NICE inglês. Foi demonstrada semelhante eficácia semelhante entre os tratamentos, após realização de meta-regressão pelo efeito placebo (*“placebo creep”*) ser introduzida como ajuste na metanálise em rede. No modelo sem esse ajuste, o CZP apresentou eficácia inferior aos seus competidores. Novamente, aqui não haverá estudos *head to head* no futuro, de forma que esta é e seguirá sendo a globalidade da evidência. Ainda que haja incerteza (sobre qual modelo é mais adequado: o bruto, que mostra inferioridade de CZP, ou o ajustado pelo *“placebo creep”*, onde a eficácia foi similar), **é importante frisar que, nas quatro agências de ATS pesquisadas (Inglaterra, Escócia, Canadá e Austrália), o CZP foi incorporado em todas, e a análise utilizada foi a metanálise de com ajuste pelo *“placebo creep”*.**

Mesmo que haja dúvida sobre eficácia comparativa versus os anti-TNF antigos, o CZP apresenta efetividade (no estudo Rapid PsA: mais de 50% de pacientes atingindo ACR20 em 24 semanas no CZP, versus 24% no placebo, $p < 0.001$). E, considerando que o tratamento usualmente é reavaliado em período entre 12 e 24 semanas e, em pacientes que o tratamento não estiver sendo efetivo, pode proceder-se com a troca por outro anti-TNF ou SEC 300 mg, não há efeitos deletérios em longo prazo ao tentar-se iniciar pelo CZP. Deste modo, nos pacientes que CZP estiver sendo efetivo, a manutenção de CZP gera economia considerável por paciente por ano (para a grande maioria dos comparadores).

O estudo de custo-minimização mostra que, perante a maioria dos comparadores incluídos, o CZP tem menor custo anual por paciente tratado. No estudo de impacto orçamentário, a economia potencial é de cerca de 13 milhões por ano em pacientes com AP em 1ª linha. Mesmo em cenário de incorporação mais agressivo, com diminuição do *market share* do comparador mais barato, há ainda economia.

O CZP tem duas vantagens competitivas em relação aos seus comparadores: possibilidade de utilização em todos os trimestres da gestação sem transferência

detectável do medicamento ao feto (o que não é a situação recomendada para nenhum comparador), e uso em pacientes com doença de Crohn concomitante (vantagem especialmente na comparação com SEC, onde o uso não é indicado). Ademais, a posologia é a mesma em todas as indicações, algo que não ocorre em todos os seus competidores.

Portanto não resta dúvida de que, tanto da perspectiva clínica como econômica, a incorporação de CZP como primeira linha de tratamento biológico, junto com os demais agentes anti-TNF, é vantajosa para o SUS.

Bibliografia

1. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:ii14-7.
2. National Psoriasis Foundation. www.psoriasis.org/about-psoriasis [Accessed 13th September 2013].
3. NHS Choices. Psoriasis - Symptoms. <http://www.nhs.uk/Conditions/Psoriasis/Pages/Symptoms.aspx>. [Accessed 9th September 2013].
4. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2010;22(4):375-80.
5. Trontzas P, Andrianakos A, Miyakis S, et al. Seronegative spondyloarthropathies in Greece: a population-based study of prevalence, clinical pattern, and management. The ESORDIG study. *Clin Rheumatol*. 2005;24(6):583-9.
6. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;53(4):573.
7. Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982-2001. *J Rheumatol*. 2003;30(12):2641-4.
8. Hanova P, Pavelka K, Holcatova I, Pikhart H. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2010;39(4):310-7.
9. Soriano ER, Rosa J, Velozo E, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Buenos Aires, Argentina: a 6-year health management organization-based study. *Rheumatology*. 2011;50(4):729-34.
10. Nossent JC, Gran JT. Epidemiological and clinical characteristics of psoriatic arthritis in northern Norway. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2009;38(4):251-5.
11. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009;61(2):233-9.
12. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol*. 2000;27(5):1247-50.
13. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol*. 2009;36(2):361-7.
14. Kaipiainen-Seppanen O, Aho K. Incidence of chronic inflammatory joint diseases in Finland in 1995. *J Rheumatol*. 2000;27(1):94-100.
15. Soderlin MK, Borjesson O, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(10):911-5.

16. Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CE, Silman AJ, Bruce IN. Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(5):672-6.
17. Thumboo J, Uramoto K, Shbeeb MI, et al. Risk factors for the development of psoriatic arthritis: a population based nested case control study. *J Rheumatol*. 2002;29(4):757-62.
18. Eder L, Loo T, Chandran V, et al. Environmental risk factors for psoriatic arthritis among patients with psoriasis—a case-control study. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(Suppl 10):S809.
19. Gladman D. Clinical, radiological, and functional assessment in psoriatic arthritis: is it different from other inflammatory joint diseases? *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(suppl 3):iii22.
20. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(12):1460-8.
21. Harrison BJ, Silman AJ, Barrett EM, Scott DG, Symmons DP. Presence of psoriasis does not influence the presentation or short-term outcome of patients with early inflammatory polyarthritis. *J Rheumatol*. 1997;24(9):1744-9.
22. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(6):778-83.
23. Johnson SR, Glaman DD, Schentag CT, Lee P. Quality of life and functional status in systemic sclerosis compared to other rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2006;33(6):1117-22.
24. Picchianti-Diamanti A, Germano V, Ferlito C, Migliore A, D'Amelio R, Lagana B. Health-related quality of life and disability in patients with rheumatoid, early rheumatoid and early psoriatic arthritis treated with etanercept. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2010;19(6):821-6.
25. Zink A, Thiele K, Huscher D, et al. Healthcare and burden of disease in psoriatic arthritis. A comparison with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006;33(1):86-90.
26. Louie GH, Reveille JD, Ward MM. Challenges comparing functional limitations in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2009;27(4 Suppl 55):S83-91.
27. Husted JA, Tom BD, Farewell VT, Schentag CT, Gladman DD. A longitudinal study of the effect of disease activity and clinical damage on physical function over the course of psoriatic arthritis: Does the effect change over time? *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(3):840-9.
28. Husted JA, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD. Occurrence and correlates of fatigue in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1553-8.
29. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Cook RJ. Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2001;45(2):151-8.

30. Husted JA, Gladman DD, Long JA, Farewell VT. A modified version of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) for psoriatic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 1995;13(4):439-43.
31. Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28(8):1842-6.
32. Dandorfer SW, Rech J, Manger B, Schett G, Englbrecht M. Differences in the patient's and the physician's perspective of disease in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42(1):32-41.
33. Husted JA, Tom BD, Farewell VT, Gladman DD. Longitudinal analysis of fatigue in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(9):1878-84.
34. Salaffi F, Carotti M, Gasparini S, Intorcia M, Grassi W. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:25.
35. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, Bertoni M, Cassara E. Psoriatic arthritis: a systematic review. *International journal of rheumatic diseases*. 2010;13(4):300-17.
36. Akgul O, Ozgocmen S. Classification criteria for spondyloarthropathies. *World journal of orthopedics*. 2011;2(12):107-15.
37. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(8):2665-73.
38. Taylor WJ, Marchesoni A, Arregghini M, Sokoll K, Helliwell PS. A comparison of the performance characteristics of classification criteria for the diagnosis of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;34(3):575-84.
39. Lopez-Pedreira C, Perez-Sanchez C, Ramos-Casals M, Santos-Gonzalez M, Rodriguez-Ariza A, Cuadrado MJ. Cardiovascular risk in systemic autoimmune diseases: epigenetic mechanisms of immune regulatory functions. *Clinical & developmental immunology*. 2012;2012:974648.
40. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1387-94.
41. Deora A, Hegde S, Lee J, et al. Transmembrane TNF-dependent uptake of anti-TNF antibodies. *mAbs*. 2017:0.
42. Ruuls SR, Sedgwick JD. Unlinking tumor necrosis factor biology from the major histocompatibility complex: lessons from human genetics and animal models. *Am J Hum Genet*. 1999(0002-9297 (Print)).
43. Veronese FM, Mero A. The impact of PEGylation on biological therapies. *Biodrugs*. 1999(1173-8804 (Print)).
44. Kirkham B, Mease P, McInnes I, et al. Secukinumab provides rapid and sustained reductions in dactylitis and enthesitis in patients with psoriatic arthritis: Analysis of data from the phase 3 randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled future 2 study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75:599-600.
45. Harris JM, Martin Ne Fau - Modi M, Modi M. Pegylation: a novel process for modifying pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2001(0312-5963 (Print)).

