

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Abril / 2021

CERTOLIZUMABE PEGOL PARA TRATAMENTO DE PACIENTES COM PSORÍASE EM PLACAS MODERADA A GRAVE

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração dos estudos

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA DO INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA - NATS/INC

Kátia Senna

Carlos Magliano

Isandra Meirelles

Marisa Santos

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos

para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1 - Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais parâmetros de custo e efetividade adotados no modelo.	32
Tabela 2. Custos dos tratamentos com medicamentos biológicos.	35
Tabela 3. Sumário de custos e consequências do caso base	36
Tabela 4. Resultados da RCEI na comparação do certolizumabe com adalimumabe e risanquizumabe.	36
Tabela 5. Cenário Atual: Impacto Orçamentário do Tratamento da Psoríase com Biológicos ao longo de 5 anos.	42
Tabela 6. Cenário Alternativo: Impacto Orçamentário da incorporação do Certolizumabe para o Tratamento da Psoríase com Biológicos ao longo de 5 anos.	42

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	13
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	15
Quadro 3. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.	Erro! Indicador não definido.
Quadro 4. Avaliação da equipe de pareceristas sobre os estudos apresentados pelo demandante	17
Quadro 5. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo parecerista.	17
Quadro 6. Sumário da Análise das Evidências (SoF) GRADE de eficácia e segurança do tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave com certolizumabe pegol.	22
Quadro 7. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	25
Quadro 8. População elegível para tratamento da psoríase com medicamento biológico (SUS)	40
Quadro 9. Custos dos tratamentos com os medicamentos biológicos.	41
Quadro 10. Taxa percentual de difusão dos biológicos.	41
Quadro 11. Medicamentos potenciais para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave em adultos.	44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo de tratamento da Psoríase	12
Figura 2. Risco de viés dos estudos da RS (Sbidian, 2020) pelo ROB-2.	18
Figura 3. Gráfico de classificação por medicamento biológico	20
Figura 4. Representação do modelo de árvore de decisão acoplado ao modelo de Markov	29
Figura 5. Risco de morte geral de acordo com o tempo	30
Figura 6 – Análise da fronteira de custo-efetividade dos tratamentos com biológicos para Psoríase moderada a grave. ..	37
Figura 7 - Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística de todos os tratamentos comparados.	38
Figura 8. ANEXO 1: Avaliação AMSTAR-2 Sbidian, 2020	54

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
ACE	Análise de custo-efetividade
AIO	Análise de impacto orçamentário
ATS	Avaliação de tecnologias em saúde
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS
CZP	Certolizumabe pegol
Fc	Fragmento cristalizável
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
MCS	Melhor cuidado de suporte
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
PASI	Índice da Gravidade da Psoríase por Área
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PCDT	Protocolo Clínico e Diretriz de Tratamento
PEG	Polietilenoglicol
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
Q2W	A cada 2 semanas
RCEI	Relação de custo-efetividade incremental
SMC	Scottish Medicine Consortium
SUS	Sistema Único de Saúde
W	Fator de necrose tumoral alfa



1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	INTRODUÇÃO.....	10
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	10
	4.2 Tratamento recomendado	11
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	13
	5.1 Preço proposto para incorporação.....	15
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	16
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante comentadas pelo parecerista	16
	6.2 Avaliação da qualidade das evidências - Parecerista	18
	6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	19
	6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	20
	6.3 Certeza geral das evidências (GRADE).....	21
	6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	24
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	24
	7.1 Avaliação econômica	24
	7.2 Impacto orçamentário	39
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	43
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	44
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
11.	REFERÊNCIAS	48
12.	APÊNDICE 1. Estratégia de busca e Fluxograma de seleção dos estudos.....	52
13.	ANEXOS.....	54



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 08/10/2020 pela UCB BIOPHARMA LTDA, sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Certolizumabe Pegol para o tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave que apresentaram falha ou intolerância à medicamentos não biológicos e que falharam ao adalimumabe, com peso inferior a 90kg., visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Certolizumabe Pegol (Cimzia®)

Indicação: Psoríase em placas de moderada a grave

Demandante: UCB Biopharma LTDA

Introdução: A psoríase é uma doença crônica inflamatória da pele e articulações, mediada pelo sistema imunológico, que se manifesta em diferentes formas, definida pelo surgimento de lesões endurecidas eritematosas e cobertas por escamas prateadas. A prevalência mundial oscila entre 0,5% e 11,4% e no Brasil em torno de 1,5%. O diagnóstico é estritamente clínico definido como leve ou moderada a grave, medido pelo índice PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) ou Índice de Gravidade da Área da Psoríase. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas elaborado pelo Ministério da Saúde incluiu recentemente o tratamento com medicamentos biológicos para a psoríase em placas moderada a grave em adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento sistêmico não biológico (metotrexato, acitretina e ciclosporina).

Pergunta: O tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave com certolizumabe pegol resulta em melhora clínica da psoríase em placas em relação aos outros tratamentos biológicos disponíveis?

Evidências clínicas: Foram apresentadas evidências de eficácia e segurança do certolizumabe com base em dados obtidos na meta-análise em rede elaborada por Sbidian e cols. (2020) demonstrando que para alcançar o desfecho PASI 90 ao ser comparado aos demais biológicos, o secuquinumabe, o ustequinumabe e o risanquizumabe foram mais eficazes que o certolizumabe com um RR de 1,98 [1,46-2,68], RR 1,42 [1,05-1,92] e RR 2,26 [1,65-3.16], respectivamente. Em relação a segurança, o evento adverso mais frequente associado ao uso do CZP, em ambas as doses, para o tratamento de doenças inflamatórias imunomediadas foi infecção, 28% maior no grupo CZP RR 1,28 (IC95% 1,13-1,45) quando comparado aos controles e em especial infecções graves RR 2,17 (IC95% 1,36-3,47). As infecções mais frequentes foram as respiratórias (faringite, nasofaringite, sinusite e síndrome gripal), urinárias e gastrointestinais (gastroenterite e abscesso perianal). As evidências de eficácia e segurança foram avaliadas como moderada a alta certeza, respectivamente, por meio da ferramenta GRADE.

Avaliação econômica: O certolizumabe obteve uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 290.522.145,48/QALY com dominância estendida pelo Risanquizumabe. No gráfico de dispersão da análise de sensibilidade pode ser observado que as simulações do tratamento com o certolizumabe mostraram menor eficácia em relação aos inibidores anti-IL (risanzumabe, ustequinumabe, secuquinumabe e ixequizumabe).

Análise de impacto orçamentário: O impacto orçamentário da incorporação do certolizumabe como opção ao adalimumabe, com uma migração de até 30% foi estimada em R\$ 587.011.606,06, e obteve um incremento de mais de 1 milhão no orçamento, ao longo de cinco anos.

Experiências internacionais: Certolizumabe está recomendado por mais de uma agência internacional (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Medicines Consortium (SMC) e Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)) para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos com falha terapêutica, intolerância ou contraindicação às terapias sistêmicas padrão (como ciclosporina, metotrexato e fototerapia). E o CADTH ressalta que o tratamento deve ser interrompido se a resposta ao tratamento com CZP não for demonstrada ao alcançar um PASI 75 em 16 semanas.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas sete tecnologias para compor o esquema terapêutico da psoríase em placas moderada a grave em adultos: bimequizumabe, brodalumabe, miriquizumabe, netaquimabe, tildaquizumabe, deucravacitinibe e piclidenoson. Apesar de não citar desfechos relacionados à falha terapêutica nos ensaios clínicos identificados para deucravacitinibe e piclidenoson, há possibilidade que estes medicamentos venham a ser potencialmente utilizados também nessa etapa de tratamento, visto o que se observa no tratamento de outras doenças de caráter imunológico.

Considerações finais: Com base em evidências de moderada a alta qualidade e nos resultados obtidos com o modelo de custo-efetividade não foram observadas vantagens em termos de eficiência do CZP em comparação aos biológicos já



disponíveis para o tratamento da psoríase moderada a grave sob a perspectiva do SUS, destacando-se os vários pressupostos e incertezas no modelo.

Recomendação preliminar: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 96ª Reunião Ordinária, no dia 07 de abril de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do certolizumabe pegol para o tratamento da psoríase moderada a grave em pacientes adultos no SUS. Os membros da Conitec consideraram que as evidências apresentadas sobre o certolizumabe pegol não mostraram vantagens em termos de eficiência em comparação aos biológicos já disponíveis para o tratamento da psoríase no SUS.



4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A psoríase é uma doença crônica inflamatória da pele e das articulações, mediada pelo sistema imunológico. Possui diversos fatores desencadeantes, desde a predisposição genética, estilo de vida, infecções, trauma físico, medicamentos e até mesmo fatores ambientais (1). Se manifesta em diferentes formas, mas a principal característica da doença é definida pelo surgimento de lesões endurecidas eritematosas e cobertas por escamas prateadas. A psoríase vulgar é a mais comum, com presença de placas que surgem com mais frequência no tronco, superfícies extensoras, membros e couro cabeludo. No entanto, também podem surgir em palmas e plantas dos pés (palmo-plantar), como em genitais. Outros subtipos de psoríase como eritrodérmica, pustular, gutata e inversa são menos comuns (1).

Apresenta uma prevalência mundial variável entre as populações, ocorrendo em crianças e adultos, com estimativas que podem oscilar entre 0,5% e 11,4%. As áreas mais distantes do equador tendem a apresentar prevalências mais elevadas (2). No Brasil, recente estudo descreveu uma prevalência em torno de 1,5% (3). É uma doença que ocorre em ambos os sexos e pode surgir em qualquer idade, com maior ocorrência entre a terceira e a quarta décadas de vida com registros de picos até os 20 anos e após os 50 anos (4-5).

Seu diagnóstico é focado estritamente na história e no quadro clínico, mas, devido ao grande polimorfismo, a psoríase muitas vezes necessita ter seu diagnóstico diferenciado de outras dermatoses e até ser auxiliado por análise histopatológica (6). A doença é definida clinicamente como leve ou moderada a grave, de acordo com grau de envolvimento da pele, medido pelo índice PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) ou Índice de Gravidade da Área da Psoríase. Esse método se utiliza de um escore (1 a 6), que expressa a gravidade da doença ao combinar as características da lesão (eritema, endurecimento e descamação) à superfície da área corporal acometida (BSA), que é expressa em porcentagem (de 1 a 100%). Dessa forma, o valor 1 significa menos de 10% da área acometida, o 2 de 10-29%, 3 de 30-49%, 4 de 50-69%, 5 de 70-89%, 6 de 90-100%. A psoríase com comprometimento maior que 3% a 10% da superfície corpórea é classificada como moderada a grave (7-8).

A psoríase tem demonstrado risco associado a algumas doenças como câncer de pele não melanoma, linfoma e câncer de pulmão, e por ser uma doença crônica imunomediada, acredita-se em um aumento na morbimortalidade explicado por um mecanismo inflamatório multissistêmico. Inclusive, tem-se descrito uma estimativa que cerca de 20% a 30% podem desenvolver artrite psoriática, que é uma artropatia inflamatória que geralmente se apresenta com fator reumatoide negativo e acompanha a psoríase cutânea (4).

Essa doença colabora com um importante impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, demonstrado por evidências de prejuízos comparáveis a outras doenças crônicas como o câncer, artrite e *diabetes mellitus*, que inclusive geram consequências econômicas para o sistema de saúde (4).



4.2 Tratamento recomendado

A psoríase, por ser uma doença crônica de caráter recidivo, requer um acompanhamento contínuo das lesões. Portanto, o principal objetivo do tratamento é o controle clínico com tempos prolongados de remissão da doença e melhora da qualidade de vida do paciente (4,5).

O tratamento normalmente é selecionado de acordo com a classificação da psoríase em leve, moderada ou grave, e inicialmente será indicada a via tópica, seguida por outras opções, como fototerapia e tratamentos sistêmicos (metotrexato, acitretina e ciclosporina), de acordo com a gravidade. A seleção leva em consideração as comorbidades e contraindicações para os diversos tratamentos. O algoritmo de tratamento proposto pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase (PCDT) elaborado pelo Ministério da Saúde (Figura 1), incluiu recentemente o tratamento com medicamentos biológicos para a psoríase em placas moderada a grave, em adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento sistêmico não biológico (metotrexato, acitretina e ciclosporina) (4).

No PCDT, estão recomendados os medicamentos biológicos da classe dos anti-TNF (adalimumabe e etanercepte) e anti-interleucinas, um que corresponde a classe dos anti-IL12/23 (ustequinumabe) e outro da classe anti-IL17 (secuquinumabe). A interleucina IL-17A, principal citocina produzida pelos linfócitos T CD4+ helper 17 (Th17), possui papel importante no tratamento da psoríase cutânea por ser encontrada no plasma e lesões dos pacientes com psoríase. Portanto, esses medicamentos apresentam boas taxas de resposta, tanto em pacientes com falhas aos tratamentos sistêmicos como os que não responderam aos demais medicamentos biológicos (3).

Dessa forma, o algoritmo de tratamento com medicamentos biológicos disposto no PCDT de psoríase orienta o uso do adalimumabe como primeira etapa da segunda linha de tratamento, ou seja, após falha, intolerância ou contraindicação ao uso do tratamento sistêmico não biológico). O secuquinumabe ou ustequinumabe são indicados na segunda etapa desta linha, ou seja, após falha, intolerância ou contraindicação ao adalimumabe. Dada sua menor eficácia em relação aos demais medicamentos biológicos, o etanercepte possui sua recomendação de uso restrita como primeira etapa de segunda linha em pacientes pediátricos, por ser o único medicamento biológico aprovado para uso em pacientes pediátricos com psoríase em placas moderada a grave (2). Tais escolhas estão representada didaticamente no fluxograma de tratamento do referido PCDT (Figura 1).

Anexo A – Fluxograma de tratamento psoríase

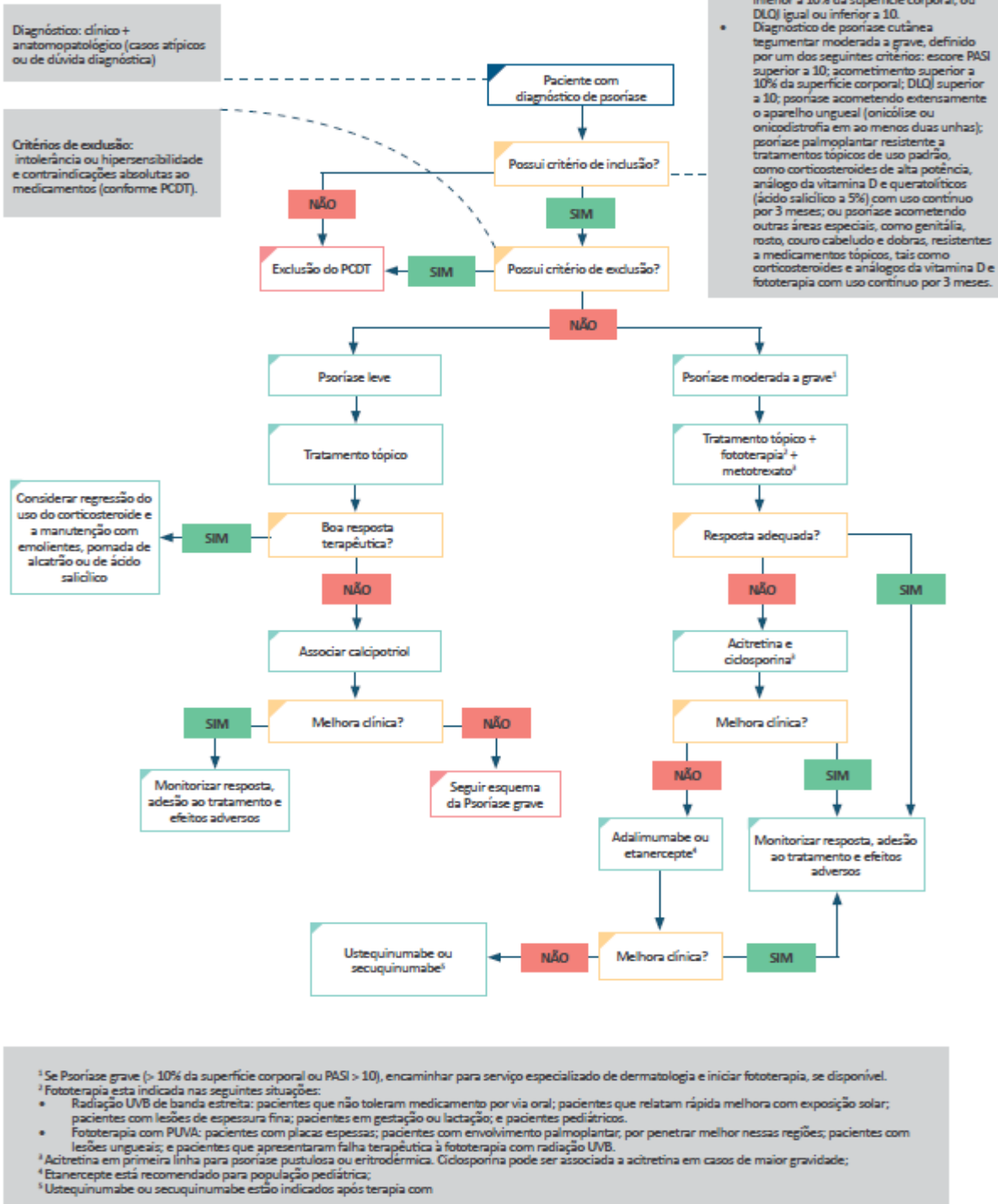


Figura 1. Algoritmo de tratamento da Psoríase
 Fonte: extraído do PCDT de Psoríase elaborado pelo MS em 2020 (4).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O certolizumabe pegol (CZP) é uma terapia biológica elaborada a partir de um fragmento Fab' de um anticorpo humanizado recombinante inibidor do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) expresso na *Escherichia coli* e conjugado com polietilenoglicol (PEG). A peguilação melhora o perfil farmacocinético e prolonga a meia-vida, permitindo uma dose subcutânea a cada quatro semanas (9).

O agente biológico anti-TNF peguilado certolizumabe pegol já possui aprovação para tratamento de artrite psoriásica, artrite reumatoide, espondilite anquilosante e doença de Crohn e, mais recentemente, recebeu aprovação para uso em psoríase em placas. Dentre os anti-TNF é o único que possui pouca ou nenhuma passagem transplacentária e risco mínimo de passagem para o leite materno em mulheres com doenças inflamatórias crônicas (9).

Alguns estudos recentes (10-11) demonstram mínima a nenhuma transferência de CZP no leite materno ou transplacenta. Um deles denominado CRADLE (10) foi o primeiro estudo farmacocinético desenhado para avaliar o nível de transferência de CZP em lactantes, e 17 receberam no mínimo três doses de 200 mg Q2W. Das 137 amostras de leite materno, 77 (56%) não tinham CZP mensurável e em 4/17 mães, todas as amostras estavam abaixo do limite inferior de quantificação. O PEG foi indetectável em 134/137 amostras (os resultados não puderam ser determinados em três amostras).

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento Biológico
Princípio ativo	certolizumabe pegol
Nome comercial	Cimzia® ²
Apresentação	Solução injetável em seringa de vidro preenchida com 1 ml de solução contendo 200 mg/ml de certolizumabe pegol. Embalagem com 2 seringas preenchidas + 2 lenços umedecidos em álcool.
Detentor do registro	UCB Biopharma LTDA (CNPJ 64.711.500/0001-14)
Fabricante	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Indicação aprovada na Anvisa	Psoríase em placa. Registro: 1236100870014 (Validade: 02/2027)
Indicação proposta	Pacientes adultos com psoríase em placa moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica.
Posologia e Forma de Administração	Dose de indução: A dose de indução recomendada de CIMZIA para pacientes adultos é de 400 mg (administrada como duas injeções de 200 mg cada por via subcutânea) inicialmente (semana 0) e nas semanas 2 e 4. Dose de Manutenção: A dose recomendada para pacientes adultos com psoríase em placa é 400 mg a cada 2 semanas. Em pacientes com peso corporal \leq 90kg pode ser considerada uma dose inicial de 400 mg (nas Semanas 0, 2 e 4) seguida por dose de 200 mg a cada duas semanas.

² Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bulário eletrônico. Cimzia. Disponível em: file:///C:/Users/kmsen/Downloads/bula_1612675902366.pdf Acesso em 08 de fevereiro de 2021.



Contraindicações: Hipersensibilidade ao certolizumabe pegol ou a qualquer outro componente da formulação. Tuberculose ativa ou outras infecções graves como sepse, abscessos e infecções oportunistas. Insuficiência cardíaca moderada a grave (classe III/IV NYHA).

Cuidados e Precauções: Os pacientes devem ser monitorados com atenção para detecção de sinais ou sintomas de infecções incluindo tuberculose, considerando que sua eliminação pode demorar até 5 meses, o monitoramento deve ser feito de modo contínuo durante este período.

O tratamento não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas, incluindo infecções crônicas ou localizadas. Considerar profilaxia antituberculose antes de iniciar o tratamento em pacientes com histórico de tuberculose latente em que um tratamento adequado não pode ser confirmado.

Em alguns casos, a reativação do vírus da hepatite B corrido concomitantemente com a terapia de antagonista TNF foi fatal. A maioria dos relatos ocorreu em pacientes que receberam concomitantemente outros medicamentos supressores do sistema imune, o que pode também contribuir para a reativação do HBV. Idealmente os pacientes devem ser testados para infecção pelo HBV antes de iniciarem o tratamento.

A possibilidade do maior risco de desenvolvimento de linfoma ou outra malignidade em pacientes tratados com antagonistas TNF não pode ser excluída.

Gravidez – Categoria de risco B, não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. – Ainda não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas para informar sobre os riscos relacionados ao medicamento. Cimzia® deve ser utilizado durante a gravidez somente se claramente necessário, e mulheres com potencial para engravidar devem adotar métodos de contracepção adequados e continuar a sua utilização durante pelo menos 5 meses após a última dose.

Eventos adversos: Durante os estudos clínicos Fase II e Fase III controlados durante a Semana 16, a proporção de pacientes com reações adversas sérias foi 3,5% com CIMZIA e 3,7% com placebo. Reação comum (ocorreram entre 1% e 10% dos pacientes que utilizaram este medicamento): infecção causada por bactérias (incluindo tuberculose [pulmonar, extrapulmonar e disseminada] e abscessos); infecções causadas por vírus (incluindo herpes, ferida em várias partes do corpo); infecção pelo vírus papilomavirus (que pode afetar a pele, mucosa genital feminina e masculina); gripe; Alterações nas células sanguíneas (incluindo linfopenia e neutropenia); Dor de cabeça (incluindo enxaqueca); Náusea (enjoo); vômitos; hepatite); Rash ,febre; dores; astenia; prurido ,reação no local de injeção.

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Solução injetável em seringa de vidro preenchida com 1 ml da solução contendo 200 mg/ml de certolizumabe pegol.	R\$ 453,00	PMVG 18% não disponível na lista de preços CMED R\$ 674,41 (PMVG 0%) Consulta em 28/01/2021	R\$ 453,00 Consulta em 28/01/2020

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) acesso em 28/01/2021 - disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos> ;

³ Menor valor de compra realizada em 2020 pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS) acesso em 28/01/2021 - disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf> .

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela UCB Biopharma LTDA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Cimzia® - Certolizumabe Pegol, para o tratamento da psoríase em placas de moderada a grave, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante comentadas pelo parecerista

A equipe de pareceristas do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Instituto Nacional de Cardiologia (INC) com base em boas práticas contidas nas Diretrizes Metodológicas de elaboração de Pareceres Técnico-Científicos (12) realizou a análise crítica das informações contidas no documento do demandante, e identificou que a busca por evidências mostrou coerência entre a estrutura do PICO proposto, a elaboração e estratégia de busca para a seleção dos estudos. Mesmo após uma nova busca na literatura, não foram recuperadas evidências complementares além dos estudos já selecionados pelo demandante, como respondendo ao que foi estabelecido no acrônimo PICO (Quadro 3). O fluxograma PRISMA e as estratégias de busca conduzidas pela equipe de pareceristas nas bases de dados eletrônicas Medline via Pubmed, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDRS), Embase e Lilacs no dia 09 de dezembro de 2020 estão apresentadas no Apêndice 1.

Entretanto, não ficou definido na construção do PICO ou mesmo nos critérios de elegibilidade a faixa etária definida para sua população, uma vez que o tratamento com certolizumabe está indicado para uso em população adulta. Ao definir seu comparador, o demandante optou por ampliar para “moléculas para tratamento de psoríase, em especial adalimumabe, ustequinumabe e secuquinumabe, e placebo”, o que engloba todos os biológicos. Enquanto PASI (Índice da Gravidade da Psoríase por Área, *do inglês Psoriasis Area Severity Index*) foi considerado importante como desfecho, além de segurança e qualidade de vida (Quadro 3).

Quadro 3. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes com psoríase em placas que falharam ao tratamento sistêmico de primeira linha (metotrexato, acitretina ou ciclosporina) e/ ou de MMCD-bio.
Intervenção (tecnologia)	Certolizumabe pegol
Comparador	Moléculas para tratamento de psoríase, em especial adalimumabe, ustequinumabe e secuquinumabe, e placebo
Desfechos (Outcomes)	Índice da Gravidade da Psoríase por Área (PASI); Segurança; Qualidade de vida
Tipo de estudo	Ensaio clínico controlado, estudos observacionais e revisões sistemáticas com ou sem meta-análises

Pergunta: O tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave com certolizumabe pegol resulta em melhora clínica da psoríase em placas em relação aos outros tratamentos biológicos disponíveis?

A análise das evidências foi descrita partindo, segundo o demandante, da elaboração de uma revisão sistemática que elegeu catorze estudos listados, dentre eles, oito revisões sistemáticas (RS), quatro ensaios clínicos randomizados (ECR) e dois estudos observacionais. O demandante descreveu separadamente cada um dos estudos, com as sínteses das

evidências encontradas em cada uma das revisões sem selecionar dentre elas a de maior escopo e melhor qualidade metodológica. Com isso, os resultados dos estudos foram apresentados de forma repetida, uma vez que os principais ECR realizados com CZP estavam incluídos em mais de uma publicação listada (Quando 4).

Quadro 4. Avaliação da equipe de pareceristas sobre os estudos apresentados pelo demandante

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação Pareceristas	
	Incluídos	Excluídos – Motivos
Sbidian, 2020 (13)	X	
Yasmeen, 2020 (14)		RS que não incluiu todos os ECR de Sbidian, 2020
Warren, 2020 (15)		RS que não incluiu todos os ECR de Sbidian, 2020
Carubbi, 2019 (16)		Estudo observacional
Blauvelt, 2019 (17)		ECR já contemplado na RS selecionada.
Sawyer, 2019 (18)		RS atualizada por Yasmeen, 2020
Lee, 2018 (19)		Tipo de estudo - atualização de documento de ATS com foco em avaliação econômica.
Lebwohl, 2018 (CIMPACT) (20)		ECR já contemplado na RS selecionada para análise (Sbidian, 2020)
Gottlieb, 2018 (CIMPASI-1 e 2) (21)		ECR já contemplado nas RS selecionadas para análise
Whitlock, 2018 (22)		Revisão não sistemática da literatura
Sbidian, 2017 (23)		Revisão sistemática que não incluiu todos os ECR disponíveis e analisados na RS selecionada.
Dattola, 2017 (24)		Estudo observacional
Capogrosso Sansone, 2015 (25)	X	
Reich, 2012 (26)		ECR em fase II incluído na RS

Com base no já explicitado criticamente com relação às informações fornecidas no documento encaminhado pelo demandante, os pareceristas optaram por delimitar a população da pergunta de pesquisa a adultos com psoríase em placa moderada a grave após falha com tratamentos sistêmicos não-biológicos e adotar todos os demais biológicos disponíveis como comparadores, exceto o etanercepte que está mais indicado para pediatria (Quadro 5). E ressalta-se que, de acordo com as boas práticas para a elaboração de revisões rápidas da literatura, uma revisão sistemática pressupõe uma síntese de estudos primários e não de outras revisões já elaboradas.

Sendo assim, optou-se por selecionar duas dentre as revisões sistemáticas listadas pelo demandante. A RS de Sbidian (2020) que mostrou o maior escopo e rigor metodológico para extrair os dados de eficácia e segurança do uso do certolizumabe para a análise das evidências e a de Capogrosso, 2015 (25), que de forma complementar avaliou dados de segurança com o uso do certolizumabe em população com doença inflamatória imunomediada.

Quadro 5. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo parecerista.

População	Pacientes adultos com psoríase em placas que falharam ao tratamento sistêmico não biológico (metotrexato, acitretina ou ciclosporina)
Intervenção (tecnologia)	Certolizumabe pegol
Comparador	Medicamentos biológicos disponíveis para tratamento da psoríase, exceto etanercepte
Desfechos (Outcomes)	Escore PASI (Psoriasis Area and Severity Index) 75 e 90 e eventos adversos
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado, revisões sistemáticas com ou sem meta-análise (padrão ou em rede)

Pergunta: O certolizumabe é mais eficaz e seguro que os demais medicamentos biológicos disponíveis para o tratamento de adultos com psoríase em placa moderada a grave, após falha de tratamento sistêmico com não-biológicos?

6.2 Avaliação da qualidade das evidências - Parecerista

As duas revisões Sbidian (2020) e Capogrosso (2015) foram avaliadas como de alta qualidade metodológica pela ferramenta de avaliação da qualidade metodológica de revisões sistemáticas (AMSTAR-2)³ (Anexo 1).

Sbidian, 2020 (13)

A revisão sistemática e meta-análise em rede elaborada por Sbidian (2020) foi uma atualização da RS publicada em 2017, que teve o objetivo de comparar e hierarquizar os agentes sistêmicos convencionais, pequenas moléculas e produtos biológicos para pessoas com psoríase moderada a grave de acordo com sua eficácia e segurança.

Foram considerados todos os ensaios clínicos de tratamentos sistêmicos em adultos (acima de 18 anos) com psoríase em placas moderada a grave ou artrite psoriática em comparação com placebo ou outro agente ativo. Os desfechos primários considerados foram, o clareamento total ou quase total das lesões (PASI \geq 90) na fase de indução (de 8 a 24 semanas após a randomização) e a proporção de participantes com eventos adversos graves (EAG) na fase de indução. Como desfechos secundários foram considerados os resultados com clareamento das lesões em 75% ou PASI 75 e demais eventos adversos.