46. Mariette X, Förger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):228-33.
47. Clowse ME, Forger F, Hwang C, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(11):1890-6.
48. Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ (Clinical research ed)*. 2005;331(7521):897-900.
49. Corbett M, Chehadah F, Biswas M, et al. Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis following inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2017;21(56):1-326.
50. C L, E M, J G. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins J, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration Disponível em: www.cochrane-handbook.org. 2011.
51. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 2011. Available from: www.cochrane-handbook.org.
52. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(1):48-55.
53. Gladman D, Fleischmann R, Coteur G, Woltering F, Mease PJ. Effect of certolizumab pegol on multiple facets of psoriatic arthritis as reported by patients: 24-week patient-reported outcome results of a phase III, multicenter study. *Arthritis care & research [Internet]*. 2014; 66(7):[1085-92 pp.]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01012249/full>.
54. Mease P, Deodhar A, Fleischmann R, et al. Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumour necrosis factor exposure. *RMD open*. 2015;1(1):e000119.
55. Van Der Heijde D, Deodhar A, Fitzgerald O, et al. 4-year results from the RAPID-PsA phase 3 randomised placebo-controlled trial of certolizumab pegol in psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2018;4(1).
56. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2015;386(9999):1137-46.
57. Kivitz A, Nash P, Tahir H, et al. Arthritis: Primary results through 52weeks from a phase-3 randomized placebo-controlled study (future 4). *Journal of Clinical Rheumatology*. 2018;24(3):S1-S2.
58. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(2):CD008794.

59. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(10):3279-89.
60. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(4):1227-36.
61. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(8):1150-7.
62. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *The Journal of rheumatology*. 2007;34(5):1040-50.
63. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(7):2264-72.
64. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2000;356(9227):385-90.
65. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):976-86.
66. Ye W, Tucker LJ, Coates LC. Tapering and Discontinuation of Biologics in Patients with Psoriatic Arthritis with Low Disease Activity. *Drugs*. 2018;78(16):1705-15.
67. Ministério da Saúde. Certolizumabe pegol para o tratamento da artrite psoríaca. Relatório de recomendação no. 486. . 2019.
68. Peluso R, Iervolino S, Vitiello M, Bruner V, Lupoli G, Di Minno MN. Extra-articular manifestations in psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2015;34(4):745-53.
69. Whitlock SM, Enos CW, Armstrong AW, et al. Management of psoriasis in patients with inflammatory bowel disease: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):383-94.
70. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;148(2):344-54.e5; quiz e14-5.
71. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 2007;357(3):228-38.
72. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 2007;357(3):239-50.
73. Sandborn WJ, Lee SD, Randall C, et al. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in the treatment of Crohn's disease: 7-year results from the PRECISE 3 study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;40(8):903-16.

74. van de Kerkhof PC, Griffiths CE, Reich K, et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75(1):83-98.e4.
75. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *The New England journal of medicine*. 2015;373(26):2534-48.
76. Kavanaugh A, Cush Jj Fau - Ahmed MS, Ahmed Ms Fau - Bermas BL, et al. Proceedings from the American College of Rheumatology Reproductive Health Summit: the management of fertility, pregnancy, and lactation in women with autoimmune and systemic inflammatory diseases. (2151-4658 (Electronic)).
77. Hazes JM, Coulie Pg Fau - Geenen V, Geenen V Fau - Vermeire S, et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. (1462-0332 (Electronic)).
78. Baker T, Kevorkian L, Nesbitt A. FRI0162 Investigation into the binding affinity of certolizumab pegol to FcRn and functional consequences for FcRn-mediated transcytosis: comparison to infliximab, adalimumab and etanercept. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(Suppl 3):A426-A.
79. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(9):1426-38.
80. Porter C, Armstrong-Fisher S, Kopotsha T, et al. Certolizumab pegol does not bind the neonatal Fc receptor (FcRn): Consequences for FcRn-mediated in vitro transcytosis and ex vivo human placental transfer. *Journal of reproductive immunology*. 2016;116:7-12.
81. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013;11(3):286-92; quiz e24.
82. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(5):795-810.
83. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHRP guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology*. 2016;55(9):1693-7.
84. Mariette X, Forger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. 2018(1468-2060 (Electronic)).
85. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, et al. Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results From a Pharmacovigilance Safety Database. *Arthritis & rheumatology*. 2018;70(9):1399-407.
86. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. 2017.
87. Ramonda R, Lo Nigro A, Modesti V, et al. Atherosclerosis in psoriatic arthritis. *Autoimmunity reviews*. 2011;10(12):773-8.
88. Di Minno MN, Iervolino S, Peluso R, Scarpa R, Di Minno G. Carotid intima-media thickness in psoriatic arthritis: differences between tumor necrosis factor-alpha