O processo de seleção e extração de dados foi realizado por dois revisores e o risco de viés dos estudos primários utilizou a ferramenta *Risk of Bias* (RoB) da Colaboração Cochrane que avaliou como baixo risco, mais de 50% dos estudos, conforme demonstrado pelo gráfico extraído da publicação e apresentado na Figura 2.

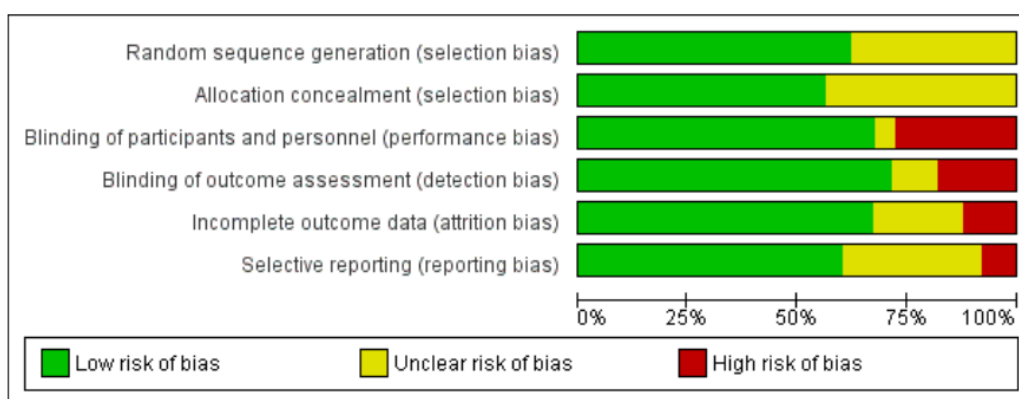


Figura 2. Risco de viés dos estudos da RS (Sbidian, 2020) pelo ROB-2.

³ Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008

Os resultados foram obtidos a partir de 140 estudos incluídos que avaliaram diferentes tratamentos sistêmicos para psoríase em placas de moderada a grave ou artrite psorásica em adultos, com um total de 51.749 participantes randomizados, com idade média de 45 anos.

Capogrosso, 2020 (25)

Essa revisão sistemática que teve como objetivo avaliar a ocorrência de eventos adversos com o uso do CZP em pacientes com doença inflamatória imunomediada selecionou 18 ECR com o uso do CZP isoladamente ou em combinação com outras terapias, como os medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs).

Os eventos foram contabilizados por paciente que tenha apresentado pelo menos um evento adverso (EA) de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), ou um EA grave (SAE), definido como qualquer evento que resulte em morte ou risco de vida, hospitalização e número de pacientes com reação adversa (ADR) ao medicamento.

6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Para avaliar a melhora clínica do paciente com psoríase, o índice PASI é uma das medidas mais importantes. Na meta-análise em rede aqui avaliada a resposta clínica crítica e definida como desfecho primário foi o clareamento das lesões em 90% com o índice PASI 90 e os eventos adversos graves.

Para o desfecho primário PASI 90 o certolizumabe foi eficaz e obteve um risco relativo (RR) de 18,54 [7,42-46,32] ao ser comparado ao placebo nos quatro ECR. Dado que os ECR com o CZP para psoríase até o momento somente foram comparados a placebo, essa meta-análise em rede permitiu uma análise do comportamento do CZP em relação aos demais biológicos disponíveis. Assim, a revisão demonstrou que para alcançar o desfecho PASI 90, o secuquinumabe, o ustequinumabe e o risanquizumabe foram mais eficazes que o certolizumabe com um RR de 1,98 [1,46-2,68], RR 1,42 [1,05-1,92] e RR 2,26 [1,65-3.16], respectivamente.

Na figura 3 encontra-se plotada a eficácia medida pelo (PASI 90) e a aceitabilidade pelos eventos adversos graves combinados em um gráfico de classificação bivariada. Nesse caso, os eventos adversos graves foram transformados em aceitabilidade usando os valores inversos dos RR, com isso os valores mais altos indicam maior aceitabilidade e, portanto, o melhor desempenho do medicamento ou tratamento estará no canto superior direito do gráfico.

Assim é possível identificar que o risanquizumabe, recentemente aprovado para incorporação no SUS foi o biológico que mostrou melhor performance quanto a eficácia e tolerabilidade.

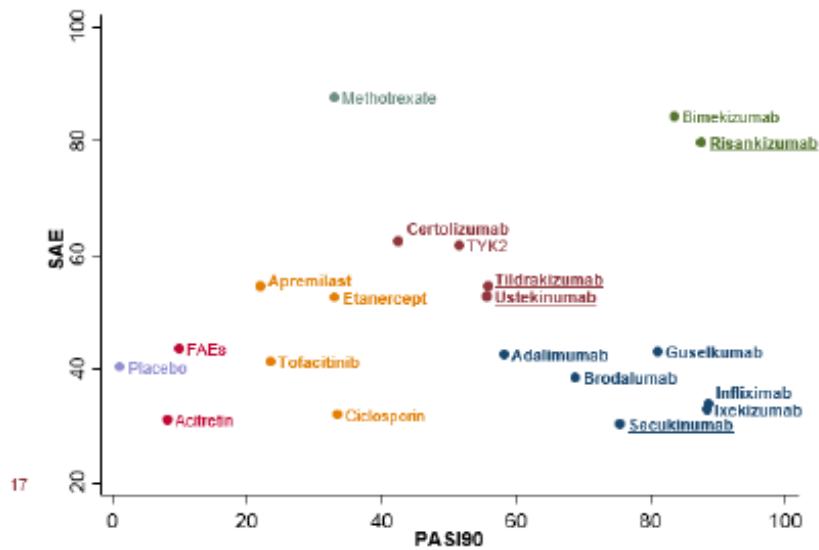


Figura 3. Gráfico de classificação por medicamento biológico
Fonte: Sbdian, 2020

De forma complementar a RS de Yasmeen, 2020 (14) que também incluiu os mesmos ECR de Sbdian (2020) fez uma análise comparativa entre as doses de tratamento com o CZP (400 e 200 mg), avaliando como principal desfecho de eficácia a resposta PASI em um ano de acompanhamento. O tratamento com certolizumabe 400 mg se mostrou superior ao tratamento com 200 mg (RR 1,12 [IC 95% 1-1,39] para atingir o PASI 75. Essa meta-análise demonstrou também que os inibidores de IL-17 (secuquinumabe) e IL-23 (ustequinumabe) tiveram melhor resultado em um ano, quando comparados a outras classes de biológicos.

6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Conforme descrito por Capogrosso (2015) (25), o evento adverso mais frequente associado ao uso do CZP, em ambas as doses, para o tratamento de doenças inflamatórias imunomediadas foi infecção, 28% maior no grupo CZP RR 1,28 (IC95% 1,13-1,45) quando comparado aos controles e em especial infecções graves RR 2,17 (IC95% 1,36-3,47) (25). As infecções mais frequentes foram as respiratórias (faringite, nasofaringite, sinusite e síndrome gripal), urinárias e gastrointestinais (gastroenterite e abscesso perianal). Quando analisados os eventos adversos graves em relação ao tratamento padrão ou placebo para psoríase, a dose de 200 mg mostrou um RR 2,90 (IC95% 0,12-69,81) e a de 400mg RR 5,09 (0,25-103,67), sem significância estatística.

Sbdian (2020) (13), em sua revisão fez uma síntese dos quatro ECR que incluíram 1.026 pacientes comparando CZP com placebo, e obteve como estimativa de efeito um RR de 1,19 [0,19 -7,50] para eventos graves. Importante sinalizar que os dados obtidos na análise se referem ao período de indução (8 a 24 semanas) do tratamento.

6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A certeza geral das evidências foi avaliada pelos pareceristas utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*⁴, que as classificou de moderada para o desfecho PASI 90 dos ECR que utilizaram como comparador apenas placebo e alta para Evento Adverso Grave da revisão de 18 ECR, conforme descrito no quadro 6.

O demandante relata ter avaliado como alta a qualidade da evidência para os desfechos PASI 75, qualidade de vida e segurança, utilizando o sistema GRADE. No entanto, não apresentou discriminada nenhuma das tabelas do sistema GRADE preenchidas.

⁴ Gopalakrishna, Gowri, et al. "Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable." *Journal of clinical epidemiology* 67.7 (2014): 760-768.

Quadro 6. Sumário da Análise das Evidências (SoF) GRADE de eficácia e segurança do tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave com certolizumabe pegol.

Pergunta: Certolizumabe comparado a Placebo para psoríase em placas moderada a grave

Bibliografia: Sbidian, 2020

Qualidade da Evidência							No de pacientes		Efeito		Certeza da Evidência	Importância
No dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certolizumabe	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
PASI 90 no período de indução												
4	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	325/811 (40.1%)	4/215 (1.9%)	RR 18.54 (7.42 para 46.32)	326 mais por 1.000 (de 117 mais para 236 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

a. 1 estudo teve alto risco de viés devido ao alto risco de viés para cegamento de participantes e equipe.

Pergunta: Certolizumabe comparado a controle para doenças imunomediadas

Bibliografia: Capogrosso Sansone, 2015

Qualidade da Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da Evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certolizumabe	controle	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Infeções graves

18	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	125/4589 (2.7%)	21/2403 (0.9%)	RR 2.17 (1.36 para 3.47)	10 mais por 1.000 (de 3 mais para 22 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
----	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------	----------------	------------------------------------	--	--------------	------------

Infeções não graves

14	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	1247/4147 (30.1%)	415/2071 (20.0%)	RR 1.28 (1.13 para 1.45)	56 mais por 1.000 (de 26 mais para 90 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
----	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-------------------	------------------	------------------------------------	---	--------------	------------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Para atingir o PASI90 como desfecho primário, o CZP foi menos eficaz que o ustequinumabe, secuquinumabe e o risanquizumabe com base nas comparações indiretas disponíveis.

O risco para infecções graves foi o evento adverso de maior peso, devendo ser avaliado no momento da prescrição individual de cada paciente.

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O Quadro 7 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da equipe de pareceristas, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

O demandante buscou atender as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde, para elaboração e redação de um estudo econômico (consultar Anexo 5, dossiê do demandante). Elaborou uma análise de custo utilidade e assumiu no modelo de Markov que o tratamento progrediria da fase de indução para a de manutenção dependendo da resposta do paciente, e que no período de manutenção ele poderia descontinuar o tratamento e passar a um novo tratamento, o qual denominou 'melhor cuidado de suporte' (terapias não biológicas, ou retorno ao tratamento anterior).

No que se refere aos parâmetros utilizados pelo demandante, faltou transparência para alguns dos itens e questionamos, por exemplo, a ausência de referência para a meta-análise citada como interna, e que seria a fonte de informação para a taxa de descontinuação em fase inicial. Assim como, os dados de eficácia do MCS que não foram identificados na meta-análise de Sawyer (2019) referenciada. Os valores de utilidade estimados para cálculo de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) foram apresentados sem citar referências.

Os custos adicionais de tratamento referentes a pacientes em uso dos medicamentos biológicos e aos que estão recebendo melhores cuidado de suporte se baseou no estudo de Fonia et al (2010) que há mais de 10 anos avaliou os custos com o surgimento dos medicamentos biológicos comparados aos tratamentos convencionais. Entendemos que a utilização desses dados não se justifica nesse modelo, uma vez que atualmente esta tecnologia já é uma classe de medicamento bem estabelecida. E que a proposta da presente análise é verificar dentre os medicamentos biológicos apresentados qual o mais custo-efetivo.

Quadro 7. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Análise de Custo-utilidade	O demandante complementou a modelagem elaborando uma análise por respondedor que não foi acatada pelos pareceristas.
Alternativas comparadas (Tecnologia x Comparador)	Tratamentos biológicos disponíveis no SUS para a segunda etapa de tratamento com biológicos, a saber: ustequinumabe e secuquinumabe.	Adequado
População em estudo e Subgrupos	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave que apresentaram falha ou intolerância à medicamentos não biológicos e também ao adalimumabe. Obs.: A população se limita a pacientes que apresentem peso inferior a 90kg (CZP na posologia de 200 mg a cada duas semanas).	Não foi encontrado estudo com comparação direta ao adalimumabe. Os dados não se referem a dose de 400 mg.
Desfecho(s) de saúde utilizados	PASI 75 foi selecionado como desfecho para determinação da resposta ao tratamento. Respondedores: Pacientes que alcançam PASI 75 durante a fase inicial. Os resultados da análise foram apresentados com relação a anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade. Segurança	Adequado
Horizonte temporal	Ao longo da vida	Adequado
Taxa de desconto	5% ao ano para custos e benefícios	Adequado
Perspectiva da análise	SUS	Adequada
Medidas da efetividade	PASI 50, 75 e 90; Custo por respondedor	Os parâmetros de eficácia do melhor cuidado de suporte (MCS) que foram baseados na resposta a placebo da meta-análise de Sawyer et al (2019) não foram localizados na referência. A interpretação do indicador de custo por respondedor como norteador das decisões sobre alocação de recursos em sistemas de saúde é limitada.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	PASI 75 Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)	Dados fornecidos em tabela para os dados de QALY não possuem referência, o que impede de identificar a fonte.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos. Incluíram custos de monitoramento dos pacientes em tratamento e custos descritos como adicionais (referentes a pacientes que estão em tratamento com medicamentos biológicos e pacientes que estão recebendo melhor cuidado de suporte). Foram extraídos dos últimos processos de compras para cada comparador.	A referência indicada (Fonia, 2010) apresenta os custos com internação e complicações durante o tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave em comparação ao uso dos biológicos, o que ocorria há mais de dez anos (publicação) quando essa classe de medicamentos estava entrando no mercado. Não consideramos adequado esse custeio.
Unidade monetária utilizada, data e conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$)	Adequado
Método de modelagem	Modelo de estados transicionais do tipo Markov	Adequado
Pressupostos do modelo	1. Assume-se que após falha de tratamento com qualquer um dos medicamentos, o paciente passe a receber MCS. 2. MCS consiste em terapias sistêmicas não biológicas, terapias tópicas, assim como atendimento ambulatorial e hospitalar. 3. Assume-se que pacientes em MCS não fazem uso de medicamentos. 4. Assume-se que os pacientes realizem autoaplicação dos medicamentos subcutâneos. 5. Taxa de 20% de descontinuação anual	A representação do modelo de Markov deixa claro que o caminho do paciente após descontinuação do medicamento no período de manutenção é um retorno a fase inicial, onde passa a receber o MCS. Interpretamos o MCS como a terapia sistêmica não biológica. A descrição do MCS está contraditória.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise probabilística multivariada	Adequada



O pressuposto assumido de que pacientes em MCS não fazem uso de medicamentos fica contraditório, uma vez que esse está descrito como terapia sistêmica não biológica, terapias tópicas, assim como atendimento ambulatorial e hospitalar.

O tratamento com CZP foi apresentado como resultando em menor custo total, mostrando uma diminuição de R\$ 20.317 em média por paciente, em relação ao secuquinumabe e uma diminuição média de R\$ 20.085 por paciente em relação ao ustequinumabe.

Uma análise de custo por respondedor também apresentada pelo demandante não foi considerada pelos pareceristas, pois, apesar de comumente encontrada em publicações especializadas e discussões de reembolso de medicamentos biológicos (27-29) norteando decisões e condutas clínicas, destacamos a limitação da interpretação desse indicador de custo por resposta como um norteador de alocação de recursos em sistemas de saúde.

A avaliação apresentada pelo demandante calcula a razão do custo do tratamento por seu desempenho em obter determinada resposta, como o percentual de pacientes que atingem o PASI 75, e com isso é feito um ranqueamento dos tratamentos de acordo com o custo por resposta. Assim, o tratamento mais eficiente, ou seja, onde a obtenção de uma resposta PASI 75 é feita com o menor investimento, seria aquele com o menor valor de custo por resposta. Nesse caso, seria importante se ter uma ideia clara do quanto a sociedade está disposta a pagar por cada resposta adicional ao PASI 75.

Sendo assim, com base nas limitações encontradas no modelo fornecido pelo demandante e aqui apresentadas, a equipe de pareceristas optou pela construção de um novo modelo de avaliação econômica completo. Ao ponderar a recorrente submissão de demandas para a avaliação de medicamentos biológicos para psoríase em placas de moderada a grave e a importância de uma discussão integrada das tecnologias, uma vez que estão indicadas para a mesma condição de saúde. O grupo de pareceristas utilizou aqui o modelo de avaliação econômica completa já apresentado em dois relatórios prévios, acrescido agora do certolizumabe, como mais um dentre os medicamentos biológicos em discussão para a psoríase moderada a grave.

Por fim, de forma a manter a transparência e acesso às informações norteadoras das decisões em políticas públicas, o modelo foi construído com o auxílio do software Microsoft Excel® e encontra-se disponível publicamente, podendo ser consultado no repositório *Data Mendeley* sob o identificador único <https://data.mendeley.com/datasets/wmtfvz9hcb>



Avaliação Econômica Parecerista

A avaliação econômica publicada por Riveros em 2014 (30-31), com dados nacionais foi utilizada por abordar uma análise completa de algumas das opções de medicamentos biológicos disponíveis sob a perspectiva do sistema de saúde brasileiro e com um levantamento dos demais custos associados ao tratamento da psoríase. Por fim, o modelo elaborado e atualizado pelo instituto americano de revisões clínicas e econômicas ICER (do inglês, *Institute for Clinical and Economic Review* – ICER) considera os dados mais recentes de efetividade comparativa, incluindo alguns agentes recentemente em discussão na Conitec (8,13). Consistentemente, todos os modelos citados trabalham com o racional do desempenho dos tratamentos nos variados parâmetros do PASI e as consequências clínicas e econômicas disso, realizando atualizações e adaptações de um modelo proposto por pesquisadores da Universidade de York (32).

O estudo de Sbidian 2020 (13) não fornece estimativas pontuais de eficácia ajustadas pela meta-análise em rede, essenciais para elaboração do modelo. Dessa forma, foram utilizadas como principais referências os trabalhos de Riveros 2014 (30-31) e ICER 2018 (33-34), na construção de um modelo econômico geral que permitiu responder quais os medicamentos biológicos com registro sanitário ativo no Brasil (independente da classe farmacológica) seriam mais custo-efetivos em termos de custo por QALY, em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, na perspectiva do SUS. O modelo já foi recentemente utilizado no relatório da Conitec de nº 534 que recomenda o uso do risanquizumabe para tratamento da psoríase em placas de moderada a grave.^v

População

Apesar de lidar com dados de diversas fontes, a intenção de generalização deste modelo seria para todos os pacientes adultos com idade média entre 45 e 50 anos diagnosticados com psoríase em placas moderada a grave e elegíveis ao tratamento com medicamentos biológicos no SUS. Desta forma, os dados incluídos no modelo se referem a ambos os pacientes com ou sem experiência prévia com medicamentos biológicos.

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde, com foco na esfera de financiamento do Ministério da Saúde.

Horizonte temporal

Considerando a característica crônica da psoríase, seus impactos e qualidade de vida (35) e a necessidade de tratamentos contínuos, foi adotado o horizonte temporal que contemplasse a expectativa de vida da população brasileira, de acordo com as estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

^vDisponível em: (http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20200921_Relatorio_Risanquizumabe_psoriase_534.pdf).

Taxa de desconto

Consoante às diretrizes metodológicas brasileiras (36), foram adotadas taxas anuais de desconto de 5% para ambos os custos e efetividades.

Comparadores

Foram definidas como estratégias em comparação não apenas os medicamentos biológicos em discussão, certolizumabe e seus comparadores adalimumabe, ustequinumabe e secuquinumabe, mas todos os medicamentos biológicos com registro sanitário ativo no Brasil (independente da classe farmacológica). Como exceção, não foi considerada a possibilidade de tratamento com o medicamento etanercepte, que, de acordo com o PCDT vigente de psoríase (4), já não teria seu uso recomendado para pacientes adultos devido à sua eficácia inferior em relação aos outros medicamentos biológicos no controle da psoríase cutânea (constando no protocolo apenas como opção para pacientes pediátricos). Já em relação ao medicamento infliximabe, dado que as premissas de sua ausência de recomendação no PCDT não necessariamente diziam respeito à sua baixa efetividade, mas seu custo (9), foi também previsto como uma das possibilidades de tratamento. Assim, o presente modelo considera a comparação das seguintes estratégias no tratamento da psoríase moderada a grave:

- adalimumabe
- **certolizumabe**
- infliximabe
- ixequizumabe
- risanquizumabe
- secuquinumabe
- ustequinumabe

Apesar da efetividade dos tratamentos convencionais (sintéticos) não fazer parte do objetivo deste modelo, foram também considerados como uma opção para os pacientes sem resposta aos tratamentos com medicamentos biológicos. Para tanto, foram acatados os tratamentos disponíveis no PCDT (4), com destaque para os agentes tópicos e o metotrexato.

Estrutura do modelo

Seguindo o racional adotado por Riveros (2014)(30-31) e ICER (2018) (33-34), que, por sua vez, segue a proposta do modelo bastante difundido e concebido por pesquisadores da Universidade de York (32), foi construído um modelo de árvore de decisão (período de indução) acoplado a um modelo de Markov (período de manutenção), como ilustrado na Figura 4.

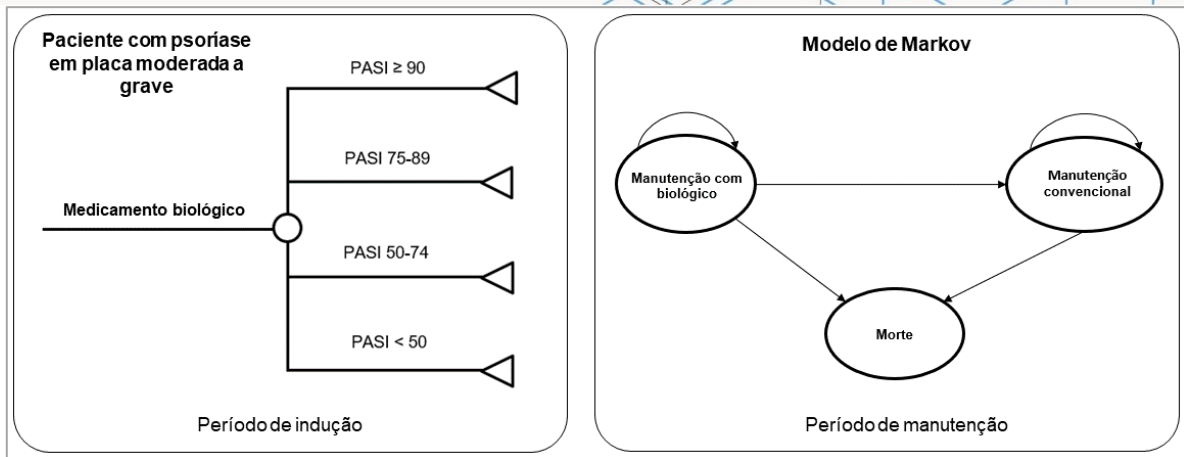


Figura 4. Representação do modelo de árvore de decisão acoplado ao modelo de Markov

Árvore de decisão

A partir da estratégia de tratamento, o paciente percorre um modelo de decisão de acordo com as probabilidades de obtenção dos parâmetros de PASI. O contexto analisado na árvore de decisão se refere ao chamado período de indução. Define-se como indução o período em que o desfecho primário foi avaliado nos ensaios clínicos de cada tratamento, sendo de 16 semanas para adalimumabe, certolizumabe e risanzumabe, 10 semanas para infliximabe e 12 semanas para demais tratamentos analisados (34). Cada um dos ramos da árvore irá definir a distribuição inicial dos pacientes nas coortes do tratamento de manutenção no modelo de Markov. Ao final de cada ramo, são também contabilizados os custos de acordo com cada estratégia de tratamento.

Modelo de Markov

Para considerar os desfechos em longo prazo durante a expectativa de vida dos pacientes, incluindo o acúmulo de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), foi construído um modelo de Markov convencional de ciclos anuais. A escolha fundamenta-se no fato de que o uso de probabilidades constantes de manutenção e descontinuação dos tratamentos, em vez da predição por eventos identificáveis, é uma estratégia plausível com a evolução da psoríase e com baixo impacto do pressuposto markoviano (ausência de memória) (37). Neste sentido, contudo, o modelo aqui construído possui algumas modificações do modelo primeiramente proposto pela Universidade de York (32), não assumindo probabilidade constantes de morte, mas probabilidades de transição tempo-dependentes com o intuito de mimetizar o envelhecimento dos indivíduos. Assim, a partir da entrada no modelo, todos os pacientes são submetidos aos riscos de morte ilustrados na Figura 5, baseados nas estimativas mais recentes de sobrevivência do IBGE.



Figura 5. Risco de morte geral de acordo com o tempo

O modelo de Markov trabalha com três possíveis estados de transição: em manutenção com medicamento biológico, em manutenção com tratamento convencional e morte. Consistente com modelos prévios (37,34), caracteriza-se como resposta a obtenção de um PASI > 75. Nesta lógica, para os indivíduos com resposta ao tratamento no período de indução, ou seja, que atingiram PASI 75-89 ou PASI > 90, foi considerada a manutenção com o tratamento biológico escolhido. Já para os indivíduos sem resposta no período de indução (PASI < 75) ou que descontinuam posteriormente o tratamento com biológico por falha ou efeitos adversos foi considerada a manutenção com tratamento convencional. Em ambos os estados foi prevista a transição para o estado de morte. Foi também considerada a correção de meio de ciclo (38) e uma coorte hipotética com 1.000 indivíduos em cada tratamento.

Pressupostos

Dada a necessidade de simplificação da realidade em parâmetros mensuráveis de custo e efetividade, a construção do modelo assumiu alguns pressupostos:

- Todos os indivíduos iniciam o tratamento aos 45 anos, o que é consistente com os dados de meta-análise utilizados;
- Seguindo a proposta validada em publicações anteriores deste modelo (30,32,37,39), após a falha terapêutica, não é considerada a possibilidade de tratamento com outro medicamento biológico. Ressalta-se que tal pressuposto não invalida esta análise, dado que o objetivo deste modelo não seria de avaliar possíveis linhas e sequências de tratamento, mas sim o ranqueamento dos medicamentos biológicos mais custo-efetivos;



- Os níveis de resposta obtidos durante o período de indução são mantidos até a descontinuação do tratamento. Tal pressuposto é suportado por dados de longo prazo que sugerem uma taxa alta de manutenção da resposta com tratamentos biológicos na psoríase (32). Da mesma forma, após o período de indução, não é prevista a transição entre os níveis de melhora do PASI. Contudo, a saída dos níveis é prevista nas taxas de descontinuação;
- Não é considerado o efeito combinado de tratamentos não biológicos (ex: agentes tópicos);
- Seguindo modelos prévios (34), assumiu-se que a taxa de descontinuação dos medicamentos mais novos (ixequizumabe, secuquinumabe e risanzumabe) seria a mesma do uestequinumabe;
- A taxa de descontinuação do certolizumabe assumida foi a mesma do adalimumabe que é da mesma classe terapêutica e utilizando como base um estudo recente demonstrando tal semelhança (40)
- Todos os indivíduos são afetados pela mesma probabilidade de morte da população geral brasileira de acordo com a idade, independente do estado de saúde e estratégia de tratamento.

Custos e consequências

Dados de efetividade

Ao construir seu modelo, o instituto ICER atualizou uma meta-análise em rede, consistente com os resultados da meta-análise realizada pela revisão Cochrane de Sbidian (2020) (13). Com base nos resultados da meta-análise, foram estimados os valores de probabilidade para cada um dos ramos de efetividade nos parâmetros PASI em distribuições multinomiais de Dirichlet (33). O presente modelo adota tais distribuições em seu caso base e análises de sensibilidade.

A partir de dados de seguimento, os autores também apresentam os dados de descontinuação de tratamento para cada uma das estratégias em análise (34). Os mesmos valores e pressupostos foram assumidos no modelo aqui relatado. Os valores destes parâmetros estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Principais parâmetros de custo e efetividade adotados no modelo.

Descrição do parâmetro	Rótulo		Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Fonte
Probabilidade anual de descontinuação do ixequizumabe (ano 1)	desc_ixe_ano1		0,160	0,120	0,200	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do ixequizumabe (anos seguintes)	desc_ixe		0,050	0,025	0,100	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do secuquinumabe (ano 1)	desc_secu_ano1		0,160	0,120	0,200	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do secuquinumabe (anos seguintes)	desc_secu		0,050	0,025	0,100	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do ustequinumabe (ano 1)	desc_uste_ano1		0,160	0,120	0,200	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do ustequinumabe (anos seguintes)	desc_uste		0,050	0,025	0,100	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do risanquizumabe (ano 1)	desc_risa_ano1		0,160	0,120	0,200	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do risanquizumabe (anos seguintes)	desc_risa		0,050	0,025	0,100	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do adalimumabe (ano 1)	desc_ada_ano1		0,270	0,200	0,340	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do adalimumabe (anos seguintes)	desc_ada		0,150	0,113	0,165	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do infliximabe (ano 1)	desc_ifx_ano1		0,270	0,200	0,340	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do infliximabe (anos seguintes)	desc_ifx		0,150	0,113	0,165	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do certolizumabe (ano 1)	desc_certu_ano1		0,270	0,200	0,340	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do certolizumabe (anos seguintes)	desc_certu		0,150	0,113	0,165	ICER, 2018
Utilidade geral (PASI > 75)	u_geral		0,8580	0,8400	0,8760	Zimmermann, 2017
Utilidade com doença ativa (PASI < 75)	u_doente		0,7650	0,7480	0,7860	Silveira, 2017; Davison, 2018
Custo do tratamento convencional (sem medicamentos biológicos)	c_tx_con	R\$	1.763,24	R\$ 1.586,92	R\$ 1.939,56	Riveros, 2014
Custo com exames (laboratoriais e não-laboratoriais)	c_exames	R\$	426,00	R\$ 383,40	R\$ 468,60	Riveros, 2014
Custo de consultas médicas e não-médicas	c_consulta	R\$	129,80	R\$ 116,82	R\$ 142,78	Riveros, 2014
Custo da indução do ixequizumabe	c_ixe_ind	R\$	9.541,12	R\$ 8.587,01	R\$ 10.495,23	Lilly, 2019
Custo da manutenção do ixequizumabe	c_ixe_man	R\$	14.311,68	R\$ 12.880,51	R\$ 15.742,85	Lilly, 2019
Custo da indução do secuquinumabe	c_secu_ind	R\$	8.698,48	R\$ 7.828,63	R\$ 9.568,33	Conitec, 2019
Custo da manutenção do secuquinumabe	c_secu_man	R\$	14.911,68	R\$ 13.420,51	R\$ 16.402,85	Conitec, 2019
Custo da indução do ustequinumabe	c_uste_ind	R\$	10.305,44	R\$ 9.274,89	R\$ 11.335,98	Conitec, 2019
Custo da manutenção do ustequinumabe	c_uste_man	R\$	20.610,88	R\$ 18.549,79	R\$ 22.671,96	Conitec, 2019
Custo da indução do risanquizumabe	c_risa_ind	R\$	6.791,44	R\$ 6.112,30	R\$ 7.470,58	Abbvie, 2019
Custo da manutenção do risanquizumabe	c_risa_man	R\$	13.582,88	R\$ 12.224,59	R\$ 14.941,17	Abbvie, 2019
Custo da indução do adalimumabe	c_ada_ind	R\$	4.398,70	R\$ 3.958,83	R\$ 4.838,57	Conitec, 2019
Custo da manutenção do adalimumabe	c_ada_man	R\$	10.556,88	R\$ 9.501,19	R\$ 11.612,57	Conitec, 2019
Custo da indução do infliximabe	c_ifx_ind	R\$	9.971,64	R\$ 8.974,48	R\$ 10.968,80	Conitec, 2019
Custo da manutenção do infliximabe	c_ifx_man	R\$	19.943,28	R\$ 17.948,95	R\$ 21.937,61	Conitec, 2019
Custo da indução do certolizumabe	c_certu_ind	R\$	4.983,00	R\$ 4.484,70	R\$ 5.481,30	Conitec, 2019
Custo da manutenção do certolizumabe	c_certu_man	R\$	11.778,00	R\$ 10.600,20	R\$ 12.955,80	Conitec, 2019
Taxa anual de desconto	r_desconto		0,05	-	0,10	Pressuposto
Idade inicial	idade_ini		45,00			Pressuposto

Elaboração própria

Dados de qualidade de vida (utilidade)

A qualidade de vida na psoríase é comumente avaliada pelo instrumento específico *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). A partir de estudos observacionais brasileiros com pacientes com psoríase atendidos no SUS (35, 39), em sua maioria moderada à grave e em tratamento sistêmico com metotrexato, pode-se estimar um valor médio de DLQI de 5,6 (IC de 95%: 3,99 a 7,21). Ao avaliar as respostas do tratamento convencional com metotrexato e acitretina, tais pacientes apresentaram uma resposta média de até 60% de melhora do PASI, ou seja, um desempenho abaixo do parâmetro de PASI < 75 (41). Apesar do instrumento DLQI não ser um instrumento baseado em preferências e, portanto, não informar valores de utilidade, de acordo com o algoritmo de mapeamento para o instrumento de qualidade vida EQ-5D-3L proposto por Davison, 2018 (41), tal valor representa uma redução de 10,82% (IC de 95%: 8,39% a 12,85%) dos valores de utilidade observados na população geral. Infelizmente, os dados dos estudos brasileiros não foram considerados robustos o suficiente para dar suporte ao mesmo racional de utilidade, de acordo com cada uma das respostas estratificadas do PASI (PASI > 50, PASI > 75 e PASI > 90) adotado no modelo do instituto ICER (33). Assim, com base nos dados obtidos por Zimmermann, 2016 (42), um estudo brasileiro com o EQ-5D em uma amostra de população geral com idade entre 50 e 65 anos, estimou-se que os pacientes com boa resposta (PASI > 75) tenham valores médios de utilidade de 0,858 (IC de 95%: 0,840 a 0,876), o que reflete a população geral na faixa etária em análise. Já os indivíduos que não apresentam uma boa resposta (PASI < 75), mantendo-se nos tratamentos convencionais, teriam valores de utilidade médios de 0,765 (IC de 95%: 0,748 a 0,786), refletindo a correlação do EQ-5D com os valores do DLQI de pacientes em tratamentos convencionais no SUS.

Dados de custos

Os custos relevantes em cada alternativa de tratamento foram levantados em moeda brasileira (R\$), adotando-se a perspectiva do SUS. Para tanto, foram consideradas fontes oficiais de informação sobre valores de aquisição, e estudos de custo prévios na perspectiva do SUS (Tabela 2).

Os custos dos tratamentos com medicamentos biológicos consideraram os valores de propostas de preços encaminhadas pelos demandantes e os valores mais recentes negociados pelo Ministério da Saúde. A contagem de doses considerou a posologia e esquemas de administração disponíveis em bula e diretrizes do SUS (18). Especificamente em relação ao número de doses no período de indução (dentro do primeiro ano de tratamento), adotou-se a mesma contagem utilizada pelo modelo de ICER (2018), que está coerente com as semanas de obtenção dos resultados de PASI nos ensaios clínicos. Para os períodos seguintes, foram consideradas as doses anuais em unidades por mês e não por semanas, ou seja, dispensações por competência (mês), dado que esta é a forma de controle e monitoramento adotada na assistência farmacêutica para os medicamentos especializados. A memória de cálculo para a estimativa de custo dos tratamentos com medicamentos biológicos é apresentada na Tabela 2.

Para a estimativa do custo dos tratamentos com medicamentos convencionais, exames e consultas, foi considerado o levantamento de custos do modelo prévio do tratamento da psoríase moderada a grave na perspectiva do SUS (31). Esse estudo publicado em 2014 se baseou em dados provenientes de bancos de preços públicos, e que foram verificados para o parecer atual, e não sofreram alterações significativas.

Análises de sensibilidade

Considerando a amplitude de valores, seus intervalos de confiança e distribuições de probabilidade descritos na Tabela 1, foram conduzidas análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas com uso de 1.000 simulações de Monte Carlo. Quando aplicável, foi prevista a condução de análise de Tornado, análise de incertezas com o plano de custo-efetividade e curvas de aceitabilidade. Este último foi baseado no cálculo do benefício monetário líquido (do inglês, *Net Monetary Benefits* – NMB) de cada estratégia. Adicionalmente, caso os tratamentos novos não se mostrassem custo-efetivos, foi também prevista a análise de limiar pela abordagem da fronteira de eficiência (43).

Tabela 2. Custos dos tratamentos com medicamentos biológicos.

Tratamento	Apresentação	Período de resposta (semanas)	Doses até a resposta	Doses de manutenção (ano 1)	Doses de manutenção > 1 ano	Custo Unitário	Custo até resposta	Custo manutenção (ano 1)	Custo manutenção > 1 ano	Fonte
Ixequizumabe 80 mg	80 mg	12	8	10	12	R\$ 1.192,64	R\$ 9.541,12	R\$ 11.926,40	R\$ 14.311,68	Lilly, 2020
Secuquinumabe 300 mg	150 mg	12	14	20	24	R\$ 621,32	R\$ 8.698,48	R\$ 12.426,40	R\$ 14.911,68	Ministério da Saúde, 2020
Ustequinumabe 45 mg *	45 mg	12	2,6	4,3	5,2	R\$ 3.963,63	R\$ 10.305,44	R\$ 17.175,73	R\$ 20.610,88	ICER, 2018, Novartis, 2020
Risanquizumabe 150 mg	150 mg	16	2	3	4	R\$ 3.395,72	R\$ 6.791,44	R\$ 10.187,16	R\$ 13.582,88	Abbvie, 2019; Abbvie, 2020
Adalimumabe 40 mg	40 mg	16	10	18	24	R\$ 439,87	R\$ 4.398,70	R\$ 7.917,66	R\$ 10.556,88	ICER, 2018; MS, 2020
Infliximabe 400 mg**	100 mg	10	12	23	24	R\$ 830,97	R\$ 9.971,64	R\$ 19.112,31	R\$ 19.943,28	Ministério da Saúde, 2020
Certolizumabe 200 mg	200 mg	16	11	18	26	R\$ 453,00	R\$ 4.983,00	R\$ 8.154,00	R\$ 11.778,00	UCB Biopharma Ltda, 2020

Nota: *45 mg (70%) e 90 mg (30%); **Dose média de 400 mg

Resultados

Caso base

Ao considerar os custos e consequências das sete estratégias de tratamento, observa-se que o certolizumabe possui efetividade semelhante ao adalimumabe e infliximabe em termos de QALY, mas com maior custo. (Tabela 3). Ao comparar o CZP ao tratamento com risanquizumabe e com adalimumabe observa-se que ele está dominado (dominância estendida) (Tabela 4).

Tabela 3. Sumário de custos e consequências do caso base

Medicamento	Custo	QALY
Adalimumabe	R\$ 59.457,17	11,91507
Infliximabe	R\$ 94.670,39	11,91437
Certolizumabe	R\$ 114.369,32	11,91526
Risanquizumabe	R\$ 117.146,59	12,25003
Secuquinumabe	R\$ 122.131,48	12,22684
Ixequizumabe	R\$ 123.613,78	12,24897
Ustequinumabe	R\$ 142.415,29	12,18036

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 4. Resultados da RCEI na comparação do certolizumabe com adalimumabe e risanquizumabe.

Medicamento	Custo	QALY	RCEI	Efetividade Incremental	Observação
Adalimumabe	R\$ 59.457,17	11,91507	R\$ -----		
Certolizumabe	R\$ 114.369,32	11,91526	R\$ 290.522.145,48	0,00019	Dominância estendida
Risanquizumabe	R\$ 117.146,59	12,25003	R\$ 8.295,99	0,3348	

Legenda: RCEi: razão de custo-efetividade incremental. **Fonte:** Elaboração própria.

Quando analisada a fronteira de custo-efetividade (Figura 6) o risanquizumabe e o adalimumabe permanecem como medicamentos de maior eficiência.

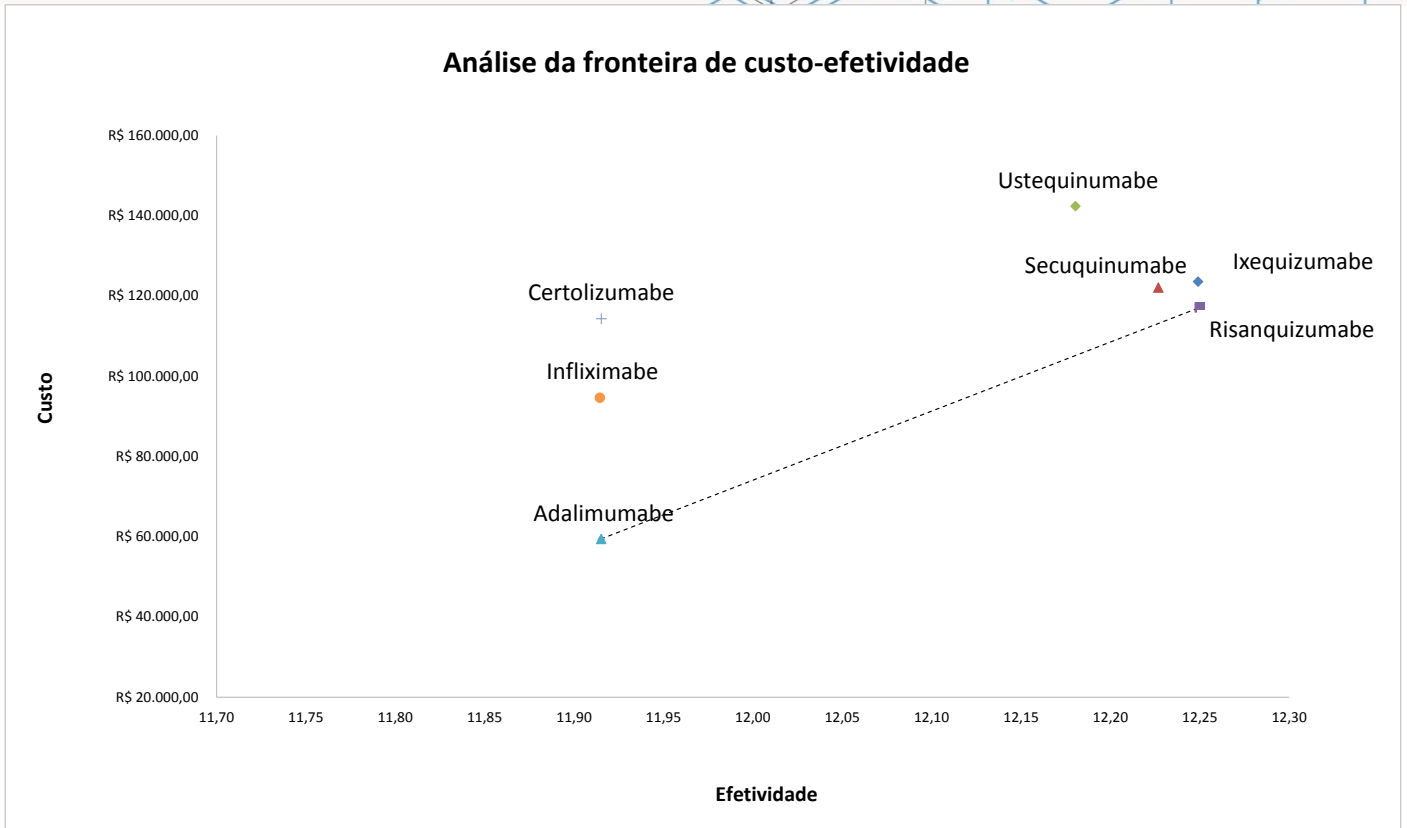


Figura 6 – Análise da fronteira de custo-efetividade dos tratamentos com biológicos para Psoríase moderada a grave. Fronteira da Eficiência com o Certolizumabe e todas as estratégias previamente incorporadas no SUS

Análise de sensibilidade

Foram conduzidas 1.000 simulações de Monte Carlo e assim pode se observar que a maioria das simulações do tratamento com CZP mostraram menor eficácia em relação aos inibidores anti-IL no gráfico de dispersão (Figura 7).

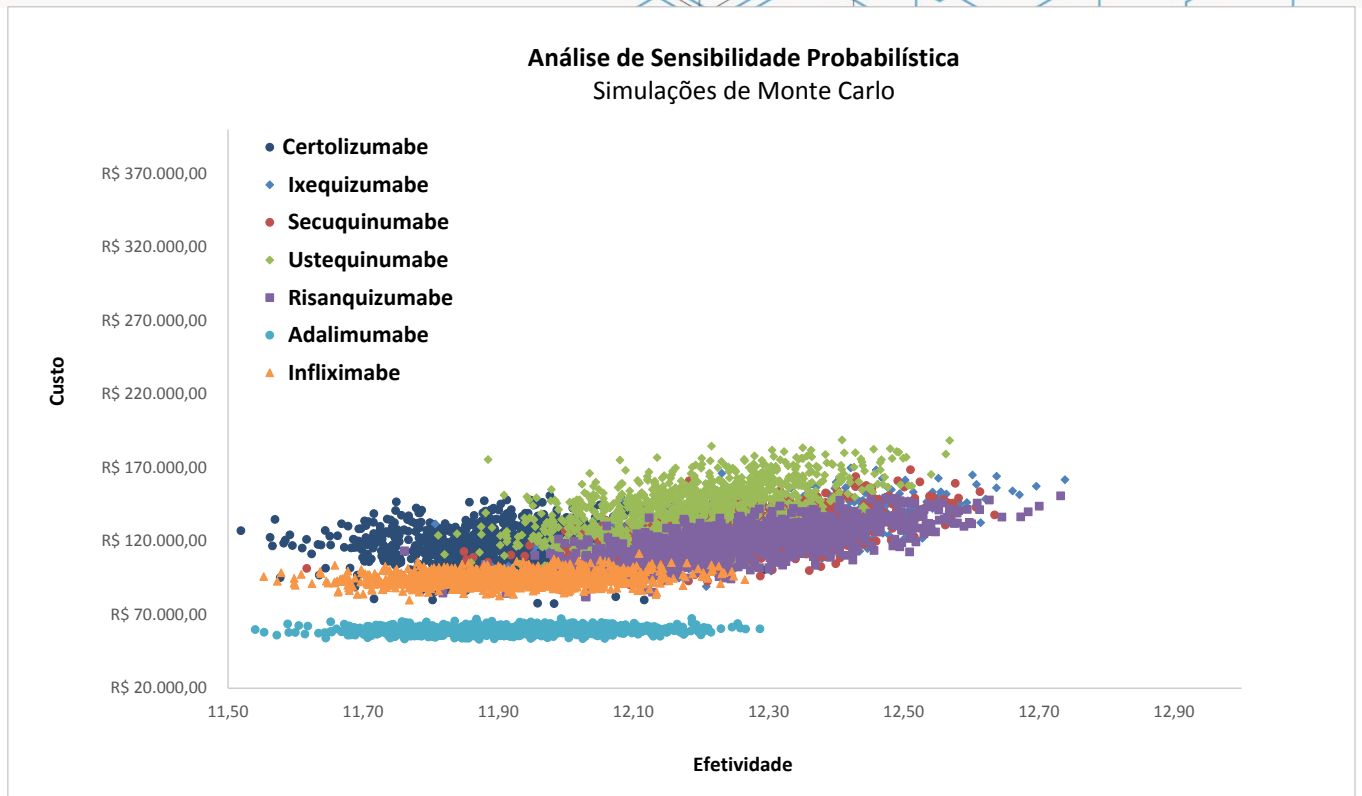


Figura 7 - Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística de todos os tratamentos comparados

Conclusão

Com base nos resultados do modelo, não há vantagens em termos de eficiência do CZP em comparação aos biológicos já disponíveis para o tratamento da psoríase moderada a grave. É importante ressaltar que a dose do CZP avaliada foi a de 200 mg conforme indicada pelo demandante, que possui um custo menor do que o risanquizumabe. Ressalta-se ainda que tais conclusões são baseadas no resultado de um modelo construído com importantes pressupostos e incertezas, as quais devem ser consideradas na sua interpretação. Pequenas modificações na estimativa de eficácia podem modificar os resultados da fronteira de eficiência.

7.2 Impacto orçamentário

Demandante

A análise de impacto orçamentário elaborada pelo demandante estimou os custos com a incorporação do medicamento biológico certolizumabe pegol como opção de tratamento para a população de pacientes com psoríase em placas de moderada a grave, que obtiverem falha, intolerância ou contraindicação ao adalimumabe, que já está recomendado como primeira escolha da linha de tratamento com biológicos após falha/intolerância a tratamento sistêmico com não biológicos, na perspectiva do SUS.

Sendo assim, considerou a inserção do CZP como mais uma opção para a segunda etapa da linha de tratamento com biológicos, que já tem como indicação no PDCT de psoríase (2020), os medicamentos biológicos secuquinumabe ou ustequinumabe (anti-interleucinas). Cabe lembrar que o CZP é um medicamento biológico da mesma classe anti-TNF que o adalimumabe.

A população alvo foi estimada com base em dados populacionais, prevalência e gravidade da doença, considerando a parcela de indivíduos com acesso ao SUS. Para determinar o percentual de pacientes candidatos ao uso de tratamento com biológico e os que falharam ao medicamento na primeira etapa. A partir da projeção da população brasileira do IBGE, foi calculado um percentual de 77% correspondente ao número de pessoas atendidas pelo SUS. A partir dessa população foi aplicada a taxa correspondente à prevalência de psoríase na população brasileira estimada pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (1,31%), e a taxa de 16,73% relativa à proporção de pacientes com psoríase de grau moderado a grave extraída de publicação com população americana. Para a proporção de pacientes que realizam tratamento com medicamentos biológicos (67%) e a proporção dos que falham ao adalimumabe (38%) também foram estimadas com base em dados da literatura.

Para o caso base, foi assumido que 100% dos pacientes com psoríase em placas e que tenham apresentado falha terapêutica/intolerância ao adalimumabe seriam elegíveis ao tratamento com certolizumabe 200 mg. E no cálculo dos cenários os dados de *market share* dos medicamentos biológicos foram estimados pelo demandante, assim como a taxa de descontinuação. Os custos de aquisição dos medicamentos foram os já utilizados na análise econômica.

Foram criados dois cenários alternativos ao atual, com um deles calculando apenas a população abaixo de 90 kg (cenário 1) e o segundo considerando a população elegível calculada de acordo com o relatório de medicamentos biológicos da CONITEC de 2018 (cenário 2).

Ao analisar as informações fornecidas pelo demandante e os parâmetros utilizados para o cálculo do impacto orçamentário, identificou-se que o cálculo da população elegível incluiu toda a população, ao invés de selecionar apenas indivíduos maiores de 18 anos. Como cenário atual não foi considerado o uso do adalimumabe e a migração do certolizumabe em sua substituição ao longo dos anos. Um dos cenários alternativos calculou o impacto sob a população

com as estimativas utilizadas previamente em relatório da Conitec, mas sem ajustes e atualização para o período 2021 a 2025.

Com base nos dados analisados e considerando algumas limitações encontradas no impacto orçamentário realizado pelo demandante, optou-se por reproduzir aqui os mesmos cenários já apresentados recentemente em relatório que avaliou a incorporação de outros medicamentos biológicos para a mesma condição de saúde à Conitec.

Impacto Orçamentário (Parecerista)

População

O parecerista optou por utilizar a população apresentada no relatório de nº 385 elaborado pela Conitec, que analisou medicamentos biológicos em 2018 (9), que foi estimada considerando o grupo de pacientes com psoríase moderada a grave com falha de resposta aos tratamentos de primeira linha, descritos PCDT. Para o presente relatório foi realizado um ajuste com uso de regressão linear para extrapolação da estimativa, compreendendo o período entre 2021 e 2025 (Quadro 8).

Quadro 8. População elegível para tratamento da psoríase com medicamento biológico (SUS)

Ano	2021	2022	2023	2024	2025
População	7.744	8.152	8.559	9.087	9.585

Os dados apresentados neste relatório se basearam no sistema de informações do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde (CEAF/MS), que estimou os pacientes em uso de medicamentos sintéticos dispensados no ano de 2017 a partir do CID 10 de psoríase (9) e frequências de uso de cada medicamento. Para identificar o grupo que seguiria para a terapia com medicamentos biológicos, a eficácia e percentuais de falha de cada medicamento não biológico foram consideradas para determinar essa população. Como o PCDT recomenda a ciclosporina como último medicamento após falhas com o metotrexato e acitretina, os pacientes que não obtiveram resposta PASI 75 com a ciclosporina foram então considerados como os candidatos ao uso de biológicos.

Cenários

O cenário de referência para o impacto orçamentário foi construído com base em uma das opções de tratamento com medicamentos biológicos da psoríase moderada a grave, recomendada no PCDT publicado em 2018. O protocolo recomenda iniciar com o adalimumabe como primeira etapa da linha de tratamento com biológicos, e lista dois outros medicamentos (ustequinumabe e secuquinumabe) como segunda etapa, que só devem ser prescritos em caso de falha ou contraindicação ao primeiro. Não há recomendação no SUS para o uso do certolizumabe como opção de tratamento biológico, até o presente momento.

Dessa forma, optou-se por assumir alguns pressupostos para construção do cenário atual de utilização dos biológicos para o tratamento de psoríase no SUS. Considerou-se que a população selecionada como elegível para iniciar o tratamento com biológicos, já estaria há mais de 1 ano em tratamento (fase de manutenção) e assim foi possível determinar uma parcela que já havia migrado para uso do segundo biológico.

O cenário atual foi estimado com base na recomendação para que o secuquimumabe e ustequimumabe sejam as opções de indicação em caso de falha do tratamento com adalimumabe. Nesse caso, 40% dos pacientes que migraram da etapa anterior com adalimumabe foram computados como em seu 1º ano de tratamento com o secuquimumabe ou ustequimumabe (20% cada), para fins de cálculo, e então seguiram com os anos de manutenção. Não foram computadas taxas de descontinuação ao medicamento, e quanto aos custos, foram considerados apenas os valores de aquisição das doses ao longo de cada ano, conforme descrito no quadro 9.

Quadro 9. Custos dos tratamentos com os medicamentos biológicos

Tratamento	Custo 1 ano	Custo Manutenção após 1º ano
Adalimumabe 40 mg	R\$ 7.917,66	R\$ 10.556,88
Secuquimumabe 300 mg	R\$ 12.426,40	R\$ 14.911,68
Certolizumabe 200 mg	R\$ 8.154,00	R\$ 11.778,00

Com base na população já apresentada no quadro 8, para o cenário referência ou atual, assumiu-se alguns pressupostos de utilização para cada um dos medicamentos a cada ano, ao longo de cinco anos. A partir do 2º ano os novos pacientes foram computados como se estivessem todos iniciando o tratamento com adalimumabe, e assim somados aos demais, que seguiram em manutenção. As taxas de difusão por biológico em cada cenário estão descritas no quadro 10 a seguir.

Quadro 10. Taxa percentual de difusão dos biológicos por cenários.

Medicamento	Adalimumabe		Certolizumabe		Secuquimumabe	Ustequimumabe
	Atual	Alternativo	Atual	Alternativo	Atual e Alternativo	Atual e Alternativo
2021	60	50	---	10	20	20
2022	40	25	---	15	40	20
2023	40	20	----	20	40	20
2024	40	15	----	25	40	20
2025	40	10	----	30	40	20

A análise do cenário referência que foi construído mostrou um impacto orçamentário de quase 600 milhões (Tabela 5), com valores anuais em torno de 100 milhões, para a opção de tratamento com base na recomendação de uso do secuquimumabe ou ustequimumabe como opção na ausência de resposta ao tratamento com adalimumabe.

Tabela 5. Cenário Atual: Impacto Orçamentário do Tratamento da Psoríase com Biológicos ao longo de 5 anos.

Cenário Atual. Impacto Orçamentário do Tratamento da Psoríase com Biológicos ao longo de 5 anos.

Tratamento	2021	2022	2023	2024	2025
Adalimumabe 40 mg	R\$ 49.051.487,23	R\$ 35.931.396,77	R\$ 37.646.361,92	R\$ 40.323.058,85	R\$ 42.315.142,10
Ustequinumabe 45 mg	R\$ 26.601.770,62	R\$ 31.922.124,75	R\$ 33.603.972,23	R\$ 35.281.697,54	R\$ 37.458.206,04
Secuquinumabe 300 mg	R\$ 19.246.008,32	R\$ 42.341.218,30	R\$ 48.624.006,14	R\$ 51.051.627,65	R\$ 54.200.974,46
Total Ano	R\$ 94.899.266,18	R\$ 110.194.739,82	R\$ 119.874.340,30	R\$ 126.656.384,03	R\$ 133.974.322,61
Impacto Orçamentário em 5 anos	R\$ 585.599.052,94				

Um cenário alternativo (Tabela 6) foi proposto para demonstrar o impacto da incorporação do certolizumabe com a mesma indicação do adalimumabe, como primeira etapa de biológico, em uma taxa de difusão semelhante à proposta pelo demandante.

Tabela 6. Cenário Alternativo: Impacto Orçamentário da incorporação do Certolizumabe para o Tratamento da Psoríase com Biológicos ao longo de 5 anos.

Cenário Alternativo. Impacto Orçamentário da incorporação do CZP para o Tratamento da Psoríase ao longo de 5 anos.

Tratamento	2021	2022	2023	2024	2025
Adalimumabe 40 mg	R\$ 40.876.239,36	R\$ 23.668.524,96	R\$ 20.434.424,77	R\$ 17.733.974,87	R\$ 13.536.031,54
Certolizumabe 200 mg	R\$ 6.314.457,60	R\$ 12.278.112,00	R\$ 17.725.708,80	R\$ 23.651.084,70	R\$ 30.461.441,40
Secuquinumabe 300 mg	R\$ 19.246.008,32	R\$ 42.341.218,30	R\$ 48.624.006,14	R\$ 51.051.627,65	R\$ 54.200.974,46
Ustequinumabe	R\$ 26.601.770,62	R\$ 31.922.124,75	R\$ 33.603.972,23	R\$ 35.281.697,54	R\$ 37.458.206,04
Total Ano	R\$ 93.038.475,90	R\$ 110.209.980,01	R\$ 120.388.111,95	R\$ 127.718.384,75	R\$ 135.656.653,44
Impacto Orçamentário em 5 anos	R\$ 587.011.606,06				
Impacto Incremental Cenário Atual x Alternativo (5 anos)	R\$ 1.412.553,12				

Esse cenário simulou a inserção do certolizumabe ao longo dos anos como uma opção ao adalimumabe. Para isso, foi definido um pressuposto de que o certolizumabe incorporaria 10% da população que normalmente utilizaria o adalimumabe e seguiria recebendo 5% a cada ano até atingir uma cobertura de 30% dos tratamentos, ao longo dos cinco anos.

Da mesma forma como no cenário referência, a partir do segundo ano os novos pacientes a cada ano foram computados como se estivessem todos iniciando o tratamento com adalimumabe, e assim foram acrescidos aos demais, que seguiram em manutenção.

Para isso, o biológico de segunda etapa (secuquinumabe) seria utilizado em 20% da população no primeiro ano, passando para 40% ao longo dos quatro anos seguintes. Como terceira opção, o ustequinumabe (20%) não variou sua população ao longo dos anos e, portanto, foi calculado sempre como ano de manutenção.

O cenário com a incorporação do certolizumabe como opção ao adalimumabe obteve um impacto orçamentário incremental de mais de 1 milhão ao longo de cinco anos.

8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca por avaliações do medicamento certolizumabe pegol em outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), sendo elas: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*⁶, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*⁷ e *Scottish Medicines Consortium (SMC)*⁸. Foram encontradas as seguintes análises:

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - recomenda o uso com as seguintes condições:

- Psoríase grave, conforme definido por um Índice de Área e Gravidade de Psoríase (PASI) total de 10 ou mais e um Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) de mais de 10
- Psoríase não respondeu a outros tratamentos sistêmicos, ou se forem contraindicados ou não tolerados
- Ser utilizada a menor dosagem de manutenção de certolizumabe pegol (200 mg a cada 2 semanas) após a dosagem de carga
- A empresa fornecerá o medicamento conforme o arranjo comercial.
- Suspende o certolizumab pegol após 16 semanas se a psoríase não tiver respondido a uma redução de 75% na pontuação PASI (PASI 75); ou 50% no score PASI (PASI 50) e uma redução de 5 pontos no DLQI desde o início do tratamento.

Scottish Medicines Consortium (SMC) - certolizumab pegol tem indicação de uso restrito. para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos candidatos à terapia sistêmica. Restrição do SMC: pacientes que não responderam às terapias sistêmicas padrão (incluindo ciclosporina, metotrexato e fototerapia), são intolerantes ou têm uma contraindicação a esses tratamentos.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - recomenda o uso com as seguintes condições de reembolso:

- Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica.
- O tratamento deve ser interrompido se a resposta ao tratamento com CZP não for demonstrada em 16 semanas, com uma resposta ao tratamento definida como a obtenção de pelo menos 75% de redução na pontuação do Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI 75).
- O paciente deve estar sob os cuidados de um dermatologista.
- O custo do plano de medicamentos de tratamento com CZP deve resultar em economia de custos em comparação com o custo do plano de medicamentos de tratamento com a terapia biológica alternativa menos cara reembolsada para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave

⁶ Disponível em <https://www.nice.org.uk/>.