- blockers and traditional disease-modifying antirheumatic drugs. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2011;31(3):705-12.
89. Tam LS, Li EK, Shang Q, et al. Tumour necrosis factor alpha blockade is associated with sustained regression of carotid intima-media thickness for patients with active psoriatic arthritis: a 2-year pilot study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(4):705-6.
90. Yang ZS, Lin NN, Li L, Li Y. The Effect of TNF Inhibitors on Cardiovascular Events in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: an Updated Meta-Analysis. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2016;51(2):240-7.
91. Lee JL, Sinnathurai P, Buchbinder R, Hill C, Lassere M, March L. Biologics and cardiovascular events in inflammatory arthritis: a prospective national cohort study. *Arthritis research & therapy*. 2018;20(1):171.
92. Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaci D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;79(2):302-14 e6.
93. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, et al. OP0200 Characteristics and outcomes of prospectively reported pregnancies exposed to certolizumab pegol from a safety database. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(Suppl 2):149.
94. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, et al. Clinical and Patient-reported Outcomes in Patients with Psoriatic Arthritis (PsA) by Body Surface Area Affected by Psoriasis: Results from the Corrona PsA/Spondyloarthritis Registry. *The Journal of rheumatology*. 2017;44(8):1151-8.
95. Reygaerts T, Mitrovic S, Fautrel B, Gossec L. Effect of biologics on fatigue in psoriatic arthritis: A systematic literature review with meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2018;85(4):405-10.
96. Ballegaard C, Jørgensen TS, Skougaard M, et al. Trial Characteristics as Contextual Factors When Evaluating Targeted Therapies in Patients With Psoriatic Disease: A Meta-Epidemiologic Study. *Arthritis Care and Research*. 2018;70(8):1206-17.
97. Tillett W, Bojke L. Work disability and the cost-effectiveness of drugs to treat rheumatic diseases - Time for a new dialogue? *Journal of Rheumatology*. 2018;45(8):1075-7.
98. Iragorri N, Hofmeister M, Spackman E, Hazlewood GS. The effect of biologic and targeted synthetic drugs on work- and productivity-related outcomes for patients with psoriatic arthritis: A systematic review. *Journal of Rheumatology*. 2018;45(8):1124-30.

Apêndice

Tabela Suplementar 1. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos

Estudo	Duração do estudo (placebo-controlado / seguimento) Semanas	Grupos	Participantes								
			N	Sexo Feminino N (%)	Idade (anos) Média ± DP	Tempo de diagnóstico AP (anos) Média ± DP	Uso prévio de anti-TNF N (%)	Psoríase com BSA ≥ 3% N (%)	Dactilites Entesit e N (%)	Contagem de articulações doloridas (0-78) Média ± DP	Contagem de articulações edemacia das (0-76) Média ± DP
RAPI D-PsA	24/ 216	CZP	13	73	47,1	8,1 ± 8,3	23	76	38	19,6 ±	10,5 ±
		400 mg Q4W	5	(54,1)	(10,8)		(17,0)	(56,3)	(28,1) / 84 (62,2)	14,8*	7,5**
		CZP	13	74	48,2	9,6 ± 8,5	31	90	35	21,5 ±	11,0 ±
		200 mg Q2W	8	(53,6)	(12,3)		(22,5)	(65,2)	(25,4) / 88 (63,8)	15,3*	8,8**
Placebo	24/ 216	Placebo	13	79	47,3	7,9 ± 7,7	26	86	38	19,9 ±	10,4 ±
		6	(58,1)	(11,1)		(19,1)	(62,3)	(28,1) / 91 (66,9)	14,7*	7,6**	

Nota: O estudo previa cruzamento mandatório com re-randomização dos participantes não-respondedores do grupo placebo em 16 semanas. O estudo apresentou envolvimento do financiador no planejamento, manejo e/ou análise dos dados. *0-68 articulações; **0-66 articulações