⁷ Disponível em <https://www.cadth.ca/>.

⁸ Disponível em <https://www.scottishmedicines.org.uk/>

9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave, que obtiveram resposta insatisfatórias ao tratamento com medicamentos sintéticos e que tiveram falha ao tratamento com adalimumabe. A busca foi realizada no dia 09/02, utilizando-se os termos “*Plaque Psoriasis*” e “*Psoriasis*” no ClinicaTrials; no Cortellis, foi utilizado o termo “*Psoriasis*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando medicamentos resultantes da busca supracitada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com certolizumabe pegol (tecnologia analisada neste relatório de recomendação) ou que avaliam tratamento adjuvante ou combinado para a psoríase em placas.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **sete** tecnologias para compor o esquema terapêutico da psoríase em placas moderada a grave em adultos (Quadro 11).

Quadro 11. Medicamentos potenciais para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave em adultos.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para psoríase em placas moderada a grave em adultos
Bimequizumabe	Inibidor de IL-17A e IL-17F	Intravenosa Subcutânea	Fase 3 ^a	ANVISA/ EMA/ FDA Sem registro
Brodalumabe	Inibidor de IL-17A	Subcutânea	Fase 4 ^a	ANVISA Sem registro EMA/ FDA Registrado em 2017
Miriquizumabe	Antagonista de IL-23	Subcutânea	Fase 3 ^a	ANVISA/ EMA/ FDA Sem registro
Netakimabe	Inibidor de IL-17	Subcutânea	Fase 3 ^b	ANVISA/ EMA/ FDA Sem registro
Tildraquizumabe	Inibidor de IL-23	Intravenosa Subcutânea	Fase 4 ^c	ANVISA Sem registro EMA/ FDA Registrado em 2018
Deucravacitinibe	Inibidor de JAK-2	Oral	Fase 3 ^a	ANVISA/ EMA/ FDA Sem registro
Piclidenoson	Agonista de receptor de adenosina A3	Oral	Fase 3 ^c	ANVISA/ EMA/ FDA Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em fevereiro de 2021.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; IL – interleucina; JAK – Janus Kinase; a Completo; b Ativo, ainda não recrutando; c Recrutando.

O bimequizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, do tipo IgG1, que neutraliza as interleucinas 17A e 17F, com o potencial tratamento intravenoso da psoríase em placas moderada a grave. Até a última atualização desta

seção, ainda não havia sido registrado nas agências reguladoras pesquisadas para nenhuma indicação clínica (44-46). Os ensaios clínicos, finalizados ou em andamento, comparam o medicamento com placebo, adalimumabe, secuquinumab ou ustequinumab. Estudos de fase 3 com resultados publicados (NCT03410992 e NCT03370133) avaliaram o efeito de bimequizumabe (320 mg a cada quatro semanas, por via subcutânea) na proporção de pacientes que atingiram PASI 90 e remissão completa ou quase completa em PSA na semana 16. Em ambos os estudos, o medicamento demonstrou bons níveis de resposta, potencialmente superiores ao placebo e ustequinumabe, nos dois desfechos avaliados.

O brodalumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, do tipo IgG2, que se liga ao receptor IL-17A. No FDA, está registrado para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos candidatos à terapia sistêmica ou fototerapia, e que não apresentaram resposta ou perderam resposta a outras terapias sistêmicas (45). Na EMA, está indicado para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos candidatos à terapia sistêmica (44-46). A agência de ATS *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomendou brodalumabe como uma opção para o tratamento da psoríase em placas em adultos, somente se: a) a doença for grave, definido por PASI ≥ 10 e DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) ≥ 10 ; b) não houver resposta a outras terapias sistêmicas, incluindo ciclosporina, metotrexato e PUVA, ou se essas opções forem contraindicadas ou não toleradas; c) o tratamento deverá ser interrompido se não obtiver resposta adequada em 12 semanas (obtenção de PASI 75 desde o início do tratamento ou PASI 50 e redução de cinco pontos em DLQI desde o início do tratamento; d) a empresa fornecer o medicamento com o desconto acordado no esquema de acesso do paciente (48). A agência de ATS *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomendou o uso do brodalumabe para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave que são candidatos a terapia sistêmica ou fototerapia se os seguintes critérios e condições forem atendidos: a) reembolso de maneira semelhante a outros produtos biológicos usados no tratamento da psoríase em placas moderada a grave; b) o tratamento deve ser descontinuado se não apresentar uma resposta após 12 a 16 semanas; c) custo do tratamento com brodalumabe não deve exceder o custo da terapia biológica mais barata incorporada para psoríase em placas (49).

O miriquizumabe é um anticorpo humanizado de alta afinidade contra a subunidade p19 de IL-23, que está em fase de pesquisa clínica para o potencial tratamento da psoríase em placas moderada a grave. Até a última atualização desta seção, ainda não havia sido registrado para nenhuma indicação clínica nas agências reguladoras pesquisadas (44-46). Um ensaio clínico finalizado em 2020 avaliou miriquizumabe em relação ao secuquinumabe, porém, os resultados ainda não foram publicados. Estudo de fase 3 (NCT03482011) avaliou o efeito do medicamento (250 mg a cada quatro semanas, por via subcutânea) na proporção de pacientes que atingiram PASI 90 e remissão completa ou quase completa em PSA na semana 16. Segundo os resultados preliminares disponibilizados no ClinicalTrials, a proporção de pacientes que atingiram os desfechos foi de 64,3% (95% IC 59,7 a 68,9) e 69,3% (95% IC 64,9 a 73,7), respectivamente.

O netaquimabe é um anticorpo monoclonal que neutraliza a interleucina 17 que tem potencial para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave. Até a última atualização desta seção, o medicamento ainda não havia sido registrado em nenhuma das agências reguladoras pesquisadas para nenhuma indicação clínica (44-46). Ensaio clínico fase

3 em andamento compara netaquimabe (120 mg por semana, seguido de 120 mg a cada duas ou quatro semanas) com placebo; apesar de a previsão de término para 2020, ainda não foram publicados resultados do estudo (47).

O tildaquizumabe é outro anticorpo monoclonal humanizado, do tipo IgG1, que se liga à subunidade p19 de IL23. Nas agências EMA e FDA, está registrado para o tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave, que são candidatos para a terapia sistêmica ou fototerapia. Até a última atualização desta seção, ainda não havia sido registrado na Anvisa (44-46). Em 2019, o NICE avaliou e recomendou o tildraquizumabe como uma opção para o tratamento da psoríase em placas em adultos caso: a) a doença for grave, definido por um PASI ≥ 10 e DLQI ≥ 10 ; b) não houver resposta a outras terapias sistêmicas, incluindo ciclosporina, metotrexato e fototerapia, ou se essas opções são contraindicadas ou não toleradas; c) o tratamento deverá ser interrompido se não obtiver resposta adequada entre 12 e 28 semanas (obtenção de PASI 75 desde o início do tratamento ou PASI 50 e redução de 5 pontos em DLQI desde o início do tratamento; d) a empresa oferecer o tildraquizumabe com o desconto acordado no esquema de acesso do paciente (48). A agência canadense CADTH recebeu a demanda para avaliação do tildraquizumabe em 2019, contudo, até a última atualização desta seção, ainda estava em fase de análise (49).

O deucravacitinibe é um inibidor do receptor da tirosina quinase 2 pseudoquinase, que está em fase de pesquisa para o potencial tratamento oral de doenças autoimunes, incluindo a psoríase em placas moderada a grave. Até a última atualização desta seção, o medicamento ainda não havia sido registrado para nenhuma indicação clínica nas agências reguladoras pesquisadas (44-46). Os estudos de fase III avaliam o medicamento em relação ao placebo ou ao apremilaste; um dos estudos foi finalizado em 2020, porém, ainda não possui resultados publicados (47).

Por fim, o piclidenoson é um anti-inflamatório agonista do receptor de adenosina A3 (A3AR), que inibe a produção de citocinas inflamatórias. Até a última atualização desta seção, ainda não havia sido registrado para nenhuma indicação clínica nas agências reguladoras pesquisadas (44-46). Ensaio clínico de fase III está sendo conduzido para avaliação do medicamento, em relação ao apremilaste, em pacientes com psoríase em placas moderada a grave. O medicamento será utilizado na dose de 2 ou 3 mg a cada 12 horas, sendo que a conclusão do estudo está prevista para dezembro de 2021; ainda não foram publicados resultados para o estudo (47).

Apesar de não citar desfechos relacionados à falha terapêutica nos ensaios clínicos identificados para deucravacitinibe e piclidenoson, há possibilidade que estes medicamentos venham a ser potencialmente utilizados também nessa etapa de tratamento, visto o que se observa no tratamento de outras doenças de caráter imunológico.

Informação de patente

Foi depositado no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI) um pedido de patente para certolizumabe pegol, número PI 0106682-0, em junho de 2001. A patente foi concedida em outubro de 2020 e expira em outubro de 2030 (50).

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Evidências da eficácia e segurança do certolizumabe foram avaliadas como de moderada a alta qualidade. No entanto, os principais ensaios clínicos compararam o CZP apenas com placebo e uma meta-análise em rede (Sbidian, 2020) foi o que possibilitou uma análise mais adequada comparando-o com outros biológicos. Com base nessa evidência, o CZP mostrou ser inferior aos outros biológicos da classe das anti-interleucinas (secuquinumabe, risanquizumabe, ixequizumabe e ustequinumabe) para atingir o clareamento de lesões em 90%.

A semelhança de efetividade do CZP com outros medicamentos de mesma classe terapêutica (anti-TNF) para uso em psoríase foi registrada em estudo retrospectivo recente (40), mostrando uma taxa de descontinuação em torno de 60% em um ano. Dados que corroboram com os já identificados por Capogrosso (2015) que sintetizou dados de segurança em doença inflamatória imunomediada, mostrando um risco elevado para infecções graves com (RR 2,17; 1,36-3,47), comparado a placebo ou tratamento padrão incluindo 18 estudos.

Na análise de custo efetividade elaborada pelos pareceristas, o CZP obteve uma RCEI de R\$ 290.522.145,48 e efetividade incremental de 0,00019 em relação ao adalimumabe (dose de 200 mg indicada pelo demandante). No gráfico de dispersão da análise de sensibilidade pode ser observado que os diferentes cenários possíveis com o CZP se mostram sobrepostos aos cenários de tratamentos com risanquizumabe e secuquinumabe, tratamentos já disponibilizados no SUS.

Um impacto orçamentário foi estimado com a incorporação do certolizumabe como opção ao adalimumabe, no valor de R\$ 587.011.606,06, com um incremento de mais de 1 milhão no orçamento, ao longo de cinco anos.

Com base nas evidências e análise de econômica elaborada nesse parecer, não foram observadas vantagens em termos de eficiência do CZP em comparação aos biológicos já disponíveis para o tratamento da psoríase moderada a grave sob a perspectiva do SUS.

11 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 96ª Reunião Ordinária, no dia 07 de abril de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do certolizumabe pegol para o tratamento da psoríase moderada a grave em pacientes adultos no SUS.

Os membros da Conitec consideraram que as evidências apresentadas sobre o certolizumabe pegol não mostraram vantagens em termos de eficiência em comparação aos biológicos já disponíveis para o tratamento da psoríase no SUS.

12 REFERÊNCIAS

1. Serrano L, Maloney V, Gordon K B. Risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Immunotherapy* 2019 11:16, 1357-1370 .
2. Michalek, I., Loring, B. and John, S. (2017), A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31: 205-212. doi:10.1111/jdv.13854
3. Romiti R, Amone M, Menter A, Miot HA. Prevalence of psoriasis in Brazil - a geographical survey. *International journal of dermatology*. 2017;56(8):e167-e8.
4. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Psoríase, 2020. Disponível em: <http://conitec.gov.br/decisoes-sobreincorporacoes>.
5. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *The Journal of investigative dermatology*. 2013;133(2):377-85.
6. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de Psoríase e Guias de Tratamento. SBD, RJ 2018. Disponível em: http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/24326/4118143_345331.pdf
7. Feldman, S. Psoriasis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA:UpToDate Inc. Disponível em: <https://www.uptodate.com> (acesso em: 16/12/2019).
8. Menter, Alan et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 80, Issue 4, 1029 – 1072.
9. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review. Clinical Review Report for Certolizumab pegol (Cimzia). UCB Canadá Inc., 2020.
10. Clowse ME, Förger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, van Tubergen A, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis [Internet]*. 2017;76:1890–6. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2017-211384>
11. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo R-M, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis [Internet]*. 2018;77:228–33. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2017-212196>
12. Brasil/ Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério



da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 2014. 80 p.

13. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;
14. Yasmeen N, Sawyer LM, Malottki K, Levin LA, Apol ED, Jemec GB. Targeted therapies for patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response at 1 year. *J Dermatolog Treat.* 2020;1–50.
15. Warren RB, See K, Burge R, Zhang Y, Brnabic A, Gallo G, et al. Rapid Response of Biologic Treatments of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Comprehensive Investigation Using Bayesian and Frequentist Network Meta-analyses. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020;10:73–86.
16. Carubbi F, Fidanza R, Palmieri M, Ventura A, Tambone S, Cipriani P, et al. Safety and efficacy of certolizumab pegol in a real-life cohort of patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Dermatolog Treat.* 2019;1–6.
17. Blauvelt A, Reich K, Lebwohl M, Burge D, Arendt C, Peterson L, et al. Certolizumab pegol for the treatment of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: pooled analysis of week 16 data from three randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:546–52.
18. Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, Yasmeen N, Wright E, Sohr A, et al. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS One* [Internet]. 2019;14.
19. Lee EB, Amin M, Bhutani T, Wu JJ. Emerging therapies in psoriasis: a systematic review. *Cutis.* 2018;101:5–9.
20. Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, Sofen H, Weglowska J, Pigué V, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:266-276.e5.
21. Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaci D, Leonardi CL, Poulin Y, Drew J, 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). *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:302-314.e6.
22. Whitlock SM, Enos CW, Armstrong AW, Gottlieb A, Langley RG, Lebwohl M, 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;78:383–94.
23. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev.* 2017;12:CD011535.
24. Dattola A, Cannizzaro MV, Mazzeo M, Bianchi L. Certolizumab Pegol in the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Preliminary Real-Life Data. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017;7:485–92.



25. Capogrosso Sansone A, Mantarro S, Tuccori M, Ruggiero E, Montagnani S, Convertino I, et al. Safety Profile of Certolizumab Pegol in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf* [Internet]. 2015;38:869–88.
26. Reich K, Ortonne J-P, Gottlieb AB, Terpstra IJ, Coteur G, Tasset C, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *Br J Dermatol*. 2012;167:180–90.
27. Dzik M, Nadzieja-Kozioł A, Owczarek W. PBI31 COST-EFFECTIVENESS COMPARISON OF RISANKIZUMAB AND USTEKINUMAB FOR THE TREATMENT OF SEVERE PSORIASIS. *Value Heal*. 2019;22:S423.
28. Suzuki C, Lopes N, Tozato C, Gilloteau I, Graham C. Cost Per Responder of Secukinumab Compared to Other Biologics in Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis in Brazil. *Value Heal*. 2018;21:S240.
29. Al Hamdan H, Al Howimel M, Al Jufan K, Al Mudaiheem H, AlAlwan A, Alshehri N, et al. Cost Per-Responder Analysis of Secukinumab Compared To Other Biologics For The Treatment of Psoriatic Arthritis In Saudi Arabia. *Value Heal*. 2018;21:S82.
30. Riveros BS, Ziegelmann PK, Correr CJ. Cost-Effectiveness of Biologic Agents in the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: A Brazilian Public Health Service Perspective. *Value Heal Reg Issues*. 2014;5:65–72.
31. Riveros BS. Agentes biológicos no tratamento da psoríase moderada a grave: uma avaliação farmacoeconômica. Dissertação (mestrado). Universidade Federal do Paraná; 2014.
32. Woolacott N, Hawkins N, Mason A, Kainth A, Khadjesari Z, Bravo Vergel Y, et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2006;10.
33. The Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Targeted Immunomodulators for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Effectiveness and Value. Final Evidence Report: Plaque Psoriasis Condition Update. 2018. p. 308.
34. Hendrix N, Ollendorf DA, Chapman RH, Loos A, Liu S, Kumar V, et al. Cost-Effectiveness of Targeted Pharmacotherapy for Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24:1210–7.
35. Silveira ME de B, Pelegrina Neto G, Ferreira FR. Perfil epidemiológico e qualidade de vida na psoríase. *Rev Soc Bras Clín Méd*. 2017;15:246–51.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2014. Available from: http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/Avaliacao_Economica.pdf
37. Johansson E, Nuñez M, Svedbom A, Dilla T, Hartz S. Cost effectiveness of ixekizumab versus secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in Spain. *Clin Outcomes Res*. 2018;Volume 10:747–59.
38. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2011.
39. Silva MFP da, Fortes MRP, Miot LDB, Marques SA. Psoriasis: correlation between severity index (PASI) and systemic treatment. *An Bras Dermatol*. 2013;88:760–3.



40. Chatzimichail G, Günther J, Ständer S, Thaçi D. Drug survival of secukinumab, ustekinumab, and certolizumab pegol in psoriasis: a 2-year, monocentric, retrospective study, *Journal of Dermatological Treatment*, 2021;1-5.
41. Davison NJ, Thompson AJ, Turner AJ, Longworth L, McElhone K, Griffiths CEM, et al. Generating EQ-5D-3L Utility Scores from the Dermatology Life Quality Index: A Mapping Study in Patients with Psoriasis. *Value Heal*. 2018;21:1010-8.
42. Zimmermann IR, Silva MT, Galvão TF, Pereira MG. Health-related quality of life (HRQoL) of adults in Brazil: a population-based cross-sectional study. 20th IEA World Congr Epidemiol [Internet]. Anchorage; 2014. Available from: <https://wce.confex.com/wce/2014/webprogram/Paper3349.html>
43. Sandmann FG, Mostardt S, Lhachimi SK, Gerber-Grote A. The efficiency-frontier approach for health economic evaluation versus cost-effectiveness thresholds and internal reference pricing: combining the best of both worlds? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2018;18:475–86.
44. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em fevereiro de 2021. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
45. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em fevereiro de 2021. Disponível em: www.fda.gov.
46. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em fevereiro de 2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
47. Página inicial da NICE. Acessado em fevereiro de 2021. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>
48. Página inicial da CADTH. Acessado em fevereiro de 2021. Disponível em: <https://www.cadth.ca/>
49. Página Inicial do INPI – Instituto Nacional da Propriedade Intelectual [Internet]. Acessado em fevereiro de 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br>.
50. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em fevereiro de 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.

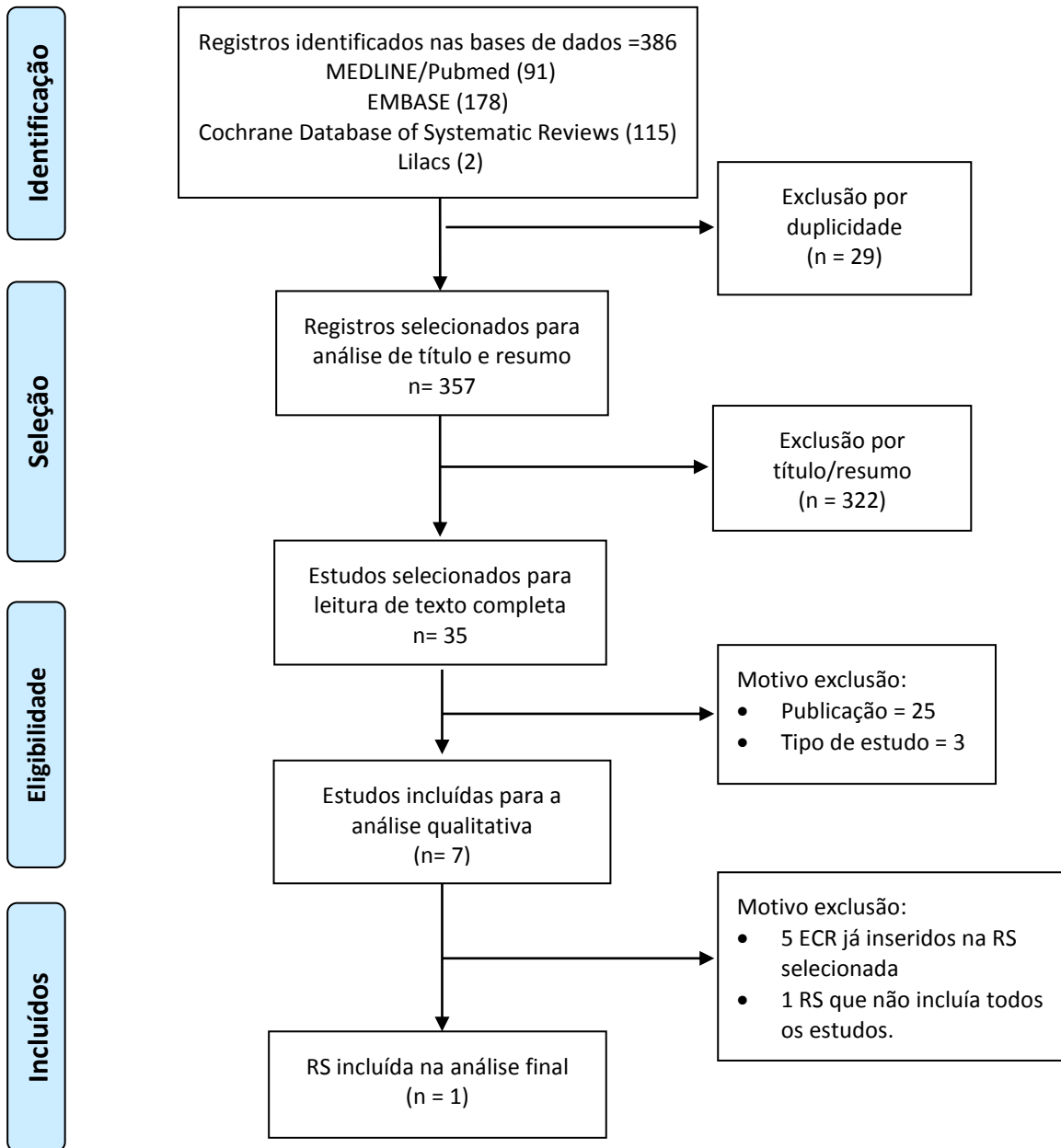
11 APÊNDICE 1. Estratégia de busca e Fluxograma de seleção dos estudos

Quadro de estratégias de busca do parecerista

Base de dados eletrônicas 09/12/2020	Estratégia de busca	Títulos
MEDLINE - Pubmed	((Certolizumab pegol[MeSH Terms]) AND (psoriasis[MeSH Terms]))	91
EMBASE	('certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab pegol') AND ('psoriasis'/exp OR 'psoriasis') AND [humans]/lim AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ('psoriasis'/dm OR 'psoriasis vulgaris'/dm OR 'tuberculosis'/dm) AND 'certolizumab pegol'/dd AND 'human'/de AND ('Article'/it OR 'Article in Press'/it OR 'Review'/it OR 'Short Survey'/it)	178
Cochrane Database of Systematic Reviews	Trials - "Certolizumab pegol" in Title Abstract Keyword AND "psoriasis" in Title Abstract Keyword OR "psoríases" in Title Abstract Keyword (Word variations have been searched) Reviews - "Psoriasis" in Title Abstract Keyword	87 28
Lilacs	certolizumab pegol [Palavras] and psoriasis [Palavras]	2



PRISMA – Fluxograma Seleção Estudos





ANEXO 1. AMSTAR-2 Sbidian, 2020.

Figura 8. ANEXO 1: Avaliação AMSTAR-2 Sbidian, 2020

Printer Friendly Version

Article Name:

Sbidian, 2020 is a High quality review

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO? Yes

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol? Yes

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review? Yes

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy? Yes

5. Did the review authors perform study selection in duplicate? Yes

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate? Yes

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions? Yes

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail? Yes



9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

RCT Yes

NRSI

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review? Yes

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results? Yes

RCT

NRSI

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis? Yes

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review? Yes

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review? Yes

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review? Yes

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review? Yes

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.



ANEXO 2. AMSTAR-2 Capogrosso, 2015

Figura 9. ANEXO 2: Avaliação AMSTAR-2 Capogrosso, 2015

Printer Friendly Version

Article Name:

Capogrosso Sansone, 2015 is a Moderate quality review

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO? Yes

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol? Yes

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review? Yes

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy? Partial Yes

5. Did the review authors perform study selection in duplicate? Yes

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate? Yes

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions? No

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail? Yes



9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

RCT

Yes

NRSI

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?

No

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCT

Yes

NRSI

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

Yes

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

Yes

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

Yes

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

Yes

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

Yes

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.



ANEXO 3. QUADRO 1. Distribuições de Dirichlet da efetividade entre os tratamentos

Treatments	<50%	50%-74%	75%-89%	≥90%
Risankizumab [‡]	3.3%	7.4%	15.8%	73.4%
Ixekizumab	3.4%	7.6%	16.1%	72.9%
Guselkumab [‡]	3.9%	8.3%	16.9%	71.0%
Brodalumab	4.4%	9.0%	17.7%	69.0%
Secukinumab	6.1%	10.9%	19.7%	63.3%
Infliximab	7.8%	12.7%	21.2%	58.4%
Adalimumab	12.6%	16.5%	23.5%	47.3%
Ustekinumab (45/90)	12.9%	16.7%	23.5%	46.9%
Certolizumab (200/400) [‡]	14.0%	17.4%	23.7%	44.7%
Tildrakizumab [‡]	18.0%	19.4%	24.1%	38.4%
Etanercept	26.6%	22.2%	23.3%	27.9%
Apremilast	40.4%	23.3%	19.6%	16.7%
Placebo	84.5%	10.1%	4.0%	1.3%

[‡]New drugs

Fonte: ICER, 2018

ANEXO 4. Valores de microcusteio considerados na análise.

Tabela 1. Custos do tratamento da psoríase moderada a grave sem medicamentos biológicos no SUS durante o período de 3 meses

de		em	da		para	do	
Modalidade	Posologia	Quantidade	% de uso	Preço/mg (R\$)	contribuição	custo	Fonte
Tratamento	considerada	mg/ciclo de Markov	da população-alvo		para	do	
					custo	componente (R\$)	
<i>Agentes Sistêmicos</i>							
Acitretina	30 mg/dia	2.520	35%	0,20	176,40		SIGTAP
ciclosporina	350 mg/dia	29.400	13%	0,01	38,22		SIGTAP
Metotrexato	15 mg/sem	180	47%	0,13	11,00		SIGTAP
<i>Agentes fototerápicos</i>							
PUVA	2,5 sessões/semana	30	14%	8,00	33,60		SIGTAP
UVB NB	2,5 sessões/semana	30	14%	4,00	16,80		SIGTAP
<i>Agentes tópicos</i>							
betametasona, betametasona/ácido salicílico, clobetasol, calcipotriol, desonida, hidratante.	Aplicação diária na região das lesões	12	100%	13,73	164,76		CMED
TOTAL (c_tx_s_biol)					440,81		

Fonte: Riveros, 2014

Tabela 2. Custos de consultas médicas e não-médicas na psoríase moderada a grave sem medicamentos biológicos no SUS durante o período de 3 meses

Procedimento SIGTAP	Valor de repasse (R\$)	Quantidade de procedimento/ciclo	Valor total (R\$)
0301010072 consulta médica	10,00	2,4	24,00
0301010048 consulta não médica	6,30	1,34	8,45
TOTAL (c_consultas)			32,45

Fonte: Riveros, 2014

Quadro 1. Custos de exames laboratoriais e não laboratoriais na psoríase moderada a grave sem medicamentos biológicos no SUS durante o período de 3 meses

Exame	Quantidade/ciclo de Markov	preço unitário de reembolso (R\$)	total (R\$)
BAAR	0,01	5,63	0,06
ácido úrico	0,07	1,85	0,13
ácido láctico	0,01	3,68	0,04
albumina	0,24	8,12	1,95
alfafetoproteína	0,01	15,06	0,15
anti HBC total	0,27	18,55	5,01
anti HBC IgM	0,07	18,55	5,01
anti HBSAg	0,26	18,55	4,82
anti HCV	0,28	18,55	5,19
HBSAg	0,27	18,55	5,01
anti HAV	0,02	18,55	0,37
anti HIV	0,02	85,00	1,70
HIV I/II	0,14	10	1,40
Bb total e frações	1,81	2,01	3,62
beta HCG	0,03	7,85	0,24
Cálcio	0,1	1,85	0,19



Creatinina	2,01	1,85	3,70
CK	0,05	4,12	0,21
derivado de proteínas purificadas	0,07	4,42	0,31
FALC	1,65	2,01	3,3
fator antinuclear	0,04	17,16	0,69
fator reumatoide	0,01	2,83	0,03
ferritina	0,06	15,59	0,96
ferro sérico	0,03	3,51	0,11
fósforo inorgânico	0,02	1,85	0,04
gama GT	1,87	3,51	6,57
glicemia em jejum	0,98	1,85	1,81
curva glicêmica	0,02	3,63	0,07
hemograma	2,56	4,11	10,52
hemoglobina glicada	0,09	7,86	0,71
VHS	0,09	2,73	0,25
insulina	0,03	10,17	0,31
Potássio	0,61	1,85	1,13
Magnésio	0,04	2,01	0,08
Fósforo	0,01	1,85	0,19
Sódio	0,62	1,85	1,15
parcial de urina	0,29	3,7	1,08



TAP	0,21	2,73	0,57
TP	0,03	2,85	0,09
TTPA	0,04	5,77	0,23
KPTT	0,02	5,77	0,12
TGO/TGP	2,55	4,02	10,25
TSH	0,11	8,96	0,99
Ureia	1,30	1,85	2,41
biópsia hepática	0,05	71,15	3,56
biópsia de pele	0,02	14,10	0,28
eletrocardiograma	0,01	5,15	0,05
ecografia	0,02	5,15	0,10
radiografia	0,02	9,50	0,19
raio X	0,27	7,40	2,00
total (c_exames)		R\$ 106,50	

Fonte: Riveros, 2014

ANEXO 5. Dossiê do demandante

Certolizumabe pegol para tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave, que tenham apresentado falha terapêutica, contraindicação ou intolerância ao adalimumabe.

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

Outubro de 2020.



SUMÁRIO

1. DESCRIÇÃO CLÍNICA	Erro! Indicador não definido.
1.1 História natural	7
1.2 Epidemiologia e fatores de risco	9
1.3 Tratamento	9
1.4 Impacto da doença	10
1.5 Certolizumabe pegol	11
1.5.1. CZP para mulheres em idade fértil	12
2. DOMÍNIO CLÍNICO	15
2.1. Pergunta	15
2.2. Critérios de elegibilidade	16
2.3. Busca de evidências	16
2.4. Extração de dados e avaliação das evidências	16
2.5. Resultado da revisão sistemática de revisões sistemáticas	17
2.5.1. Avaliação da qualidade evidência	18
2.5.2. Síntese das evidências científicas	20
2.6. Conclusão	13
3. DOMÍNIO ECONÔMICO	14
3.1 Análise de custo-efetividade	14
3.1.1 População	15
3.1.2 Intervenção e comparadores	15
3.1.3 Desfechos - Medidas de efetividade	15
3.1.4 Modelo escolhido	15
3.1.5 Efeitos	16
3.1.6 Perspectiva	17
3.1.7 Custos	17
3.1.8 Utilidade	18
3.1.9 Análise de sensibilidade probabilística multivariada	19
3.1.10 Resultados	19
3.2 Análise de custo por respondedor	20
3.3 Análise de impacto orçamentário	20
3.3.1 População	21
3.3.2 Dinâmica de mercado	21
3.3.3 Horizonte temporal	22
3.3.4 Perspectiva	22
3.3.5 Custos	22
3.3.6 Descontinuação	22
3.3.7 Suposições	22
3.3.8 Resultados	23
RECOMENDAÇÕES E LIMITAÇÕES DA ANÁLISE	25



REFERÊNCIAS

27

APÊNDICES

33

APÊNDICE I – Estratégias de buscas

33

Apêndice II – Busca de recomendações de agências de ATS

34

APÊNDICE III – Processo de seleção de estudos

35

APÊNDICE IV – Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra

36

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fisiopatologia da psoríase⁶	8
Figura 2. Estrutura de moléculas anti-TNF	11
Figura 3. Resultado do estudo CRIB³⁸	13
Figura 4. Resultado do estudo CRADLE³⁹	14
Figura 5. Taxa de respondedores de PASI 75 (A) e PASI 90 (B)	21
Figura 6. Taxa de resposta PASI 75 no período de acompanhamento a partir da semana 16 ..	21
Figura 7. Eficácia versus aceitabilidade dos tratamentos	27
Figura 8. Modelo es estados transicionais	16
Figura 9. Análise probabilística	20
Figura 10. Esquema da análise de impacto orçamentário	21
Figura 11. Impacto orçamentário do caso-base	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Acrônimo PICOS proposto para a revisão sistemática.	15
Tabela 2. Características principais dos artigos incluídos.	17
Tabela 3. Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas (ROBIS).	19
Tabela 4. Avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos (ROB v2.0).	19
Tabela 5. Avaliação crítica dos ensaios clínicos não randomizados (Joanna Briggs Institute).	19
Tabela 6. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE).	20
Tabela 7. Estudos incluídos na revisão sistemática.	0
Tabela 8. Resposta PASI ao tratamento.	16
Tabela 9. Taxa de descontinuação por semana.	16
Tabela 10. Custo de monitoramento.	18
Tabela 11. Custos adicionais da psoríase.	18
Tabela 12. Utilidades.	18
Tabela 13. Resultados determinísticos da análise de custo-efetividade.	19
Tabela 14. Custo por respondedor em um ano para o desfecho PASI 75.	20
Tabela 15. População elegível ao tratamento.	21
Tabela 16. Market share utilizado no caso base.	22
Tabela 17. Taxa de descontinuação.	22
Tabela 18. Impacto orçamentário do caso-base (R\$).	23
Tabela 19. População elegível ao tratamento – análise de cenários 1.	23
Tabela 20. Impacto orçamentário da análise de cenários 1 (R\$).	24
Tabela 21. População elegível ao tratamento – análise de cenários 2.	24
Tabela 22. Impacto orçamentário da análise de cenários 2 (R\$).	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLA

Sigla/Abreviatura	Significado
ACE	Análise de custo-efetividade
AIO	Análise de impacto orçamentário
ATS	Avaliação de tecnologias em saúde
BSA	Área da superficial corpórea acometida
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS
CZP	Certolizumabe pegol
DALY	Anos de vida ajustados pela incapacidade
DLQI	Qualidade de Vida em Dermatologia
FAB	Fragmento de ligação do antígeno
Fc	Fragmento cristalizável
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care
MCS	Melhor cuidado de suporte
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds ratio
PASI	Índice da Gravidade da Psoríase por Área
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PCDT	Protocolo Clínico e Diretriz de Tratamento
PEG	Polietilenoglicol
PGA	Physician Global Assessment
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
Q2W	A cada 2 semanas
RCEI	Relação de custo-efetividade incremental
RWE	Real world evidence
SBU	Swedish Council on Health Technology Assessment
SC	Sistema complemento
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicine Consortium
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa

RESUMO EXECUTIVO

3. Título

4. Certolizumabe pegol para tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave, que tenham apresentado falha terapêutica, contraindicação ou intolerância ao adalimumabe

5. Especialidade

6. Dermatologia

7. Descrição da tecnologia

8. O certolizumabe pegol (CZP) é um fragmento FAB (fragmento de ligação do antígeno) humanizado do anticorpo IgG, com especificidade para o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) humano, peguilado e sem o fragmento Fc.

9. Mecanismo de ação

10. Inibidor de fator de necrose tumoral alfa, que apresenta papel de destaque na patofisiologia da psoríase em placas.

11. Justificativa

12. Visto que a psoríase em placas é uma doença crônica altamente incapacitante para a qual não há cura que se apresenta sem um quadro clínico único e típico, existe a necessidade de alternativas no tratamento que apresentem elevada eficácia e segurança, que mantenham o equilíbrio econômico-financeiro e que agreguem benefícios aos pacientes, quando comparada às tecnologias já disponíveis

13. População-alvo

14. Adultos com psoríase em placas moderada a grave que obtiveram resposta insatisfatórias ao tratamento com medicamentos sintéticos e que tiveram falha ao tratamento com adalimumabe, necessitando de tratamento com a segunda etapa de biológicos.

15. Descrição da evidência científica clínica

16. Estudos de metanálise em rede evidenciam que CZP é tão eficaz quanto ustekinumabe e secuquinumabe no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave que falharam ou são intolerantes ao adalimumabe. No entanto, CZP possui melhor perfil de segurança quando comparado a essas tecnologias. Além disso, CZP é o único inibidor de TNF α a realizar estudos de farmacocinética demonstrando nula ou mínima transferência da molécula via placenta ou lactação, sugerindo segurança tanto para mulheres gestantes, quanto para o bebê na fase uterina (último trimestre de gestação) ou após o parto durante a lactação. Os benefícios observados com o tratamento com CZP foram mantidos em 48 semanas durante a fase do estudo pivotal. Dados apresentados no Congresso EADV 2019 mostram a manutenção de benefícios em três anos de seguimento.

17. Qualidade da evidência

18. PASI 75 – Alta

19. Segurança – Alta

20. Qualidade de vida – Alta

21. Análise de custo-efetividade

22. O caso base mostra que **CZP 200 mg Q2W** apresenta menor custo e mesma efetividade em relação ao ustekinumabe e secuquinumabe quando o desfecho avaliado é anos de vida ganhos. Quando o desfecho é anos de vida ajustados pela qualidade, observa-se que CZP apresenta menor efetividade, com diferença de apenas 0,09 (em relação ao secuquinumabe) e 0,03 (em relação ao ustekinumabe), em um horizonte de tempo *lifetime*.

23.



24. A análise de sensibilidade mostra grande sobreposição de efetividade (medida em QALY) entre os tratamentos, o que corrobora com os dados da literatura de que a eficácia, medida principalmente por PASI 75 e 90, é semelhante entre CZP e os demais comparadores. No entanto, CZP possui nuvem de dispersão que indica menor custo total de tratamento.

25.

26. Análise de impacto orçamentário

27. O caso base da análise de impacto orçamentário mostra que a incorporação de CZP 200 mg tem potencial de apresentar economia financeira ao Sistema Único de Saúde da ordem de até R\$ 148 milhões. Partindo apenas da estimativa do número de pacientes que apresentam menos de 90kg, a economia tem o potencial de atingir o valor de R\$ 89 milhões.

28. A razão para essa economia reside no fato de que CZP 200 mg apresenta menor custo de tratamento em comparação ao ustequinumabe e secuquinumabe.

29. Recomendação

30. Recomenda-se a incorporação de certolizumabe pegol na posologia de 200 mg para o tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave que falharam ao tratamento com adalimumabe, que apresentem menos de 90kg. Essa recomendação está embasada nos seguintes aspectos:

- estudos de elevada qualidade de evidência mostrando:
 - eficácia semelhante entre os tratamentos já disponibilizados;
 - perfil de segurança superior comparado aos tratamentos disponíveis;
 - único biológico na indicação aqui discutida, com evidências mostrando nula ou mínima transferência da molécula via placenta ou lactação;
- potencial gerador de economia financeira ao SUS.

31.

32. A psoríase é uma doença crônica, não transmissível, dolorosa, desfigurante e incapacitante para a qual não há cura, que se apresenta sem um quadro clínico único e típico. Existe um alto impacto clínico, psicológico e econômico associado a pacientes com psoríase. Sabendo do papel central do TNF α na patofisiologia da psoríase, o certolizumabe pegol surge como o único inibidor de TNF α com dose de indução, peguilado, monovalete (apenas um fragmento FAB) e que não apresenta a porção FC do anticorpo, apresentando diversas vantagens clínicas sobre outras moléculas usadas para o tratamento da psoríase.

Descrição clínica

História natural

Psoríase é uma doença crônica, autoimune e inflamatória que acomete principalmente a pele e que conta com um forte componente genético^{1,2}.

Existem diversos fenótipos da psoríase¹, como por exemplo:

- Psoríase em placas (vulgar)
- Psoríase gutata
- Psoríase inversa
- Psoríase pustular
- Psoríase palmoplantar

- Psoríase eritrodérmica

A forma mais comum é a psoríase em placas, responsável por cerca de 90% dos casos. Essa forma se caracteriza pela formação de lesões avermelhadas especialmente cotovelos, joelhos, escalpo, pés e mãos, na maior parte simétricas e recobertas por descamações brancas ou prateadas. As lesões causam prurido, ardência e dor³.

A psoríase é uma doença sistêmica, em que há a produção aumentada de citocinas pró inflamatórias e a ativação crônica do sistema imune inato e adaptativo¹. A doença é caracterizada por inflamação que resulta na proliferação descontrolada de queratinócitos e sua diferenciação disfuncional. As placas psoriásicas são caracterizadas pelo desenvolvimento de acantose, que se sobrepõe a infiltrados compostos por células dendríticas, células T, macrófagos e neutrófilos^{4,5}.

A patogênese da psoríase pode ser dividida em duas fases (*Figura 10.* A fase de iniciação ocorre em decorrência a fatores como trauma e na qual as células dendríticas, células apresentadoras de antígenos, têm papel de destaque. Nessa fase ocorre a produção excessiva de IL-23 estimulada pelas células dendríticas⁴⁻⁶.

A segunda é a fase de manutenção (fase de inflamação crônica), que se inicia por meio da ativação de diferentes linhagens de células T. Nessa fase, ocorre o acúmulo das células Th17 e superprodução de IL-17A e IL-22, resultando na ativação e proliferação de queratinócitos, produção de citocinas pro-inflamatórias e acúmulo de neutrófilos⁴⁻⁶.

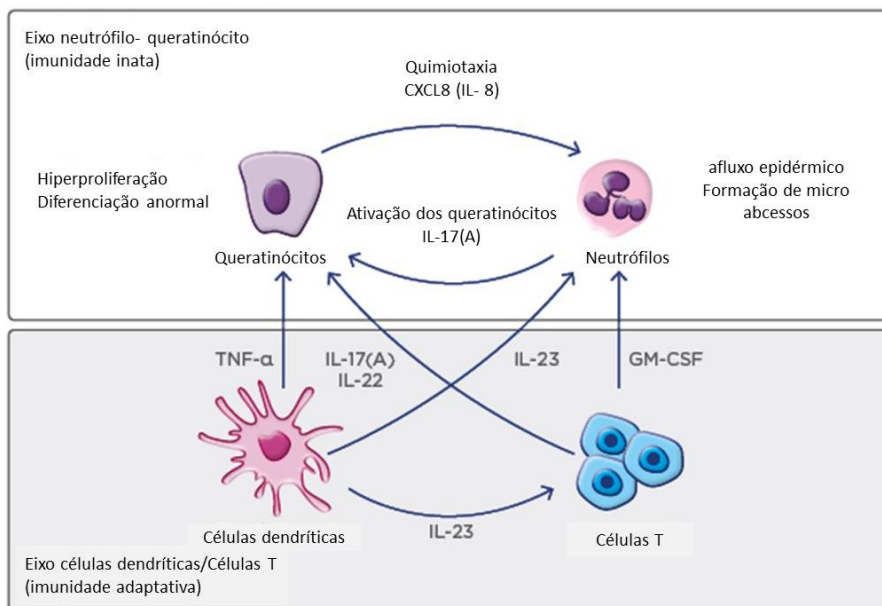


Figura 10. Fisiopatologia da psoríase⁶.

GM-CSF - fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos

Pacientes com psoríase apresentam concentrações elevadas do fator de necrose tumoral alfa (TNFα), citocina pró inflamatória secretada tanto pelas células T como pelas células apresentadoras de antígenos. O efeito pró inflamatório se dá por diversas vias, por exemplo ao estimular queratinócitos a produzir mais mediadores inflamatórios. A eficácia de inibidores de TNFα na psoríase ocorre pela inibição das células Th17 T. Com base no conhecimento sobre a patogênese da psoríase, sabe-se que drogas que apresentam como alvo TNFα, IL-23 e IL-17 são efetivos no manejo da psoríase em placas⁷.

Epidemiologia e fatores de risco

Estima-se que a prevalência global da psoríase seja de 2-3%^{1,2,8}. Existem diferenças geográficas na ocorrência de psoríase, sendo que sua incidência é maior em regiões de clima frio, bem como diferenças na incidência de acordo com a raça, que poderiam ser explicadas por fatores ambientais e genéticos^{9,10}.

Em adultos a prevalência mundial teve variação de 0,91% nos Estados Unidos a 8,5% na Noruega, enquanto a incidência varia de 78,9 a cada 100.000 pessoas-ano nos Estados Unidos e 230 a cada 100.000 pessoas-ano na Itália. Em algumas populações, como japoneses e indígenas da América do Sul, a prevalência de psoríase é mais baixa^{10,11}.

Existem poucos dados sobre o número de casos de psoríase no Brasil. Dados do Censo Dermatológico da Sociedade Brasileira de Dermatologia apontam para uma prevalência de 1.349 casos em um total de 54.519 pessoas que consultaram dermatologistas, resultando em uma prevalência de 2,5%⁸. Por outro lado, um estudo realizado por consulta telefônica mostrou uma prevalência de 1,31%⁸.

Embora a doença possa se manifestar em qualquer idade, seu início se dá normalmente entre as idades de 20 a 30 e entre 50 e 60 anos, sendo semelhante entre os sexos¹¹.

A psoríase pode ser classificada de acordo com a área corporal acometida pela doença, sendo classificada como leve quando a área da superficial corpórea acometida (BSA) é $\leq 10\%$, o Índice da Gravidade da Psoríase por Área (PASI) é ≤ 10 , e/ou o Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) é ≤ 10 . A Psoríase é classificada como moderada a grave quando BSA $> 10\%$, PASI > 10 , e/ou DLQI > 10 ¹². Estudo conduzido nos EUA mostrou que a proporção de pacientes foi de 83,27% com psoríase leve, 11,43% com psoríase moderada e 5,30% com psoríase grave¹³.

O componente genético está altamente associado com o desenvolvimento da psoríase, sendo um componente complexo e que envolve diversos genes diferentes. Estudos que abordam esse tema mostram que cerca de 24% dos pacientes com psoríase apresentam histórico familiar e existe um risco aumentado de desenvolvimento de psoríase quando existem membros da família afetados¹⁴. O desencadeamento da doença pode acontecer em resposta a fatores como frio, infecções como de Streptococcus e HIV, fármacos como lítio e anti-TNF, e fatores de estilo de vida, como obesidade e tabagismo¹⁵.

Tratamento

O objetivo dos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos é diminuir a extensão e gravidade da doença, de maneira que diminua seu impacto sobre a qualidade de vida do paciente¹⁶.

Existem três classes de terapias: a terapia tópica, fototerapia e terapia sistêmica, sendo que a escolha do tratamento é feita de acordo com a gravidade da doença apresentada pelo paciente. Psoríase leve normalmente é tratada com terapia tópica, com progressão para a fototerapia em caso de resposta insuficiente. Já a psoríase moderada a grave é tratada com terapia sistêmica. Pode haver, no entanto, a combinação de terapias para otimização dos resultados¹⁷.

Os tratamentos sistêmicos são divididos entre os medicamentos sintéticos e biológicos. Os tratamentos sintéticos são: metotrexato (análogo do ácido fólico que exerce seu papel no tratamento da psoríase por meio do seu efeito antiproliferativo), ciclosporina (imunossupressivo) e acitretina (classe dos fármacos retinoides derivados da vitamina A)¹⁸.

Existem quatro medicamentos biológicos disponíveis para pacientes que são tratados pelo Sistema Único Brasileiro: dois são da classe dos anti-TNF (adalimumabe e etanercepte) e dois medicamentos anti-interleucinas (ustequinumabe e secuquinumabe). O Protocolo Clínico e Diretriz de Tratamento (PCDT) de psoríase de 2019 recomenda, com base no Relatório da CONITEC de 2018, o uso do adalimumabe como primeira etapa de segunda linha após falha terapêutica ou contraindicação ao uso da terapia padrão, e o secuquinumabe ou ustequinumabe na segunda etapa após falha ou contraindicação ao adalimumabe. Já etanercepte é indicado somente para pacientes pediátricos^{18,19}.

Impacto da doença

A psoríase pode se manifestar de muitas formas diferentes, apresentar evolução imprevisível de sintomas, além de que muitos fatores externos podem ser gatilhos para o início da manifestação da doença¹⁷.

Como uma doença que se manifesta em sua maioria na pele, a psoríase tem grande efeito sobre a autoimagem, autoestima e senso de bem-estar do paciente. O impacto da psoríase está relacionada principalmente à gravidade da doença e à localização das lesões, interferindo no bem-estar social, mental e físico do paciente²⁰. Além disso, pacientes portadores de psoríase apresentam maior risco de comorbidades como artrite psoriásica, doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, doença inflamatória intestinal e depressão^{21,22}. Nesse sentido, de 10 a 30% dos pacientes com psoríase acabam por desenvolver artrite psoriásica²³.

O Estudo de Carga Global da Doença mostrou que o DALY (Anos de vida ajustados pela incapacidade) médio global em relação à psoríase para 2010 foi estimado em 1.050.660, ou seja, estima-se que tenham sido perdidos 1.050.660 anos de vida saudáveis em decorrência da psoríase em 2010. Os anos de vida saudáveis foram perdidos tanto por mortalidade precoce, como pela ocorrência de incapacidades²⁴.

Um estudo mostra que o impacto da psoríase sobre a qualidade de vida é semelhante ao impacto causado pelo câncer, infarto do miocárdio e depressão²⁵.

Os impactos na qualidade de vida do paciente com psoríase podem ter impacto também sobre sua produtividade²⁶⁻²⁸. Estudos mostram que esses pacientes perdem em média de 2,3 a 26 dias de trabalho por ano por conta da doença^{26,27}. Estudos no Reino Unido verificaram que há uma maior taxa de desemprego entre pacientes com psoríase grave^{27,28}.

Observa-se que há uma diminuição na perda de produtividade, em especial com relação ao presenteísmo, com a melhora dos sintomas na pele (melhora no PASI). Pacientes que não apresentam controle da doença, perdem em média 8 horas de produtividade por semana, enquanto aqueles que a apresentaram alteração de PASI ≥ 90 tinham perda média de 2 horas de produtividade por semana²⁹.

Com relação aos custos médicos diretos, uma revisão sistemática estimou que o custo de tratamento da psoríase nos Estados Unidos varia de \$51,7 bilhões a \$63,2 bilhões por ano e o custo médico do tratamento de suas comorbidades foi estimado em \$36,4 bilhões por ano em 2013³⁰.

Ainda nos Estados Unidos, um grupo de pacientes com psoríase foi comparado com pacientes sem a doença. Verificou-se que houve maior utilização de recursos em saúde no grupo de pacientes com psoríase, como consultas médicas que tiveram taxa de incidência em relação ao grupo controle de 1,52; 2,03 e 2,66, dependendo do número de comorbidades (0, 1-2 e ≥ 3), e idas à emergência hospitalar (1,12; 1,59 e 2,45). A diferenças nos custos anuais em relação ao grupo controle foram de \$1.590, \$5.870 e \$18.427 de acordo com o número de comorbidades³¹.

Certolizumabe pegol

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 (e afinidade hídrica no tecido edemaciado) que não foi observada com o fragmento não-peguilado e outros anti-TNFs de cadeia molecular íntegra³².

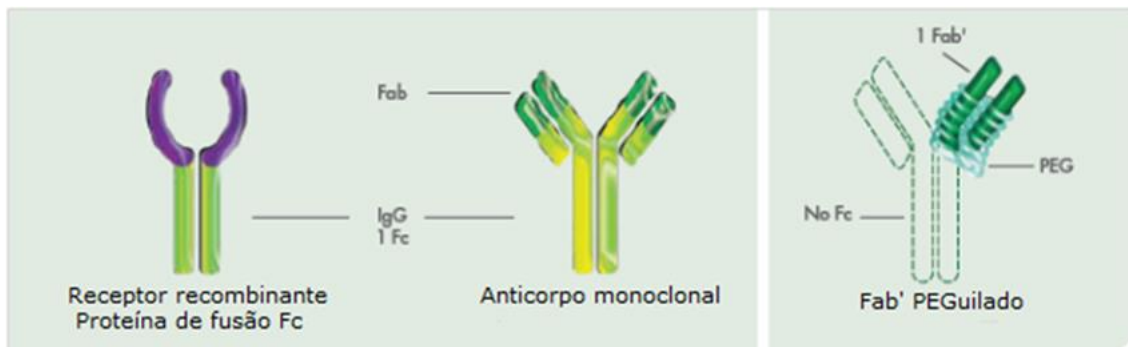


Figura 11. Estrutura de moléculas anti-TNF

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, aumentando a meia vida do fármaco, permitindo assim, uma flexibilidade posológica³². As moléculas de PEG são inseridas nos resíduos de cisteína no fragmento FAB e formam uma cobertura de proteção³³.

A adição de PEG a um agente terapêutico tem várias consequências. Em primeiro lugar, a peguilação aumenta o tamanho e o peso molecular em um fármaco através da hidrofiliabilidade (solvatação)³³. Esta solvatação pode retardar a filtração da molécula pelos rins, o que provocaria um aumento do tempo que a molécula se mantém na circulação. A peguilação do certolizumabe aumenta a sua meia-vida de eliminação no corpo em até 14 dias e, com isso, reduz a frequência de administração do medicamento³⁴.

Em segundo lugar, a adição de moléculas de PEG facilita a criação de um escudo hídrico, ocultando possíveis sítios de formação de imunogenicidade, que potencialmente estão relacionados com o aumento do *clearance* do fármaco através das ações de proteases, tais como tripsina e quimotripsina³⁵. Como consequência, o processo de peguilação/hidrofiliabilidade faz com que a meia vida de certolizumabe pegol aumente para 14 dias^{33,34}.

O CZP é uma molécula monovalente e assim não consegue fazer ligações cruzadas com 2 moléculas diferentes de TNF. Conseqüentemente, não forma imunocomplexos com trímeros do TNF, isto é, grandes imunocomplexos; isto tem o potencial de diminuir a sua imunogenicidade, e conseqüentemente menor formação de anticorpo anti-droga³³.



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 no último trimestre de gestação através do cordão umbilical pelo receptor FcRn para garantir imunidade ao recém-nascido³⁶. 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 IgG1³⁷. 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.

Nesse sentido, foi desenhado o primeiro estudo farmacocinético para avaliar se certolizumabe pegol era transferido através da placenta de mulheres grávidas para seus bebês, chamado CRIB³⁸. Mulheres com o diagnóstico de artrite reumatoide, doença de Crohn, espondiloartrite axial e artrite psoriásica, foram incluídas no protocolo. O estudo utilizou um imunoenensaio projetado para quantificar de maneira específica o certolizumabe pegol, através de um teste de ELISA ultrasensível (limite mínimo de quantificação: 0,032 µg/ml), e não encontrou níveis mensuráveis em 13 de 14 amostras de sangue infantil no momento do nascimento e em todas as amostras infantis nas semanas quatro e oito após o nascimento.

O Estudo CRADLE³⁹ foi o primeiro estudo pós-lançamento, prospectivo, multicêntrico de farmacocinética para avaliar a transferência de certolizumabe pegol via lactação, foi demonstrada mínima a nenhuma transferência de certolizumabe pegol no leite materno.

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^{40,41}. Como o CZP não possui região Fc, potencialmente o fármaco 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 celulares^{42,43}. 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 lise celular^{42,43}. Como o CZP não possui região Fc, sugere-se que não ative essas respostas biológicas.

Por fim, por não apresentar porção Fc, CZP não participa da reciclagem celular mediada pela proteína FcRn. A entrada dos outros fármacos de cadeia íntegra no tecido inflamado se dá unicamente pela ligação da porção Fc à proteína FcRn, sofrendo reciclagem do tecido inflamado para a circulação sanguínea. Assim, o CZP penetra no tecido inflamado por ser peguilado e se mantém mais tempo no tecido por não participar da reciclagem celular⁴⁴.

1.5.1. CZP para mulheres em idade fértil

Doenças inflamatórias crônicas podem afetar mulheres em idade fértil trazendo importantes impactos para uma possível gestação, como aumento do risco de aborto espontâneo, dificuldades no terceiro trimestre e parto, além de

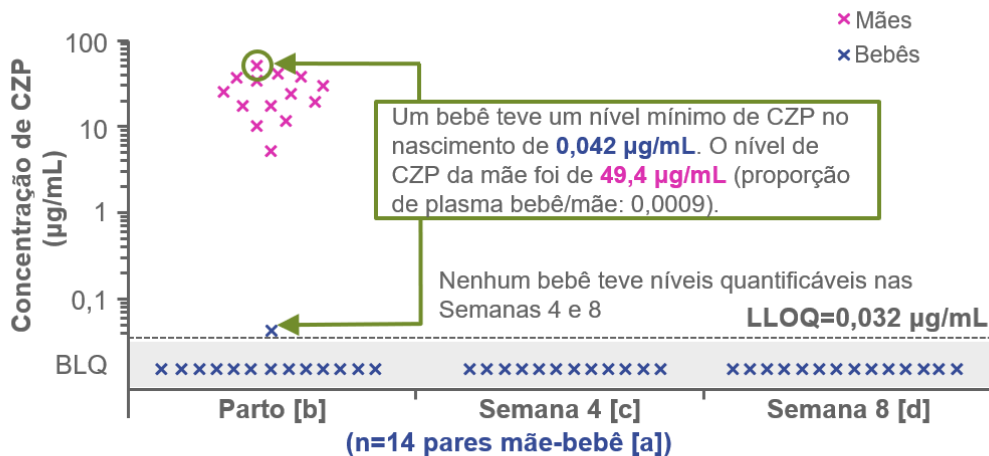
aumento do risco de nascimento prematuro e de que o bebê seja pequeno para sua idade gestacional⁴⁵⁻⁴⁷. Assim, a gravidez em pacientes com doenças inflamatórias crônicas exige um tratamento que seja capaz de manter a doença estável e que seja segura para o desenvolvimento fetal⁴⁸.

Visto que não existem diferenças significativas na incidência de psoríase em placas em relação ao sexo, estima-se que 50% desses pacientes seja do sexo feminino e que a maior parte delas esteja em idade fértil, de acordo com a idade média de diagnóstico observada⁴⁸. Dessa forma, mulheres em idade fértil com psoríase em placas formam um grupo significativo de pacientes que apresentam necessidades médicas não atendidas.

Como já mencionado, sugere-se que devido ao fato de o CZP não possuir fragmento Fc de uma molécula de IgG1 sua transferência placentária ou via lactação seja muito menor, ou nula, em comparação a outros anti-TNFs⁴⁹. Isso se dá pelo fato de que a transferência placentária ativa no último trimestre da gestação e a transferência via lactação de IgG ocorrem obrigatoriamente para anticorpos que possuem o fragmento Fc, através da ligação pela proteína carreadora FcRn⁵⁰.

Em 2017, foi publicado o primeiro estudo farmacocinético desenhado para avaliar a taxa de transferência de CZP através da via placenta: Estudo CRIB³⁸. Foram incluídas 16 mulheres que já usavam CZP nas indicações aprovadas em bula minimante na 30ª semana de gestação. O estudo utilizou um imunoenensaio projetado para quantificar de maneira específica o certolizumabe pegol, através de um teste de ELISA ultrasensível (limite mínimo de quantificação: 0,032 µg/mL) por intermédio de um anticorpo antiPeg (polietileno glicol), e não encontrou níveis mensuráveis em 13 de 14 amostras de sangue infantil no momento do nascimento e em todas as amostras infantis nas semanas quatro e oito após o nascimento, conforme demonstrados na figura abaixo (Figura 12).

- 13/14 bebês não tiveram níveis quantificáveis de CZP no nascimento (<0,032 µg/mL).



[a] 2/16 amostras de bebês foram excluídas: 1 devido a dados insuficientes, e 1 devido a dados PK implausíveis (ou seja, dados não consistentes com um modelo PK de CZP pediátrico, com base na faixa esperada de depuração, volume de distribuição, e meia-vida de eliminação subsequente); [b] ±24 horas; [c] ±7 dias (2 amostras não coletadas); [d] ±7 dias. BLQ: abaixo do LLOQ (<0,032 µg/mL); LLOQ: limite inferior de quantificação.

Figura 12. Resultado do estudo CRIB³⁸.

Importante ressaltar que a dose terapêutica em 12 semanas de CZP em um estudo clínico de artrite reumatoide, em pacientes que utilizavam o fármaco na dosagem de 200mg/Q2W era de 15,7 µg/mL (95% CI 14.0 – 17.7)⁵¹, o que reforça o nível de sensibilidade do teste ELISA empregado, que é capaz de identificar CZP nas concentrações de 0,032 µg/mL.

Os autores concluem o estudo suportando o uso de certolizumabe pegol durante toda a gravidez, se clinicamente necessário³⁸.

Ainda em 2017, foi publicado o primeiro estudo farmacocinético desenhado para avaliar o nível de transferência de CZP em lactantes: CRADLE³⁹; ensaio clínico prospectivo, multicêntrico de farmacocinética para avaliar a transferência de certolizumabe pegol via lactação. Dezenove pacientes fizeram parte da fase de seleção do estudo e 17 delas incluídas no protocolo, tendo recebido ao menos três doses de CZP. Análises no leite materno foram realizadas a cada 2 dias, até compreender um período de 14 dias, para as pacientes que recebiam CZP 200mg/Q2W, e no dia 28 para apenas uma paciente que utilizava CZP 400mg/Q4W. Abaixo é possível analisar os níveis de CZP mensurados no leite materno (*Figura 13*).

Concentrações de CZP no leite materno (µg/mL)

Número da mãe	Período relativo (dias)								
	0	2	4	6	8	10	12	14	28
17	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	-
13	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	-
14	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	-
7	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0,035	BLQ	BLQ	-
6	BLQ	BLQ	0,044	0,048	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	-
8	BLQ	BLQ	0,035	0,034	0,043	BLQ	BLQ	BLQ	-
10	BLQ	BLQ	BLQ	0,033	0,042	0,042	BLQ	BLQ	-
12	BLQ	BLQ	0,034	0,037	0,033	BLQ	BLQ	BLQ	-
2	BLQ	BLQ	0,035	0,037	0,041	BLQ	0,043	BLQ	-
11	BLQ	BLQ	0,051	0,038	0,042	BLQ	0,033	BLQ	-
15	BLQ	BLQ	0,041	0,034	0,033	BLQ	0,037	BLQ	-
16	0,040	0,033	0,036	0,037	0,043	BLQ	BLQ	BLQ	-
3	BLQ	0,032	0,049	0,053	0,037	0,037	0,033	0,033	-
9	0,039	0,040	0,047	0,045	0,042	0,043	0,038	0,035	-
1	0,057	0,051	0,066	0,065	0,062	0,056	0,052	0,041	-
5	0,056	0,069	0,074	0,076	0,076	0,069	0,069	0,060	-

Leg

BLQ
($<0,032 \mu\text{g/mL}$)

Menos que
 $2 \times \text{LLOQ}$ ($<0,064 \mu\text{g/mL}$)

Menos que
 $3 \times \text{LLOQ}$
($<0,096 \mu\text{g/mL}$)

- 56% das amostras de leite materno estavam abaixo do limite inferior de quantificação BLQ (LLOQ = $0,032 \mu\text{g/mL}$).

Figura 13. Resultado do estudo CRADLE³⁹.

Em conclusão, os achados sugerem que o nível de CZP ingerido pelo lactente durante a sucção é mínimo e indica que a continuação do tratamento com CZP para pacientes com doença inflamatória crônica é compatível com a amamentação⁶. É importante lembrar que CZP é o único biológico com estudos clínicos aprovados pelas agências regulatórias americana (FDA) e europeia (EMA) em gestantes e lactantes^{38,39,51}.

Um registro de vida real, com reportes de gestações retrospectivas e prospectivas de pacientes em uso de CZP nas indicações de artrite reumatoide e doença de Crohn foi publicado em 2018⁵². No total, foram reportados 1.600 casos de gravidez, das quais 1.541 mulheres estavam em uso de CZP e 59 casos de gestações de parceiras de pacientes do sexo masculino em uso de CZP.

As análises foram prospectivas em 1137 casos, destes, 528 casos tiveram todo o desfecho da gravidez publicado. Como resultado: 459 (85%) de nascimentos vivos, 47 (9%) casos de abortos espontâneos, 27 (5%) casos de abortos induzidos, 5 (1%) casos de bebês natimortos. Os autores concluem que os desfechos encontrados nos casos de gravidez com certolizumabe pegol estão em linha com o que é esperado em uma população normal⁵².

Importante ressaltar que os estudos de farmacocinética: CRIB e CRADLE foram apreciados positivamente pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA e constam na bula de certolizumabe pegol⁹³.

Todas estas evidências, juntamente com a experiência na prática clínica atual, embasaram o PCDT de Doença de Crohn, na sessão 6.2, a elencar certolizumabe pegol como 1º escolha para gestantes que iniciam o tratamento para esta patologia: “O risco de uso de certolizumabe pegol na gravidez é classificado pela FDA como Categoria B. Ademais, há evidências de que o certolizumabe pegol tem menor taxa de transferência placentária, comparado aos demais agentes antiTNF, sendo recomendação de 1ª escolha para gestantes que iniciam o tratamento para DC” 94.

1. DOMÍNIO CLÍNICO

33.

34. Tratamento com CZP resulta em melhora clínica do paciente, medida por meio da resposta PASI e da avaliação global do médico em comparação ao placebo, passando a apresentar resposta estatisticamente diferente de placebo já com duas semanas de tratamento. Os benefícios observados com o tratamento com CZP foram mantidos em 48 semanas de tratamento no período duplo cego dos ensaios clínicos e em três anos no período de extensão dos estudos (open-label).

35. **CZP apresentou frequência de eventos adversos semelhantes ao placebo e etanercepte.** Metanálises mostraram que o CZP é o tratamento biológico que apresenta menor risco de eventos adversos graves, realizando análise que mostrou que o CZP foi um dos tratamentos que apresentou melhor relação entre eficácia clínica e perfil de segurança.

O presente documento segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde⁵³⁻⁵⁶, os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

Pergunta

Com o intuito de tornar transparente e consistente, esclarece-se que ambos capítulos desse dossiê foram norteados pelo seguinte acrônimo PICOS (Tabela 7), observando-se a especificidade de cada um:

Tabela 7. Acrônimo PICOS proposto para a revisão sistemática.

P	Paciente	Pacientes com psoríase em placas que falharam ao tratamento sistêmico de primeira linha (metotrexato, acitretina ou ciclosporina) e/ ou de MMCD-bio.
I	Intervenção	Certolizumabe pegol



C	Comprador	Moléculas para tratamento de psoríase, em especial adalimumabe, ustequinumabe e secuquinumabe, e placebo
O	Desfecho	Índice da Gravidade da Psoríase por Área (PASI) Segurança Qualidade de vida
S	Tipo de estudo	Ensaio clínico controlado, estudos observacionais e revisões sistemáticas com ou sem metanálises

Critérios de elegibilidade

Esse documento considerou estudos que avaliaram pacientes com psoríase em placas moderada a grave que falaram a tratamento sistêmicos de primeira linha. Foram excluídos estudos com desenho diferente das definições no PICOS, bem como estudos que avaliassem artrite psoríaca ou outras condições clínicas que não a psoríase em placas.

Busca de evidências

As bases de dados PubMed, Embase, Cochrane Library e Lilacs foram utilizadas para a busca de estudos científicos. As estratégias de busca estão apresentadas no **Apêndice I**. Busca manual de lista de referências incluídas também foi feita, sendo complementada por busca de recomendações clínicas de agências de ATS (**Apêndice II**), a saber: *NICE – The National Institute for Health and Care Excellence; SMC – Scottish Medicine Consortium; SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; IQWiG – Institute for Quality and Efficiency in Health Care; SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment.*

Extração de dados e avaliação das evidências

Dados foram extraídos por um único revisor. Dados adicionais de materiais suplementares dos estudos identificados também foram extraídos. Como parte de um processo de validação, os extratos coletados dos estudos foram destacados e registrados em cópias PDF das publicações. As mesmas foram verificadas independentemente por um segundo revisor. Os documentos PDF estão disponíveis mediante solicitação.

A avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados foram conduzidas utilizando os critérios de risco de viés sugeridos pela *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*⁵⁷. A avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas seguidas de metanálises foi conduzida, utilizando a ferramenta *Risk of bias in systematic reviews (ROBIS)*⁵⁸. Para os estudos de braço único foi realizada avaliação crítica por meio da ferramenta da Joanna Briggs Institute: *JBI Critical appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental studies)*⁵⁹.

Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações GRADE. De acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde⁵⁵, qualidade de evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito. Ou seja, se uma evidência é de alta qualidade é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se uma evidência é muito baixa, futuros estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados⁵⁵. Os documentos PDF estão disponíveis mediante solicitação.

Resultado da revisão sistemática

A revisão sistemática identificou 1.323 registros depois de remoção de duplicidades; 1.289 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 14 foram incluídos após leitura dos textos na íntegra (**Apêndice III e Apêndice IV**). Nenhum estudo foi identificado por busca manual.

Os 14 estudos incluídos foram publicados entre 2012 e 2020. Quatro dos estudos eram ensaios clínicos randomizados; três ensaios de fase 3, dois deles em que o certolizumabe pegol foi comparado a placebo (CIMPASI-1 CIMPASI-2) e outro que houve comparação tanto com placebo como com etanercepte (CIMPACT), e um ensaio de fase 2. Os três ensaios de fase 3 tiveram seus resultados analisados de maneira combinada em uma das publicações selecionadas. Houve a seleção de oito revisões sistemáticas, sendo que seis delas foram seguidas por metanálise. Por fim, dois estudos observacionais, de braço único, foram identificados.

Tabela 8. Características principais dos artigos incluídos.

Publicações	Desenho	País	N	Desfechos
Sbidian, 2020⁶⁰	Revisão sistemática + metanálise	-	1 estudo (CZP)	PASI 75 e 90 PGA Segurança Qualidade de vida
Warren, 2020⁶¹	Revisão sistemática + metanálise	-	2 estudos (CZP)	PASI 75 e 90 DLQI
Yasmeen, 2020⁶²	Revisão sistemática + metanálise	-	2 estudos (CZP)	PASI 75, 90 e 100
Sawyer, 2019⁶³	Revisão sistemática + metanálise	-	3 estudos (CZP)	PASI 50, 75, 90 e 100
Carubbi, 2019⁶⁴	Observacional (RWE)	Itália	12	Segurança PASI PROs
Blauvelt, 2019⁶⁵	Pooled analysis (CIMPASI-1 CIMPASI-2 e CIMPACT)	-	850	PASI 75 e 90 PGA DLQI Segurança
Lee, 2018⁶⁶	Revisão sistemática	-	1 estudo (CZP)	Dados Reich, PASI 75
Lebwohl, 2018 (CIMPACT)⁶⁷	ECR fase 3	América do Norte Europa	559	PASI 90 PGA Segurança
Gottlieb, 2018 (CIMPASI-1 e CIMPASI-2)⁶⁸	ECR fase 3	América do Norte e Europa	587	PASI 75 e PGA 0/1 na semana 16 PASI 90 na semana 16 DLQI na semana 16 PASI 75 e PGA na semana 48. PASI 90 na semana 48 PASI 100
Whitlock (2018)⁶⁹	Revisão sistemática	-	1 estudo (CZP)	Eficácia

Sbidian, 2017⁷⁰	Revisão sistemática + metanálise	-	1 estudo (CZP)	PASI 90 Aceitabilidade
Dattola, 2017⁷¹	Observacional (RWE)	Itália	41	PASI DLQI Segurança
Capogrosso Sansone, 2015⁷²	Revisão sistemática + metanálise	-	1 estudo (CZP)	Eventos adversos
Reich, 2012⁷³	ECR fase 2	França e Alemanha	176	PASI 50, 75 e 90 PGA Tempo para PASI 75 Tempo para relapso Mudança na BSA afetada

DLQI - Dermatology Life Quality Index; PGA – Physician Global Assessment; BSA – Body Surface Area; RWE – Real world evidence

Em adição aos artigos científicos, foram buscadas recomendações em agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Segundo documento do NICE, o tratamento com certolizumabe pegol é indicado para pacientes com psoríase em placas moderada a grave que não responderam ou são intolerantes a tratamentos sistêmicos não-biológicos, como ciclosporina e metotrexato. A dose recomendada para o tratamento desses pacientes é de 200 mg a cada duas semanas após a dose inicial. O tratamento com CZP deve ser interrompido após 16 semanas se não houver resposta adequada, definida como redução de 75% no PASI, ou redução de 50% no PASI e redução de 5 pontos no DLQI⁷⁴.

A decisão foi tomada com base em comparações indiretas que mostraram que CZP apresentava eficácia semelhante aos outros medicamentos biológicos, sendo mais eficaz do que tratamentos não-biológicos. A dose mínima de manutenção (200mg) apresentou custo-efetividade similar a outros tratamentos biológicos⁷⁴.

As recomendações da SMC são muito semelhantes às do NICE. O CZP é indicado para tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave que não obtiveram resposta ou são intolerantes aos tratamentos sistêmicos padrão (ciclosporina, metotrexato ou fototerapia)⁷⁵. A submissão de CZP para tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave está sob avaliação da agência canadense CADTH⁷⁶.

Avaliação da qualidade da evidência

As duas revisões sistemáticas foram avaliadas com relação ao risco de viés. A revisão de Sbidian, 2017⁷⁰, conduzida de acordo com as diretrizes da Cochrane apresentou baixo risco de viés em todos os domínios, bem como a de Capogrosso Sansone (2015)⁷², Sawyer, 2019⁶³, Sbidian, 2020⁶⁰, Warren, 2020⁶¹ e Yasmeen, 2020⁶². Já a revisão de Lee, 2018⁶⁶ apresentou risco incerto na identificação e seleção dos estudos e na síntese de achados (Tabela 9). A revisão de Whitlock (2018)⁶⁹ apresentou alto risco de viés do em relação à identificação e seleção de estudos, por apresentar resultados de apenas uma base de dados, não apresentar outras fontes de estudos e não apresentar a estratégia de busca estruturada e a também no domínio de coleta de dados e avaliação dos estudos, por não terem minimizado o risco de erro na coleta de dados e não ter avaliado os estudos.

Tabela 9. Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas (ROBIS).

Revisão	Fase 2				Fase 3
	Critérios de elegibilidade do estudo	Identificação e seleção dos estudos	Coleta de dados e avaliação dos estudos	Síntese e achados	Risco de viés na revisão
Sbidian, 2020 ⁶⁰	😊	😊	😊	😊	😊
Warren, 2020 ⁶¹	😊	😊	😊	😊	😊
Yasmeen, 2020 ⁶²	😊	😊	😊	😊	😊
Sawyer, 2019 ⁶³	😊	😊	😊	😊	😊
Lee, 2018 ⁶⁶	😊	?	😊	?	?
Whitlock, 2018 ⁶⁹	😊	😞	😞	😊	😞
Sbidian, 2017 ⁷⁰	😊	😊	😊	😊	😊
Capogrosso Sansone, 2015 ⁷²	😊	😊	😊	😊	😊

😊 = baixo risco; 😞 = alto risco; ? = risco incerto

Os estudos randomizados foram avaliados pela ferramenta Rob 2.0. Os três ensaios clínicos apresentaram baixo risco de viés em todos os domínios (Tabela 10).

Tabela 10. Avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos (ROB v2.0).

Estudo	Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado reportado	Viés global
Lebwohl, 2018 ⁶⁷	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Gottlieb, 2018 ⁶⁸	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Reich, 2012 ⁷³	😊	😊	😊	😊	😊	😊

😊 = baixo risco; 😞 = alto risco; 😟 = algumas preocupações.

Por fim, os estudos não randomizados apresentaram baixo risco de viés, apresentando risco apenas no domínio 4, por não se tratar de estudos controlados (Tabela 11).

Tabela 11. Avaliação crítica dos ensaios clínicos não randomizados (Joanna Briggs Institute).

Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Carubbi, 2019 ⁶⁴	😊	😊	😊	😞	😊	😊	😊	😊	😊
Dattola, 2017 ⁷¹	😊	😊	😊	😞	😊	😊	😊	😊	😊

😊 = Sim; 😞 = Não; 😟 = Incerto; NA: não se aplica.

1. Está claro no estudo o que é a "causa" e o que é o "efeito"; 2. Os participantes foram incluídos em alguma comparação semelhante?; 3. Os pacientes incluídos em quaisquer comparações receberam tratamentos similares, além da exposição ou intervenção de interesse?; 4. Havia grupo controle?; 5. Houve múltiplas medidas do resultado pré/pós exposição?; 6. O acompanhamento foi completo e, caso contrário, as diferenças entre os grupos foram descritas e analisadas de forma adequada?; 7. Os desfechos dos participantes foram medidos da mesma forma?; 8. Os resultados foram medidos de maneira confiável?; 9. Foram utilizadas análises estatísticas apropriadas?

A qualidade da evidência foi avaliada com base nos estudos randomizados, que fizeram a comparação entre o tratamento com certolizumabe pegol e placebo. A qualidade GRADE é considerada alta, visto que se trata de evidência oriunda de ensaio clínico randomizado e não houve rebaixamento da qualidade (

Tabela 12).

Tabela 12. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE).

Desfecho	Confiança na evidência
PASI 75	Alta
Qualidade de vida	Alta
Segurança	Alta

Síntese das evidências científicas

As evidências científicas são discutidas no âmbito de cada questão proposta inicialmente.

36. QUESTÃO 1

37. O tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave com certolizumabe pegol resulta em melhora clínica da psoríase em placas em relação aos outros tratamentos biológicos disponíveis?

Foram conduzidos dois estudos observacionais em que avaliaram os efeitos do tratamento de psoríase com certolizumabe pegol. No estudo de Carubbi (2019)⁶⁴, todos os pacientes avaliados apresentaram melhora no PASI, sendo que tal melhora foi observada na quarta semana de tratamento, apresentando crescimento até a semana 24 do tratamento (semana 0 vs semana 24: $7,93 \pm 1,85$ vs. $0,29 \pm 0,26$, $p < 0,0001$). Além desse parâmetro, foi observada melhora na Avaliação Global do Médico ($42,42 \pm 6,61$ vs $15,00 \pm 4,40$ vs $5,25 \pm 1,56$ vs $2,00 \pm 1,67$, $p < 0,05$) e do paciente ($57,42 \pm 5,44$ vs $40,67 \pm 4,68$ vs $34,75 \pm 6,05$ vs $27,50 \pm 4,47$, $p < 0,05$).

O segundo estudo observacional foi o de Dattola (2017)⁷¹, que envolveu pacientes com psoríase que também a apresentam artrite psoriásica, 32% não haviam realizado tratamento prévio com anti-TNF. Cerca de 80% dos pacientes realizaram o tratamento por 3 meses (Grupo A), enquanto o restante foi acompanhado por seis meses (Grupo B). Em comparação ao início do tratamento, o grupo A apresentou diminuição no PASI de $4,4 \pm 4,7$ para $2,3 \pm 3,7$, enquanto o grupo B apresentou diminuição de $5,1 \pm 5,7$ para $0,8 \pm 1,2$.

CIMPACT⁶⁷ foi um estudo clínico randomizado de fase três, duplo cego e controlado. Os pacientes foram randomizados em quatro grupos: aqueles que receberam CZP nas posologias de 400 e 200 mg a cada duas semanas (**Q2W**) por 16 semanas, aqueles que receberam placebo por 16 semanas e aqueles que receberam etanercepte por 12 semanas. Na semana 16, pacientes recebendo CZP que atingiram resposta PASI 75 foram novamente randomizados, recebendo CZP 400 mg Q2W, CZP 200 mg Q2W ou placebo, durante as 32 semanas de manutenção do estudo. Aqueles que recebiam etanercepte e atingiram PASI 75 foram randomizados para CZP 200 mg Q2W ou placebo. Pacientes que não atingiram PASI 75 foram tratados com CZP 400 mg Q2W.

Com relação aos desfechos clínicos de PASI 75, PASI 90 e avaliação global de médicos, observa-se que a partir da semana 4 percebe-se uma melhor resposta nos grupos de tratamentos em comparação ao placebo, que continua até a semana 16. **Na semana 12, os resultados de CZP 400 mg Q2W são estatisticamente superiores a etanercepte**, enquanto CZP 200 mg Q2W se mostrou não inferior ao etanercepte (Figura 14).

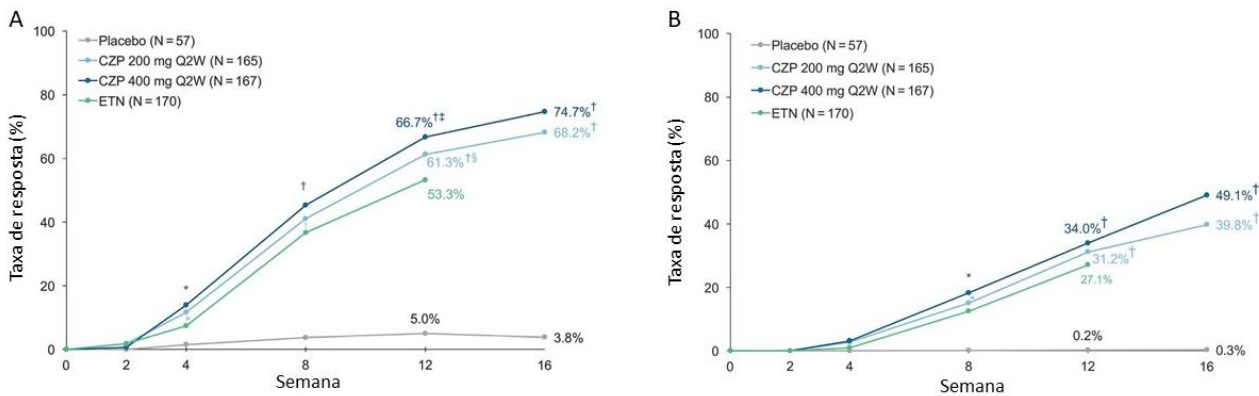


Figura 14. Taxa de respondedores de PASI 75 (A) e PASI 90 (B)
 Fonte: CIMPACT⁶⁷

Até a semana 48, os pacientes re-randomizados para CZP apresentaram maior taxa de resposta PASI 75 em comparação com aqueles re-randomizados para placebo. A maior taxa de resposta foi observada nos pacientes re-randomizados de Q2W (98%), em relação àqueles de 400mg Q2W para 200mg Q2W (80%). A manutenção foi semelhante entre aqueles que passaram de CZP 200mg Q2W para CZP 400mg Q2W e os que permaneceram com CZP 200mg Q2W (Figura 15). Padrões semelhantes de resultados foram observados para PASI 90 e observação global médica (PGA).

Para aqueles tratados inicialmente com etanercepte, a taxa de respondedores PASI 75, PGA e PASI 90 na semana 48 foi de 8,3%, 4,2% e 4,2% para os re-randomizados para placebo e 82%, 72% e 78% para os re-randomizados para CZP 200 mg Q2W.

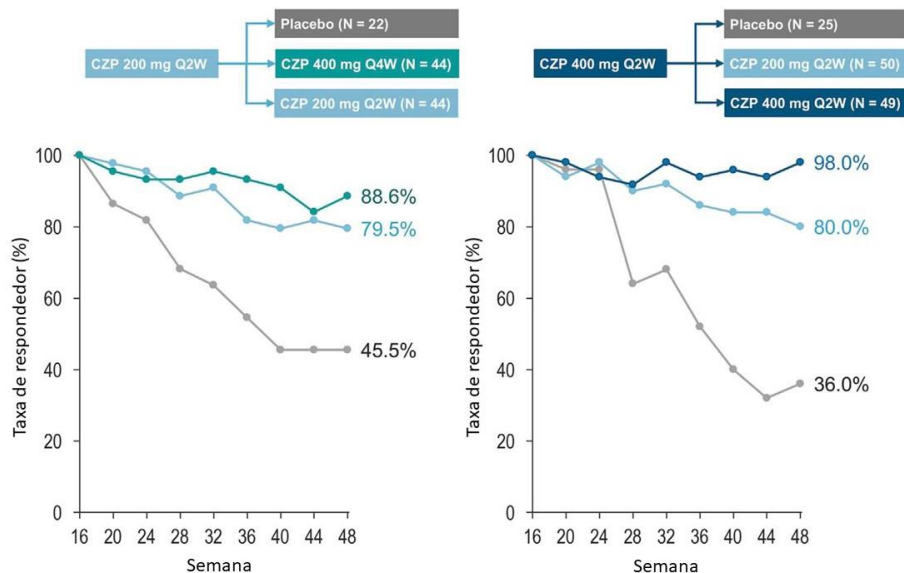
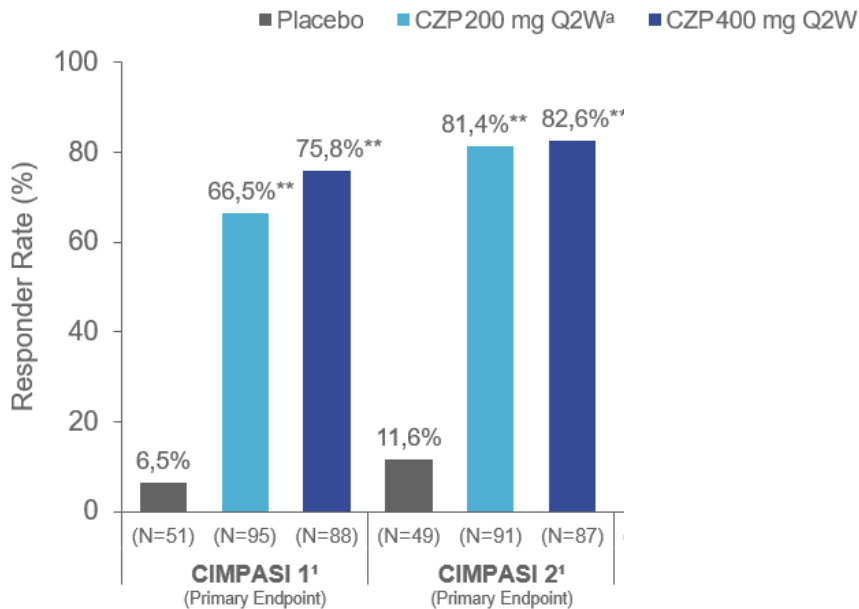


Figura 15. Taxa de resposta PASI 75 no período de acompanhamento a partir da semana 16.

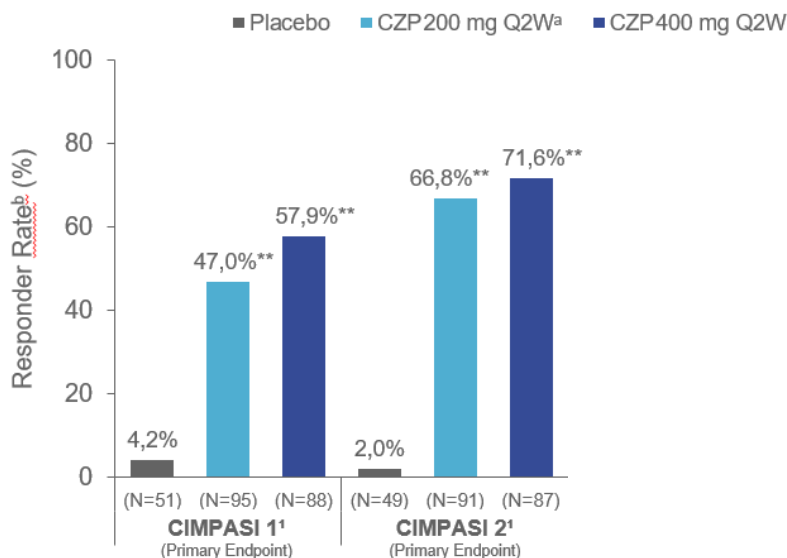
CIMPASI-1 e CIMPASI-2⁶⁸ são ensaios clínicos randomizados de fase 3, duplos cegos, multicêntricos de duração de 144 semanas. Os pacientes foram randomizados para receberem placebo, CZP 400 mg Q2W ou CZP 200 mg Q2W a cada duas semanas por 16 semanas. A partir da semana 16, pacientes recebendo CZP e respondedor PASI 50, ou

pacientes recebendo placebo e respondedores de PASI 75 continuaram seus tratamentos até a semana 48. Pacientes recebendo placebo que tiveram resposta PASI 50, mas não PASI 75 passaram a receber CZP 200 mg Q2W. Pacientes que não tiveram resposta PASI 50 passaram a receber CZP 400 mg Q2W.

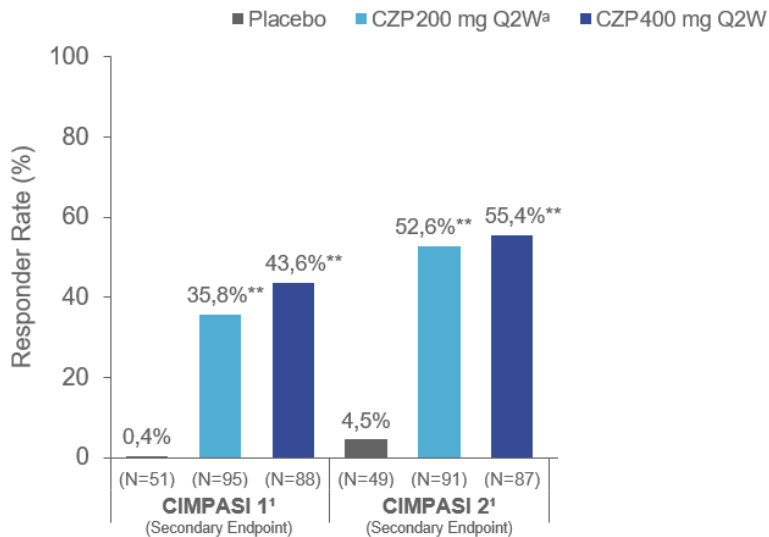
Na semana 16, uma taxa estatisticamente superior de respondedores PASI 75 foi observada para CZP 400 mg Q2W (CIMPASI-1 75,8% e CIMPASI-2 82,6%) e CZP 200 mg Q2W (CIMPASI-1 66,5%; CIMPASI-2 81,4%), em relação ao placebo (CIMPASI-1 6,5%; CIMPASI-2 11,6%; $P < 0,0001$). As respostas foram mantidas até a semana 48.



Na semana 16 também foi observada uma taxa significativamente maior de respondedores para PGA para CZP 400 mg Q2W (CIMPASI-1 57,9%; CIMPASI-2 71,6%) e CZP 200 mg Q2W (CIMPASI-1 47%; CIMPASI-2 66,8%) em relação ao placebo (CIMPASI-1 4,2%; CIMPASI-2 2,0%; $P < 0,0001$). As respostas também se mantiveram até a semana 48.



Na semana 16, pacientes apresentaram uma taxa significativamente maior de respondedores para PASI 90 em relação ao placebo ($P < 0,0001$) e a resposta se manteve até a semana 48.



Na análise combinada até a semana 48, a taxa de respondedores de PASI 75 em pacientes com e sem tratamento anti-TNF prévio foi de 66,7% e 75,0%, respectivamente para CZP 400 mg Q2W e 61,4% e 63,4% para CZP 200 mg Q2W. A taxa de respondedores de PGA em pacientes com e sem tratamento anti-TNF prévio foi de 53,8% e 59,6% para CZP 400 mg e 50% e 53,5% para CZP 200 mg Q2W.

Os dados dos estudos CIMPASI-1 CIMPASI-2 e CIMPACT foram combinados e analisados no estudo de Blauvelt, 2019⁶⁵. O resultado da análise combinada mostraram que a taxa de respondedor para PASI 75 foi significativamente maior na semana 16 para pacientes que receberam certolizumabe pegol, tanto na posologia de 400 mg Q2W como na de 200 mg Q2W (Placebo: 0% vs 7,5%; 200 mg Q2W: 2,3% vs 74,5%, $P < 0,0001$; 400 mg Q2W: 2,6% vs 80,1%, $P < 0,0001$). Da mesma forma, foi observada maior taxa de respondedores para PASI 90 e na avaliação global de médicos, em ambas as posologias de CZP em comparação ao placebo na semana 16 ($P < 0,0001$).

Reich et al (2012)⁷³ conduziram ensaio clínico de fase 2, em que pacientes receberam por 12 semanas 400 mg Q2W ou 200 mg Q2W de CZP a cada duas semanas ou placebo. Após as 12 semanas, os pacientes foram observados durante período sem tratamento. Pacientes que responderam ao tratamento e sofreram recidiva da doença durante o acompanhamento iniciaram o retratamento.

Pacientes que receberam CZP apresentaram maiores taxas de resposta PASI 75 e de avaliação médica global em comparação ao placebo. A taxa de pacientes que atingiram PASI 75 foi de 6,8% vs 74,6% vs 82,8% para placebos, CZP 200 mg Q2W e CZP 400 mg Q2W, respectivamente. Pacientes que atingiram a avaliação médica foi de 1,7% vs 52,5% vs 72,4%. Pacientes que receberam CZP também apresentaram maiores taxas de PASI 90 (1,7% vs 39% vs 46,6%, para placebo, 200 mg Q2W, 400 mg Q2W) e PASI 50 (12% vs 56% vs 93%, para placebo, 200 mg Q2W, 400 mg Q2W)⁷³.

No período de retratamento, a taxa de respondedores para cada uma das dosagens de CZP para PASI 50 foi de 76,5% vs 89,2%, para PASI 75 foi de 67,6% vs 86,5% e para PASI 90 foi de 35,3% vs 48,6%, para CZP 200 mg Q2W e 400 mg Q2W, respectivamente. Nota-se que o período para atingir o melhor escore de PASI foi menor no período de retratamento em comparação ao primeiro tratamento⁷³.

A metanálise de Sbidian (2017)⁷⁰ incluiu 109 estudos, porém apenas um avaliando certolizumabe pegol, o estudo de Reich (2012)⁷³. Com relação ao desfecho de efetividade, medido pelo PASI 90 e considerando os tratamentos que estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), certolizumabe foi a segunda droga que apresentou maior eficácia (RR

24,58, IC 95% 3,46 – 174,73; SUCRA = 75,7), apenas secuquinumabe 300 mg apresentou melhores resultados (RR 26,55, IC 95% 20,32 – 34,69; SUCRA = 86,5). Os resultados são semelhantes para PASI 75, em que CZP apresenta um dos melhores resultados entre os biológicos disponíveis no SUS (RR 11,31, IC 95% 4,16 – 30,72). Para o desfecho de avaliação médica global, o certolizumabe é aquele que apresenta o melhor resultado (RR 35,88, IC 95% 4,86 – 265,07).

Em 2020, a metanálise de 2017 Sbidian foi atualizada⁶⁰. Nessa nova metanálise foram avaliados o escore de PASI 90 e a aceitabilidade dos tratamentos para psoríase em placas a partir da seleção de 140 estudos (51.749 pacientes). Como esperado e já observado em outros estudos, todos os tratamentos ativos apresentaram melhores resultados em relação ao placebo, e medicamentos biológicos apresentaram melhores resultados de eficácia em relação a tratamentos sistêmicos convencionais. Importante notar, que embora tenha sido publicada em 2020, essa atualização da metanálise não levou em consideração os ensaios clínicos de fase três que avaliaram certolizumabe pegol em psoríase em placas.

Segundo a metanálise, dos tratamentos de interesse para o presente dossiê, o secuquinumabe foi o tratamento que apresentou melhores resultados em relação ao PASI 90 (RR: 23,97; IC 20,03 – 28,70), seguido por adalimumabe (RR: 17,82; IC 14,62 – 21,72), ustequinumabe (RR: 17,17; IC 14,44 – 20,42) e CZP (RR: 12,11; IC 8,78 – 16,71)⁶⁰.

Os resultados foram semelhantes para PASI 75, sendo que secuquinumabe apresentou melhores resultados (RR: 13,05; IC 10,57 – 16,11), seguido por ustequinumabe (RR: 11,04; IC 9,40 – 12,98), adalimumabe (RR: 9,52; IC 7,83 – 11,57) e CZP (9,42; IC 6,74 – 13,17)⁶⁰.

Também foram semelhantes os resultados de proporção de pacientes que atingiram valor de Avaliação Global pelo Médico entre 0 e 1; secuquinumabe apresentou RR de 14,59 (IC 11,42 – 18,64), ustequinumabe apresentou RR de 10,70 (IC 9,00 – 12,71), CZP apresentou RR de 9,99 (IC 6,33 – 15,77) e adalimumabe apresentou RR de 9,15 (IC 7,42 – 11,29)⁶⁰.

Dessa forma, observa-se que em comparação ao placebo, os tratamentos apresentaram sobreposição de intervalos de confiança, apontando para uma ausência de diferença estatística entre os tratamentos. Quando foi realizada a comparação entre os tratamentos ativos, embora tenha havido diferença estatística entre os tratamentos, com melhores resultados apresentados pelo secuquinumabe, é importante ressaltar que a metanálise considerou apenas o ensaio clínico de fase dois que avaliou CZP, uma importante limitação dessa metanálise⁶⁰.

A primeira revisão sistemática e metanálise publicada avaliando os estudos de fase 3 de certolizumabe pegol foi o estudo de Sawyer, 2019⁶³. Nessa metanálise, todos os tratamentos disponíveis para psoríase em placas foram comparados ao placebo com relação ao risco relativo de resposta PASI 50, 75, 90 e 100. Como esperado, os tratamentos de interesse nesse dossiê apresentam melhores resultados em relação ao placebo. Ao comparar os riscos relativos de cada um deles, observa-se que o secuquinumabe apresenta melhores valores médios, porém, existe sobreposição entre os intervalos de confiança. Assim, **os tratamentos com CZP, adalimumabe, secuquinumabe e ustequinumabe apresentam perfil de eficácia semelhantes**, não apresentando diferença estatística para resposta PASI.

A metanálise de Warren et al (2020)⁶¹ avaliou ensaios clínicos de fase 3 que avaliaram pacientes adultos com psoríase em placas. Os desfechos de eficácia avaliados foram PASI 75 e PASI 90 nas semanas 2, 4, 8 e 12 e o Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia na semana 12. As medidas foram expressas como efeito relativo em relação ao placebo. Na semana 12, o secuquinumabe apresentou melhores resultados tanto para PASI 75 (0,76; IC 0,74 – 0,79) e PASI 90 (0,59; IC 0,56 – 0,62), seguido por adalimumabe (PASI 75: 0,63; IC 0,604 – 0,662 e PASI 90: 0,37; IC 0,343 – 0,399), ustequinumabe (PASI 75: 0,63; IC 0,604 – 0,658 e PASI 90: 0,42; IC 0,395 – 0,453) e CZP (PASI 75: 0,61; IC 0,548 – 0,665 e PASI 90: 0,34; IC 0,293 – 0,396).



A metanálise de Yasmeeen et al (2020)⁶² avaliou a eficácia de tratamentos para psoríase em placas após cerca de um ano de tratamento (52 semanas) em termos de PASI 75, 90 e 100. A fim de apresentar a comparação entre todos os resultados de interesse no presente dossiê, são apresentados a seguir os resultados utilizando-se secuquinumabe como base. Para PASI 75, o risk ratio de secuquinumabe foi de 1,15 (1,05 – 1,33) em relação ao ustequinumabe; 1,14 (0,98 – 1,59) em relação ao CZP 400 mg Q2W; 1,18 (1,05 – 1,49) em relação ao adalimumabe e 1,29 (1,05 – 2) em relação ao CZP 200 mg Q2W.

Para PASI 90 os resultados de secuquinumabe foram de 1,25 (1,1 – 1,53) em comparação ao ustequinumabe; 1,25 (0,96 – 1,98) em relação ao CZP 400 mg Q2W; 1,32 (1,11 – 1,79) em comparação ao adalimumabe e 1,51 (1,09 – 2,71) em relação ao CZP 200 mg Q2W. Para PASI 100, os resultados do secuquinumabe foram de 1,45 (1,2 – 1,88) em comparação ao ustequinumabe; 1,45 (0,94 – 2,78) em relação ao CZP 400 mg Q2W; 1,57 (1,21 – 2,36) em comparação ao adalimumabe e 1,95 (1,16 – 4,26) em comparação ao CZP 200 mg Q2W⁶².



38. QUESTÃO 2

39. O tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave com certolizumabe pegol é considerado seguro em relação aos outros tratamentos biológicos disponíveis?

O estudo observacional de Carubbi, 2019⁶⁴ não verificou a ocorrência de eventos adversos durante o período de acompanhamento (24 semanas). Não foram observadas reações sistêmicas ou locais em decorrência da aplicação do CZP. Além disso, nenhum paciente necessitou de modificação de dose ou interrupção do tratamento. Da mesma forma, o estudo observacional de Dattola (2017)⁷¹ não apresentou alterações renais ou hepáticas, não foi observado nenhum evento adverso grave que necessitasse de hospitalização.

O estudo clínico CIMPACT⁶⁷ observou que na semana 12, a incidência de eventos adversos era similar entre os tratamentos. Os eventos adversos de maior frequência foram nasofaringite e infecções no trato respiratório superior. A taxa de eventos adversos foi de 393,3 casos/100 pacientes-ano para placebo, 295,5 casos/100 pacientes-ano para etanercepte, 299,5 casos/100 pacientes-ano para CZP 200 mg Q2W, 309,2 casos/100 pacientes-ano para CZP 400 mg Q2W. A taxa de descontinuação foi menor para certolizumabe em comparação ao etanercepte (etanercepte: 2,4% vs CZP 200 mg Q2W: 0,6% vs CZP 400 mg Q2W: 0,6%).

Os eventos adversos observados foram consistentes com o perfil de segurança da classe de anti-TNF. Além disso, se observou um perfil de segurança semelhante entre CZP e etanercepte, sendo que pacientes tratados com CZP apresentaram menor taxa de descontinuação em relação ao etanercepte. Por fim, não houve uma maior frequência de eventos adversos com o tratamento por maiores períodos.

A taxa de eventos adversos no CIMPASI-1 por 100 pacientes-ano foi de 375,9 para CZP 400 mg Q2W; 292,3 para CZP 200 mg Q2W e 279,1 para placebo. No CIMPASI-2, as taxas foram de 405,7; 308,7 e 388,9 para CZP 400 mg Q2W, CZP 200 mg Q2W e placebo. As taxas para ambos os estudos sofreram diminuição até a semana 48 para os grupos CZP 200 mg Q2W e 400 mg Q2W. Até a semana 16, os principais eventos adversos observados para CZP foram nasofaringite e infecção do trato respiratório superior⁶⁸.

A análise combinada de Blauvelt, 2019⁶⁵ mostrou que a frequência de eventos adversos foi semelhante entre as duas posologias de CZP avaliadas comparadas ao grupo placebo, sendo que a frequência de eventos adversos graves e infecções foi de 4,7% e 0,6% para 400 mg Q2W, 1,4% e 0% para 200 mg Q2W, e 4,5% e 0% para placebo.

O estudo de fase 2 de Reich⁷³ mostrou que não houve diferença estatística em relação à incidência de eventos adversos entre os grupos. A frequência foi de 133 vs 156 vs 125 eventos, para placebo, CZP 200 mg Q2W e CZP 400mg Q2W. Não houve também a diferença na descontinuação de tratamentos (5% vs 3% vs 4%, respectivamente).

A metanálise de Sbidian (2017)⁷⁰ mostrou que, embora não tenha havido diferença significativa entre as intervenções e placebo em relação à incidência de eventos adversos, os resultados sugerem que, dentre os tratamentos biológicos, o CZP apresenta melhor perfil de segurança (RR 0,49, IC 95% 0,10 a 2,36; SUCRA = 70,9). A Figura 16 mostra que o CZP é um dos tratamentos que apresenta melhor razão entre eficácia (medida por PASI 90) e aceitabilidade.

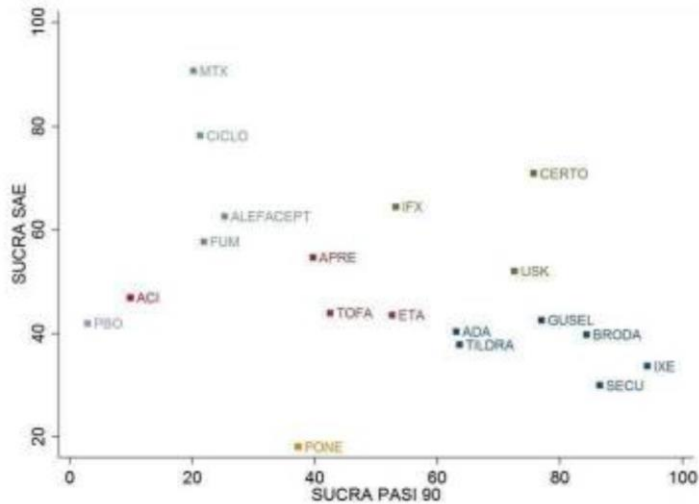


Figura 16. Eficácia versus aceitabilidade dos tratamentos.
SAE: Eventos adversos graves.

A metanálise de Capogrosso Sansone (2015)⁷² avaliou a ocorrência de eventos adversos de CZP em diferentes indicações. Em relação à psoríase em placas, observa-se que em relação ao placebo, não houve diferença estatística na ocorrência de eventos adversos em geral, eventos adversos graves, eventos adversos relacionados à aplicação e infecções.

Segundo a nova metanálise de Sbidian et al (2020), todos os tratamentos apresentaram resultados semelhantes a placebo com relação à incidência de eventos adversos graves. O tratamento que apresentou melhor resultado médio foi CZP (RR: 0,74; IC 0,31 – 1,75), seguido por ustequinumabe (RR:0,89; IC 0,63 – 1,27), adalimumabe (RR: 0,98; IC 0,65 – 1,49) e secuquinumabe (RR: 1,12; IC 0,74 – 1,70). Segundo o ranqueamento de tratamentos de acordo com o SUCRA, o CZP foi o tratamento que apresentou melhor perfil de segurança dentre os tratamentos de interesse (SUCRA = 61,6). Ainda dentre os tratamentos de interesse, o CZP foi o que apresentou melhor relação entre eficácia (PASI 90) e segurança⁶⁰.



40. Questão 3

41. O tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave com certolizumabe pegol resulta em melhoras na qualidade de vida em relação aos outros tratamentos biológicos disponíveis?

Dados de vida real do estudo de Carubbi, 2019⁶⁴ mostraram que o tratamento com CZP resultou em melhora na pontuação do Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI). A melhora foi observada na quarta semana em relação ao baseline ($6,61 \pm 1,49$ vs $12,42 \pm 1,62$), embora a diferença não tenha atingido significância estatística. Na semana 12 e semana 24 a melhora tingiu diferença estatística ($4,58 \pm 0,46$ e $3,00 \pm 0,70$, respectivamente). Da mesma forma, o estudo de Dattola (2017)⁷¹ relatou que a pontuação de DLQI teve uma melhora média de 26 para 8 após 12 semanas.

A alteração no DLQI na semana 16 foi significativamente maior em pacientes recebendo CZP em ambas as doses em relação ao placebo, tanto no CIMPASI-1, CIMPASI-2, como na análise combinada ($P < 0,0001$). A resposta foi mantida até a semana 48⁶⁸.

A análise combinada de Blauvelt, 2019⁶⁵ mostrou que o tratamento com CZP resultou em maiores diferenças de DLQI em relação ao baseline em comparação ao placebo ($-10,4$, $-9,7$ e $-3,1$, para CZP 400 mg Q2W, CZP 200 mg Q2W e placebo respectivamente, $P < 0,0001$). Resultados semelhantes foram observados com relação à taxa de respondedor para DLQI (47,1%, 42,7% e 8,3% para CZP 400 mg Q2W, CZP 200 mg Q2W e placebo respectivamente).

O estudo de fase 2 de Reich⁷³ mostrou que pacientes recebendo CZP apresentaram maior melhora no DLQI na 12ª semana em relação ao baseline (0,8 vs 8,3 vs 9,9, para placebo, CZP 200 mg Q2W e 400 mg Q2W, respectivamente). A melhora apresentada pelos grupos que receberam CZP foi maior do que o limiar estabelecido como clinicamente importante. A porcentagem de pacientes que atingiram ou ultrapassaram esse limiar foi de 21% no grupo placebo, 61% no grupo que recebeu CZP 200 mg Q2W e 64% no grupo que recebeu CZP 400 mg Q2W.

A metanálise de Warren et al (2020)⁶¹ avaliou ensaios clínicos de fase 3 que avaliaram pacientes adultos com psoríase em placas. Os desfechos de eficácia avaliados foram PASI 75 e PASI 90 nas semanas 2, 4, 8 e 12 e o Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia na semana 12. Em relação à qualidade de vida o efeito relativo ao placebo foi de 0,53 (0,497 – 0,567) para secuquinumabe; 0,45 (0,423 – 0,474) para ustequinumabe; 0,41 (0,324 – 0,497) para CZP e 0,18 (0,101 – 0,260) para adalimumabe⁶¹.

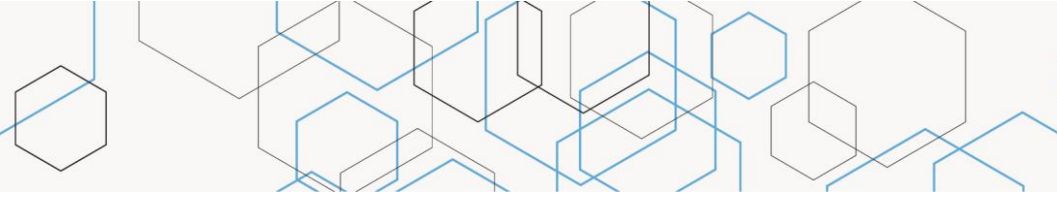
Segundo a nova metanálise de Sbidian et al (2020), todos os tratamentos apresentaram melhores resultados em comparação ao placebo com relação à qualidade de vida. O tratamento que apresentou melhor resultado médio foi o ustequinumabe, que apresentou maior diferença na qualidade de vida dos pacientes em relação ao placebo (DM -1,35; IC -1,60, -1,11), seguido por adalimumabe (DM: -1,02; IC -1,23, -0,81) e CZP (DM: -0,91; IC -1,37, -0,44)⁶⁰.

Tabela 13. Estudos incluídos na revisão sistemática

Autor	Desenho	FU	População	Dose CZP	Resultados
Sbidian, 2020 ⁶⁰	Revisão sistemática + Metanálise	-	Adultos com psoríase em placas de moderada a grave	CZP 400 mg Q2W CZP 200 mg Q2W + 400 mg (W 0, 2, 4)	PASI 90 (vs placebo) Secuquinumabe RR: 23,97; IC 95% 20,03 – 28,70 95% Adalimumabe RR: 17,82; IC 95% 14,62 – 21,72 Ustequinumabe RR: 17,17; IC 95% 14,44 – 20,42 CZP RR: 12,11; IC 95% 8,78 – 16,71
					PASI 75 (vs placebo) Secuquinumabe RR: 13,05; IC 95% 10,57 – 16,11
					Ustequinumabe RR: 11,04; IC 95% 9,40 – 12,98 Adalimumabe RR: 9,52; IC 95% 7,83 – 11,57
					CZP RR: 9,42; IC 95% 6,74 – 13,17
					PGA 0-1 (vs placebo) Secuquinumabe RR: 14,59 (IC 95% 11,42 – 18,64) Ustequinumabe RR: 10,70 (IC 95% 9,00 – 12,71) CZP RR: 9,99 (IC 95% 6,33 – 15,77)
					Adalimumabe RR: 9,15 (IC 95% 7,42 – 11,29)

				<p>EAs graves (vs placebo)</p> <p>CZP RR: 0,74; IC 95% 0,31 – 1,75</p> <p>Ustequinumabe RR:0,89; IC 95% 0,63 – 1,27</p> <p>Adalimumabe RR: 0,98; IC 95% 0,65 – 1,49</p> <p>Secuquinumabe RR: 1,12; IC 95% 0,74 – 1,70</p>
				<p>Qualidade de vida (vs placebo)</p> <p>Ustequinumabe DM -1,35; IC 95% -1,60, - 1,11</p> <p>Adalimumabe DM: -1,02; IC 95% -1,23, -0,81</p> <p>CZP DM: -0,91; IC 95% -1,37, -0,44</p>
				<p>Semana 12 (efeito relativo em comparação ao placebo) – PASI 75</p> <p>Secuquinumabe 0,76; IC 95% 0,74 – 0,79</p> <p>Adalimumabe 0,63; IC 95% 0,604 – 0,662</p> <p>Ustequinumabe 0,63; IC 95% 0,604 – 0,658</p>
Warren, 2020 ⁶¹	Revisão sistemática + Metanálise	-	Adultos com psoríase em placas de moderada a grave	<p>CZP 400 mg Q2W CZP 200 mg Q2W + 400 mg (W 0, 2, 4)</p> <p>CZP 0,61; IC 0,548 – 0,665</p>
				<p>Semana 12 (efeito relativo em comparação ao placebo) – PASI 90</p> <p>Secuquinumabe 0,59; IC 95% 0,56 – 0,62</p> <p>Adalimumabe 0,37; IC 95% 0,343 – 0,399</p>

				Ustequinumabe 0,42; IC 95% 0,395 – 0,453 CZP 0,34; IC 95% 0,293 – 0,396).
				Semana 12 (efeito relativo em comparação ao placebo) – DLQI Secuquinumabe 0,53 (IC 95% 0,497 – 0,567) Ustequinumabe 0,45 (IC 95% 0,423 – 0,474) CZP 0,41 (IC 95% 0,324 – 0,497) Adalimumabe 0,18 (IC 95% 0,101 – 0,260)
				Semana 52 (risk ratio – resultados de secuquinumabe vs comparadores) – PASI 75 Ustequinumabe: 1,15 (IC 95% 1,05 – 1,33) CZP 400 mg Q2W: 1,14 (IC 95% 0,98 – 1,59) Adalimumabe: 1,18 (IC 95% 1,05 – 1,49) CZP 200 mg Q2W: 1,29 (IC 95% 1,05 – 2)
Yasmeen, 2020 ⁶²	Revisão sistemática + Metanálise	-	Adultos com psoríase em placas de moderada a grave	CZP 400 mg Q2W CZP 200 mg Q2W + 400 mg (W 0, 2, 4) Semana 52 (risk ratio – resultados de secuquinumabe vs comparadores) – PASI 90 Ustequinumabe: 1,25 (IC 95% 1,1 – 1,53) CZP 400 mg Q2W: 1,25 (IC 95% 0,96 – 1,98) Adalimumabe: 1,32 (IC 95% 1,11 – 1,79) CZP 200 mg Q2W: 1,51 (IC 95% 1,09 – 2,71)



Semana 52 (risk ratio – resultados de secuquimabe vs comparadores) – PASI 100

Ustequinumabe: 1,45 (IC 95% 1,2 – 1,88)

CZP 400 mg Q2W: 1,45 (IC 95% 0,94 – 2,78)

Adalimumabe: 1,57 (IC 95% 1,21 – 2,36)

CZP 200 mg Q2W: 1,95 (IC 95% 1,16 – 4,26)

Risco relativo em relação ao placebo

CZP 200 mg

PASI 50 – 5,61 (3,17 – 11,02)

PASI 75 – 11,96 (6 – 25,72)

PASI 90 – 34,34 (15,43 – 80,91)

PASI 100 – 138,72 (56,63 – 355,49)

NNT para PASI 100 – 7,47 (3,61 – 19,40)

CZP 400 mg

PASI 50 – 5,82 (3,23 – 11,74)

PASI 75 – 12,80 (6,24 – 28,54)

PASI 90 – 38,74 (16,76 – 95,33)

PASI 100 – 169,03 (66,05 – 455,17)

NNT para PASI 100 – 6,11 (3,11 – 14,93)

Sawyer, 2019⁶³

Revisão
sistemática +
Metanálise

-

Adultos com psoríase em placas
de moderada a grave

-

Secuquinumabe

PASI 50 – 6,37 (3,36 – 13,91)

PASI 75 – 15,36 (6,89 – 38,40)

PASI 90 – 55,05 (21,08 – 155,69)

PASI 100 – 313,68 (104,99 – 976,56)

NNT para PASI 100 – 3,30 (2,02 – 6,53)

Ustequinumabe

PASI 50 – 5,82 (3,23 – 11,73)

PASI 75 – 12,80 (6,25 – 28,47)

PASI 90 – 38,74 (16,84 – 94,52)

PASI 100 – 168,83 (66,89 – 444,05)

NNT para PASI 100 – 6,14 (3,17 – 14,57)

Adalimumabe

PASI 50 – 5,84 (3,23 – 11,83)

PASI 75 – 12,88 (6,27 – 28,87)

PASI 90 – 39,22 (16,98 – 96,43)

PASI 100 – 172,50 (67,93 – 456,20)

NNT para PASI 100 – 6,01 (3,13 – 14,09)

Carubbi, 2019 ⁶⁴	Observacional (RWE)	24 semanas	PsO e PsA 7 pacientes sem tratamento prévio com TNF α	CZP 400 mg (W 0, 2 e 4) + CZP 200 mg a cada 14 dias	<ul style="list-style-type: none"> - Sem eventos adversos - nenhum paciente interrompeu o tratamento ou necessitou de ajuste de dose - Todos os pacientes tiveram melhora significativa do PASI - PASI baseline: 7,93\pm1,85 - PASI W4: 2,35\pm0,88 (ns) - PASI W12: 0,61\pm0,34, p < 0,001 - PASI W24: 0,29\pm0,26, p < 0,001 - DLQI: 12,42\pm1,62 vs 6,61\pm1,49 (ns) vs 4,58\pm0,46 (*) vs 3,00\pm0,70 (***) - Ph GA Derm: 42,42\pm6,61 vs 15,00\pm4,40 (ns) vs 5,25\pm1,56 (***) vs 2,00\pm1,67 (***) - Pt GA: 57,42\pm5,44 vs 40,67\pm4,68 (ns) vs 34,75\pm6,05 (*) vs 27,50\pm4,47 (***) - Pt skin VAS: 42,92\pm6,63 vs 14,58\pm4,30 (ns) vs 7,50\pm2,45 (***) vs 2,91\pm2,17 (***)
Blauvelt, 2018 ⁶⁵	Pooled analysis (CIMPASI-1 CIMPASI-2 e CIMPACT)	16 semanas	PsO moderada a grave 71,4% recebeu terapia sistêmica prévia 29,8% recebeu tratamento com biológico	CZP 400 mg Q2W CZP 200 mg Q2W + 400 mg (W 0, 2, 4) Placebo Q2W	<p>Baseline vs semana 16 (taxa de respondedor)</p> <p>PASI 75</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo: 0% vs 7,5% - 200 Q2W: 2,3% vs 74,5%, P < 0.0001 - 400 Q2W: 2,6% vs 80,1% , P < 0.0001 <p>PGA 0/1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo: 0,4% vs 2,8% - 200 Q2W: 1,9% vs 54,6%, P < 0.0001 - 400 Q2W: 1,7% vs 63,7%, P < 0.0001 <p>PASI 90</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo: 0% vs 1,6% - 200 Q2W: 0,9% vs 44,5%, P < 0.0001 - 400 Q2W: 0,6% vs 52,2%, P < 0.0001 <p>DLQI (diferença do baseline): -10,4 vs -9,7 vs -3,1 para 400 Q2W, 200 Q2W e placebo, respectivamente (P < 0,0001)</p> <p>DLQI 0/1 (taxa de respondedor): 47,1%, 42,7% e 8,3% para 400 Q2W, 200 Q2W e placebo, respectivamente</p> <p>EAs graves e infecções: 4,7% e 0,6% para 400 Q2W, 1,4% e 0% para 200 Q2W, e 4,5% e 0% para placebo.</p> <p>Taxa de resposta (PASI75) em 48 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> 400 mg Q2W para 400 mg Q2W: 98% 400 mg Q2W para 200 mg Q2W: 80%

					<p>400 mg Q2W para placebo: 36%</p> <p>200 mg Q2W para 400 mg Q2W: 88,6%</p> <p>200 mg Q2W para 200 mg Q2W: 79,5%</p> <p>200 mg Q2W para placebo: 45,5%</p> <p>Etanercepte para placebo: 8,3%</p> <p>Etanercepte para CZP 200 mg Q2W: 82%</p>
Lee, 2018 ⁶⁶	Revisão sistemática	-	Adultos com psoríase em placas de moderada a grave	-	Dados de Reich
					<p>Taxa de resposta PASI 75 em 12 semanas: 53,3% (etanercepte) vs 61,3% (CZP 200 mg Q2W) vs 66,7% (CZP 400 mg Q2W)</p> <p>PASI 75 em 12 semanas (OR vs placebo):</p> <p>- CZP 200 mg Q2W: 30 (9 – 100,5; p<0,0001)</p> <p>- CZP 400 mg Q2W: 38 (11,3 – 127,6; p<0,0001)</p> <p>PGA em 12 semanas (OR vs placebo):</p> <p>- CZP 200 mg Q2W: 36,6 (5,1 – 264,2; p=0,0004)</p> <p>- CZP 400 mg Q2W: 56,1 (7,8 – 404,6; p<0,0001)</p> <p>PASI 90 em 12 semanas (OR vs placebo):</p> <p>- CZP 200 mg Q2W: 35,1 (7,4 – 167,2; p<0,0001)</p>
Lebwohl, 2018 (CIMPACT) ⁶⁷	ECR fase 3	12/16 semanas 32 semanas de manutenção	Adultos com psoríase em placas de moderada a grave	<p>CZP 400 mg Q2W - 16 semanas</p> <p>CZP 200 mg Q2W - 16 semanas</p> <p>Placebo Q2W</p> <p>Etanercepte 50 mg - 12 semanas</p>	

- CZP 400 mg Q2W: 39,9 (8,4 – 189,8; $p < 0,0001$)

PASI 75 em 16 semanas (OR vs placebo):

- CZP 200 mg Q2W: 55,4 (13,1 – 233,8; $p < 0,0001$)

- CZP 400 mg Q2W: 76,3 (18 – 324,1; $p < 0,0001$)

PGA em 16 semanas (OR vs placebo):

- CZP 200 mg Q2W: 27,2 (6,5 – 113,5; $p < 0,0001$)

- CZP 400 mg Q2W: 40,7 (9,7 – 170,2; $p < 0,0001$)

PASI 90 em 16 semanas (OR vs placebo):

- CZP 200 mg Q2W: 49,5 (10 – 245,3; $p < 0,0001$)

- CZP 400 mg Q2W: 72,3 (14,7 – 356,6; $p < 0,0001$)

PASI 75 em 12 semanas (OR vs etanercepte):

- CZP 200 mg Q2W: 1,4 (0,9 – 2,2; $p = 0,1523$)

- CZP 400 mg Q2W: 1,8 (1,1 – 2,8; $p = 0,0152$)

<p>Gottlieb, 2018 (CIMPASI-1 e CIMPASI-2)⁶⁸</p>	<p>ECR fase 3</p>	<p>144 semanas</p>	<p>Pacientes com psoríase em placas com PASI no baseline \geq 12, área corporal acometida \geq 10% e PGA \geq 3 em escala de 5 pontos.</p>	<p>CZP 400 mg Q2W - 16 semanas CZP 200 mg Q2W - 16 semanas Placebo Q2W</p>	<p>CIMPASI-1</p> <p>PASI 75 (OR vs placebo) \rightarrow CZP 200 mg Q2W: 29 (7 – 120,4, p <0,0001) e CZP 400 mg Q2W: 45,7 (10,7 – 195,6, p <0,0001)</p> <p>PGA (OR vs placebo) \rightarrow CZP 200 mg Q2W: 20,1 (3,7 – 109,4, p <0,0001) e CZP 400 mg Q2W: 31,1 (5,7 – 170,5, p <0,0001)</p> <p>PASI 90 (OR vs placebo) \rightarrow CZP 200 mg Q2W: 36,7 (5,7 – 235,2, p <0,0001) e CZP 400 mg Q2W: 50,6 (7,9 - 325, p <0,0001)</p> <p>DLQI (diferença do baseline em relação ao placebo) \rightarrow CZP 200 mg Q2W: -6 (-8,2 - -3,8, p <0,0001) e CZP 400 mg Q2W: -6,8 (-9,1 - -4,6, p <0,0001)</p> <p>PASI 75 (semana 16) \rightarrow CZP 200 mg Q2W: 67,2% (57,1 – 77,4) e CZP 400 mg Q2W: 87,1 (79,8 – 94,5)</p> <p>A taxa de eventos adversos no CIMPASI-1 por 100 pacientes-ano foi de 375,9 para CZP 400 mg Q2W; 292,3 para CZP 200 mg Q2W e 279,1 para placebo. No CIMPASI-2, as taxas foram de 405,7; 308,7 e 388,9 para CZP 400 mg Q2W, CZP 200 mg Q2W e placebo. As taxas para ambos os estudos sofreram diminuição até a semana 48 para os grupos CZP 200 mg Q2W e 400 mg Q2W.</p>
<p>Whitlock (2018)⁶⁹</p>	<p>Revisão sistemática</p>	<p>12 semanas</p>	<p>Adultos com psoríase em placas de moderada a grave</p>	<p>CZP 400 mg Q2W CZP 200 mg Q2W Placebo Q2W</p>	<p>CZP apresenta nível IB de evidência de alta eficácia para o tratamento de psoríase</p>
<p>Dattola (2017)⁷¹</p>	<p>Observacional (RWE)</p>	<p>12 e 24 semanas</p>	<p>PsO e PsA 14 pacientes sem tratamento prévio com TNFα</p>	<p>CZP 400 mg (W 0, 2 e 4) + CZP 200 mg a cada 14 dias</p>	<p>Diminuição média de PASI a partir do baseline</p> <p>12 semanas: 4,4 \pm 4,7 para 2,3 \pm 3,7</p> <p>24 semanas: 5,1 \pm 5,7 para 0,8 \pm 1,2</p>

					Melhora de DLQI em 12 semanas: 26 para 8
					Não foram reportados eventos adversos.
Sbidian (2017) ⁷⁰	Revisão sistemática + metanálise	12 e 16 semanas	Adultos com psoríase em placas de moderada a grave	-	<p>PASI 90 vs placebo: RR 24,58, IC 95% 3,46 – 174,73; SUCRA = 75,7</p> <p>PASI 75 vs placebo: RR 11,31, IC 95% 4,16 – 30,72</p> <p>PGA vs placebo: RR 35,88, IC 95% 4,86 – 265,07.</p> <p>EAs vs placebo: RR 0,49, IC 95% 0,10 a 2,36; SUCRA = 70,9</p>
Capogrosso Sansone (2015) ⁷²	Revisão sistemática + metanálise	12 semanas	Adultos com psoríase em placas de moderada a grave	<p>CZP 400 mg Q2W</p> <p>CZP 200 mg Q2W</p> <p>Placebo Q2W</p>	<p>CZP 200 mg x placebo (RR)</p> <p>Eventos adversos: 1,01 [0,81–1,28]</p> <p>Eventos adversos graves: 1,93 [0,18–20,75]</p> <p>Descontinuação: 0,64 [0,11–3,72]</p> <p>Eventos adversos infecciosos 0,64 [0,38–1,08]</p> <p>Eventos adversos infecciosos sérios 2,90 [0,12–69,81]</p> <p>Infecções no trato respiratório superior 0,51 [0,25–1,05]</p> <p>Reações de aplicação 14,51 [0,85–248,38]</p> <p>CZP 400 mg x placebo (RR)</p> <p>Eventos adversos: 0,99 [0,78–1,26]</p> <p>Eventos adversos graves: 3,05 [0,33–28,49]</p>

				Descontinuação: 0,68 [0,12–3,91]
				Eventos adversos infecciosos 1,14 [0,76–1,73]
				Eventos adversos infecciosos sérios 5,09 [0,25–103,67]
				Infecções no trato respiratório superior 0,96 [0,54–1,70]
				Reações de aplicação 7,12 [0,38–134,82]
				Tuberculose 3,05 [0,13–73,39]
				Primeiras 12 semanas
				PASI 75: 6,8% vs 74,6% vs 82,8% para placebos, CZP 200 mg Q2W e CZP 400 mg Q2W (p<0,001)
				PGA: 1,7% vs 52,5% vs 72,4% para placebos, CZP 200 mg Q2W e CZP 400 mg Q2W (p<0,001)
				PASI 90: 1,7% vs 39% vs 46,6% para placebos, CZP 200 mg Q2W e CZP 400 mg Q2W (p<0,001)
Reich, 2012 ⁷³	ECR fase 2	12 semanas de tratamento 12 semanas de acompanhamento	Adultos com psoríase m placas moderada a grave (≥10% área superfície corpórea e PASI≥12)	CZP 400 mg Q2W CZP 200 mg Q2W Placebo Q2W
				DLQI: 15% vs 56,6% vs 68,6%
				PASI 50: 12% vs 86% vs 93% para placebos, CZP 200 mg Q2W e CZP 400 mg Q2W (p<0,001)
				Tempo PASI 75 (mediana): 43 dias (200 mg Q2W) vs 56 dias (400 mg Q2W)
				Tempo para recidiva: 22 semanas (200 mg Q2W) vs 20 semanas (400 mg Q2W)
				Diferença média na BSA em relação ao baseline vs placebo: 17,8 e 20,3, para CZP 200 mg Q2W e CZP 400 mg Q2W
				Média de melhora de DLQI a partir do baseline: 0,8 vs 8,3 vs 9,9 para placebos, CZP 200 mg Q2W e CZP 400 mg Q2W

Porcentagem de pacientes que atingiram objetivo de melhora de DLQI: 21% vs 61% vs 64%, para CZP 200 mg Q2W e CZP 400 mg Q2W

Melhor pontuação de PASI 11 semanas no 1º tratamento vs 8 semanas no re-tratamento para CZP 200 mg Q2W. 12 semanas no 1º tratamento vs 9 semanas no re-tratamento para CZP 400 mg Q2W.

Respondedores de PGA no re-tratamento foi de 53% para CZP 200 mg Q2W vs 57% para CZP 400 mg Q2W.

Alteração média de escore de BSA desde o baseline: 15% no 1º tratamento e 15% no re-tratamento para CZP 200 mg Q2W. Para CZP 400 mg Q2W, a mudança foi de 23% e 20%.

O DLQI foi de $8 \pm 6,1$ para 200 mg Q2W e $9,3 \pm 7,3$ para 400 mg Q2W, quando o re-tratamento foi iniciado. EM comparação com $12,2 \pm 7,6$ para 200 mg Q2W e $10,2 \pm 7,3$ para 400 mg Q2W no primeiro tratamento.

No grupo CZP 200 mg Q2W a alteração média de DLQI do baseline para a semana 12 foi de $-9,7 \pm 6,9$ e $-8,3 \pm 7,4$ para o período de re-tratamento, e $-3,5 \pm 4,9$ a partir do baseline do re-tratamento.

Para o grupo 400 mg Q2W, esses valores foram de $-8,2 \pm 8,0$ e $-7,9 \pm 8,0$, e $-7,9 \pm 6,8$.

Não houve diferença na mediana de PASI na semana 12 do 1º tratamento e semana 12 do re-tratamento. A diferença mediana foi de 1,25 (IC 95% 0,10–4,40) e 0,20 (IC 95% 0,00–0,70) para CZP 200 mg Q2W e 400 mg Q2W respectivamente.

Frequência de EAs: 133 vs 156 vs 125, para placebo, CZP 200 mg Q2W e CZP 400 mg Q2W
($p < 0,001$)

Descontinuação: 5% vs 3% vs 4%, para placebo, CZP 200 mg Q2W e CZP 400 mg Q2W
($p < 0,001$)

CZP – certolizumabe pegol; DLQI - Dermatology Life Quality Index; DM – diferença média; EAs – Eventos adversos; IC – intervalo de confiança; OR – odds ratio; Q2W – a cada duas semanas; RR – risco relativo;

Conclusão

Está posto que certolizumabe pegol é seguro e eficaz. Nos estudos primários observa-se que CZP passa a apresentar resposta estatisticamente diferente de placebo já com duas semanas de tratamento. Destaca-se que os benefícios observados com o tratamento com CZP foram mantidos em 48 semanas de tratamento no período duplo cego dos ensaios clínicos e em três anos no período de extensão dos estudos (open-label)⁷⁷.

Visto que não existem estudos comparando diretamente certolizumabe pegol, ustekinumabe e secuquinumabe, foram realizadas diversas metanálise em rede tendo como desfechos analisados o PASI 50, PASI 75 e PASI 90, dentre outros. Foi observado para esses desfechos que, de maneira geral, os biológicos supracitados possuem respostas semelhantes.

Com relação ao seu perfil de segurança, CZP apresentou frequência de eventos adversos semelhantes ao placebo nos ensaios clínicos de fase 2 e fase 3. No estudo CIMPACT⁶⁷, CZP foi comparado a etanercepte, tratamento biológico que apresenta conhecido perfil de segurança e é considerada um padrão em segurança por suas características farmacocinéticas. Nesse estudo, a incidência de eventos adversos foi comparável entre os dois tratamentos, embora a taxa de descontinuação por eventos adversos tenha sido superior no grupo de pacientes que realizou tratamento com etanercepte (4% vs 1%). Por fim, a metanálise de Sbidian de 2017⁷⁰ e de 2020⁶⁰ mostrou que o CZP é o tratamento biológico que apresenta menor risco de eventos adversos totais e eventos adversos graves, realizando análise que mostrou que o CZP foi um dos tratamentos que apresentou melhor relação entre eficácia clínica e perfil de segurança.

Além de sua eficácia comprovada e seu perfil de segurança que apresenta potencial vantagem em relação aos outros tratamentos disponíveis, CZP ainda apresenta outras vantagens que também estão relacionados à configuração da molécula. A peguilação da molécula implica no aumento de sua meia vida e permite que o CZP penetre mais rapidamente e preferencialmente nos tecidos inflamados e, por impedir que a molécula participe da reciclagem celular pelo receptor FcRN, o CZP permaneça por mais tempo nesses tecidos. Essa última característica explicaria potencialmente os resultados observados nos estudos de fase 3, em que a re-randomização para placebo levou a uma lenta perda da resposta PASI adquirida com o tratamento. Além disso, a ausência da porção FC do anticorpo, pode estar relacionada à diminuição do risco de citotoxicidade e tem o potencial de prevenir a transferência de CZP pela placenta durante a gravidez.

2. DOMÍNIO ECONÔMICO

42.

43. O caso base mostra que **CZP 200mg Q2W** apresenta menor custo e mesma efetividade em relação ao uestequinumabe e secuquinumabe quando o desfecho avaliado é anos de vida ganhos. Quando o desfecho é anos de vida ajustados pela qualidade, observa-se que CZP apresenta menor efetividade, com diferença de apenas 0,09 (em relação ao secuquinumabe) e 0,03 (em relação ao uestequinumabe).

44. A análise de sensibilidade mostra grande sobreposição de efetividade (medida em QALY) entre os tratamentos. No entanto, CZP possui nuvem de dispersão que indica menor custo total de tratamento, o que sugere que a eficácia seja de fato semelhante entre as tecnologias e o perfil de segurança e custo global sejam os grandes diferenciais entre as três modalidades de tratamento.

45.

46. A análise de custo por respondedor mostrou que CZP 200mg Q2W apresenta menor custo por respondedor em comparação a secuquinumabe e uestequinumabe.

47.

48. O caso base da análise de impacto orçamentário mostra que a incorporação de CZP 200mg Q2W tem potencial de apresentar economia financeira ao Sistema Único de Saúde da ordem de até R\$ 148 milhões. Partindo apenas da estimativa do número de pacientes que apresentam menos de 90kg, a economia tem o potencial de atingir o valor de R\$ 89 milhões.

49. A razão para essa economia reside no fato de que CZP 200 mg Q2W apresenta menor custo de tratamento em comparação ao uestequinumabe e secuquinumabe.

3.1 Análise de custo-efetividade

Essa análise tem por objetivo avaliar a relação de custo-efetividade incremental do uso do certolizumabe pegol, comparado aos outros medicamentos biológicos disponibilizados pelo SUS para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave após falha/intolerância a adalimumabe. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist* CHEERS *Task Force Report*⁷⁸ (Quadro 12).

Quadro 12. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Título	Análise de custo-efetividade do uso certolizumabe pegol em comparação a secuquinumabe e uestequinumabe para tratamento de psoríase moderada a grave após falha/intolerância ao adalimumabe.
População-alvo	Pacientes com psoríase em placas moderada a grave que apresentaram falha ou intolerância à medicamentos não biológicos e que falharam ao adalimumabe, com peso inferior a 90kg.
Perspectiva de análise	Sistema Única de Saúde
Comparadores	Secuquinumabe Ustequinumabe (45mg).
Horizonte temporal	Até 5 anos.
Taxa de desconto	5% sobre custos e desfechos clínicos.
Medidas de efetividade	PASI 50, 75 e 90 – QALY.
Estimativa de custos	Custos médicos diretos.
Moeda	Real (R\$).
Modelo escolhido	Modelo de estados transicionais do tipo Markov.



Análise de sensibilidade

Análise probabilística multivariada.

Premissas

1. Assume-se que após falha de tratamento com qualquer um dos medicamentos, o paciente passe a receber melhor cuidado de suporte (MCS).
2. Assume-se que pacientes em MCS não fazem uso de medicamentos.
3. Assume-se que os pacientes realizem auto aplicação dos medicamentos subcutâneos.

3.1.1 População

A população-alvo da análise de custo-efetividade consistiu em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave que apresentaram falha ou intolerância à medicamentos não biológicos e que apresentaram falha ou intolerância ao adalimumabe. A população se limita a pacientes que apresentem peso inferior a 90kg e, portanto, fariam uso de CZP na posologia de 200 mg a cada duas semanas.

3.1.2 Intervenção e comparadores

A intervenção analisada foi o certolizumabe pegol em comparação aos outros tratamentos biológicos disponíveis no SUS para a segunda etapa de tratamento com biológicos, a saber: ustequinumabe e secuquinumabe.

3.1.3 Desfechos - Medidas de efetividade

Os pacientes foram classificados de acordo com as seguintes categorias:

- Respondedores: Pacientes que atingem ao menos a resposta ao PASI 75 durante a fase inicial.
- Não respondedores: pacientes que não atingem PASI 75 durante a fase inicial.

PASI 75 foi selecionado como desfecho para determinação da resposta ao tratamento, visto que é o desfecho primário na maior parte dos ensaios clínicos.

Os resultados da análise foram apresentados com relação a anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade.

3.1.4 Modelo escolhido

Assume-se que o tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave consista em duas fases: a fase de iniciação e a fase de manutenção. A progressão da fase de iniciação para a de manutenção depende da resposta do paciente ao tratamento. Durante a manutenção, o paciente pode descontinuar o tratamento e passar novamente para a iniciação com um novo tratamento. Em qualquer momento o paciente tem risco de morte. O diagrama do modelo utilizado está apresentado na Figura 17. O modelo teve ciclos de 2 semanas e horizonte temporal *lifetime* no caso base. O impacto da duração do horizonte temporal foi avaliado em análises de cenários.

O paciente entra no modelo na fase de iniciação e se inicia o tratamento com medicamento biológico. A duração do tratamento reflete o tempo até a resposta, que varia de acordo com o medicamento administrado.

O paciente que atinge a resposta ao final da fase de iniciação continua com o tratamento durante a fase de manutenção. Os pacientes continuam na fase de manutenção até descontinuação pela perda de resposta ou morte. Assume-se que respondedores mantenham a mesma resposta PASI do final da fase de iniciação até a descontinuação. Embora o modelo permita que pacientes que descontinuam o tratamento pela perda de resposta sejam elegíveis a linhas subsequentes de tratamento. Na presente análise foi assumido que este paciente passe para o melhor cuidado de suporte.

O melhor cuidado de suporte (MCS) consiste em terapias sistêmicas não biológicas, terapias tópicas, assim como atendimento ambulatorial e hospitalar.

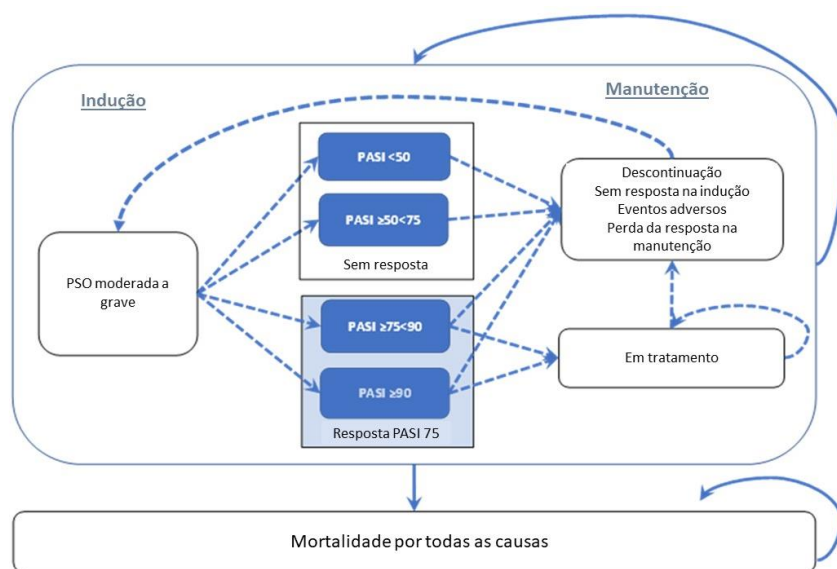


Figura 17. Modelo es estados transicionais.

3.1.5 Efeitos

Os dados de eficácia comparativa são provenientes da metanálise de Sawyer et al (2019)⁶³. A resposta por tratamento é apresentada na Tabela 14.

Tabela 14. Resposta PASI ao tratamento

Tratamento	PASI <50	PASI 50–<75	PASI 75–<90	PASI 90+
CZP 200 mg Q2W	0,171	0,176	0,265	0,388
Secuquinumabe 300mg	0,062	0,100	0,218	0,62000
Ustequinumabe 45mg	0,142	0,160	0,262	0,43600
MCS	0,853	0,093	0,043	0,011

MCS: melhor cuidado de suporte

Os dados de descontinuação na fase inicial são provenientes de metanálise realizada internamente. Devido à escassez de dados sobre a aderência a longo prazo ao tratamento biológico, uma taxa de 20% de descontinuação anual foi assumida para todos os tratamentos de uso contínuo⁷⁹. O resumo da taxa de descontinuação por semana é apresentado na Tabela 15.

Tabela 15. Taxa de descontinuação por semana

Tratamento	Fase inicial	Fase de manutenção
CZP 200 mg Q2W	0,005747444	0,004276536
Secuquinumabe 300 mg	0,006605187	0,004276536
Ustequinumabe 45 mg	0,005927220	0,004276536
MCS	0,003889311	0,004276536

MCS: melhor cuidado de suporte

A eficácia do MCS é baseada na resposta a placebo da metanálise de Sawyer et al (2019)⁶³ e a probabilidade de morte por todas as causas foi baseada na tabua da vida do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)⁸⁰.

3.1.6 Perspectiva

A análise foi realizada sob a perspectiva do SUS.

3.1.7 Custos

1. Custo de medicamentos

Os custos unitários dos comparadores são provenientes dos últimos processos de compras de cada medicamento⁸¹. Assume-se que todos os pacientes realizem a aplicação do medicamento por via subcutânea por conta própria.

Quadro 13. Custo de aquisição dos medicamentos e do tratamento.

Tratamento	Doses 1 ano	Custo unitário	Custo 1º ano	Custo demais anos
Secuquinumabe				
300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal.	16	R\$ 1.242,64	R\$ 19.882,24	R\$ 14.911,68
Ustequinumabe				
45 mg administrada nas Semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas.	6	R\$ 3.963,63	R\$ 23.781,78	R\$ 15.854,52
Certolizumabe pegol				
Em pacientes com peso corporal ≤ 90 kg pode ser considerada uma dose inicial de 400 mg (nas Semanas 0, 2 e 4) seguida por dose de 200 mg a cada duas semanas.	(3 x 400mg) + 24	R\$ 453,00	R\$ 13.590,00	R\$ 11.778,00

2. Custo de monitoramento

Os procedimentos e testes realizados para monitoramento dos pacientes em tratamento, frequência e custos estão apresentados na Tabela 16. Radiografia de tórax e teste para tuberculose são realizados no início do tratamento e depois a cada ano no período de manutenção.

Tabela 16. Custo de monitoramento

Descrição	Custo unitário	Frequência (fase de indução)	Frequência (fase de manutenção)	Fonte
Consulta com dermatologista	R\$ 10,00	2	4	Sigtap
Hemograma	R\$ 4,11	2	4	Sigtap
Ureia	R\$ 1,85	2	4	Sigtap
Radiografia de tórax	R\$ 9,50	1	1	Sigtap
Teste tuberculínico**	R\$ 16,52	1	1	Banco de preços + Sigtap
Função hepática*	R\$ 8,04	2	4	Sigtap

* Dosagem de alanina transaminase, aspartato transaminase, fosfatase alcalina e bilirrubina.

** Uma dose de PPD e duas consultas com time de enfermagem para medição.

3. Custo adicionais no tratamento

Os custos adicionais considerados são referentes a pacientes que estão em tratamento com medicamentos biológicos e pacientes que estão recebendo melhor cuidado de suporte. Os dados são provenientes do estudo de Fonia et al (2010)⁸².

Tabela 17. Custos adicionais da psoríase.

	Custo unitário	Frequência (dias) – MCS	Frequência (dias) – com biológicos
Atendimento ambulatorial	R\$ 10,00	3,22	3,25
Fototerapia	R\$ 4,00	2,76	0,26

4. Tratamento de eventos adversos

Entre as terapias biológicas, os eventos adversos observados foram de pequeno impacto, como infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, dor de cabeça ou reações locais da pele, apresentando também pouco impacto nos custos de um tratamento.

Os eventos adversos graves associados aos produtos biológicos incluem infecções graves, infecções oportunistas, tuberculose e malignidades. A incidência desses eventos adversos graves é muito baixa, com um intervalo entre 0,5-0,7 por 100 pacientes-ano em diferentes ensaios clínicos.

3.1.8 Utilidade

Os valores de utilidade utilizadas para cálculo de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) encontram-se na Tabela 18.

Tabela 18. Utilidades

Utilidade

PASI no baseline	0,689
PASI <50	0,690
PASI 50-75	0,833
PASI 75-90	0,858
PASI 90-100	0,892

3.1.9 Análise de sensibilidade probabilística multivariada

Uma análise de sensibilidade probabilística foi conduzida para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros, utilizando simulação de Monte Carlo de segunda ordem. As variáveis do modelo foram associadas com distribuições probabilísticas. Para cada análise, 1.000 simulações foram realizadas.

3.1.10 Resultados

5. Resultados determinísticos

Os resultados determinísticos (*lifetime*) estão apresentados na *Tabela 19*. Quando se avalia o desfecho de anos de vida ganhos, os três tratamentos apresentam mesma efetividade. Já em relação a anos de vida ajustados pela qualidade, observa-se que o tratamento com CZP resulta em piores resultados. No entanto, em um horizonte *lifetime*, a diferença é de apenas 0,09 em relação ao secuquimabe e 0,03 em relação ao ustequimabe.

O tratamento com CZP resulta em menor custo total, sendo uma diminuição de R\$ 20.317 em média por paciente, em relação ao secuquimabe e uma diminuição média de R\$ 20.085 por paciente em relação ao ustequimabe.

Tabela 19. Resultados determinísticos da análise de custo-efetividade

	AV	QALY	Custo	AV incremental	QALY incremental	Custo incremental	RCEI
CZP 200 mg Q2W	15,37	11,74	R\$ 65.454				
Secuquimabe 300mg	15,37	11,82	R\$ 85.770	0,00	-0,09	-R\$ 20.317	Menor efetividade e menor custo
Ustequimabe 45mg	15,37	11,77	R\$ 85.539	0,00	-0,03	-R\$ 20.085	Menor efetividade e menor custo

AV – Anos de vida; QALY – anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI – Razão de custo-efetividade incremental

6. Resultados probabilísticos

A análise de sensibilidade probabilística está apresentada na *Figura 18*. Observa-se que, assim como discutido nos resultados determinísticos, existe uma similaridade entre a efetividade das tecnologias comparadas. Existe uma diferença no custo total de tratamento com cada um dos medicamentos, com CZP 200 mg apresentando os menores valores.

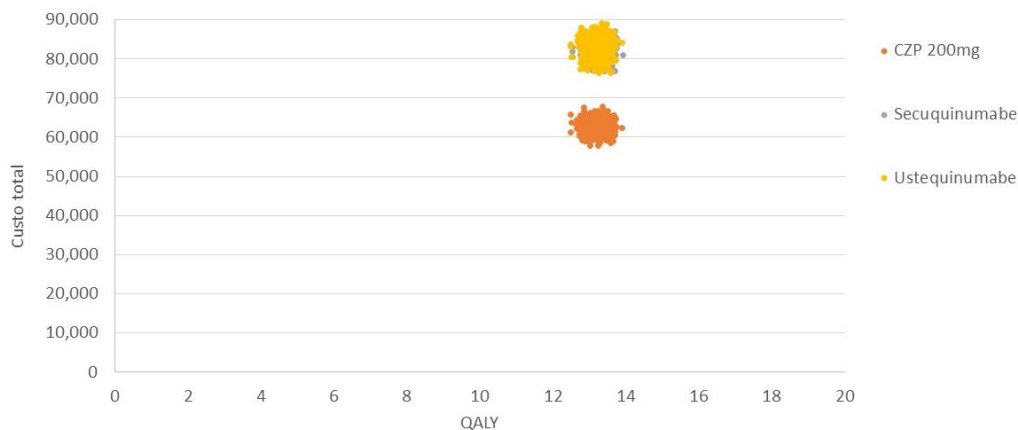


Figura 18. Análise probabilística

3.2 Análise de custo por respondedor

Foi realizada análise de custo por resposta dos medicamentos secuquinumabe, ustequinumabe e certolizumabe pegol 200mg). Para isso foi calculado o número necessário tratar (NNT) em relação ao desfecho PASI 75, com base no *odds ratio* desse desfecho resultante da metanálise realizada e o custo considerado foi apenas o custo de aquisição dos medicamentos no primeiro ano de tratamento (*Quadro 13*). Os resultados do custo, ou seja, o quanto é pago para que haja um paciente que responda ao tratamento com relação ao desfecho PASI 75, estão apresentados na *Tabela 20*. **O certolizumabe pegol na posologia de 200mg apresenta o menor custo por respondedor dentre os tratamentos disponíveis.**

Tabela 20. Custo por respondedor em um ano para o desfecho PASI 75.

	NNT	Custo/ano 1	Custo/ demais anos	CPR ano 1	CPR demais anos
CZP 200	1,35	R\$ 13.590	R\$ 11.778	R\$ 18.347	R\$ 15.900
Secuquinumabe	1,24	R\$ 19.882	R\$ 14.912	R\$ 24.654	R\$ 18.490
Ustequinumabe	1,4	R\$ 23.782	R\$ 15.855	R\$ 33.294	R\$ 22.196

3.3 Análise de impacto orçamentário

Foi realizada análise de impacto orçamentário referente à incorporação certolizumabe pegol no SUS. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, o relato da presente análise segue recomendações da ISPOR⁸³. Além disso, a estrutura do modelo é representada esquematicamente na Figura 19.

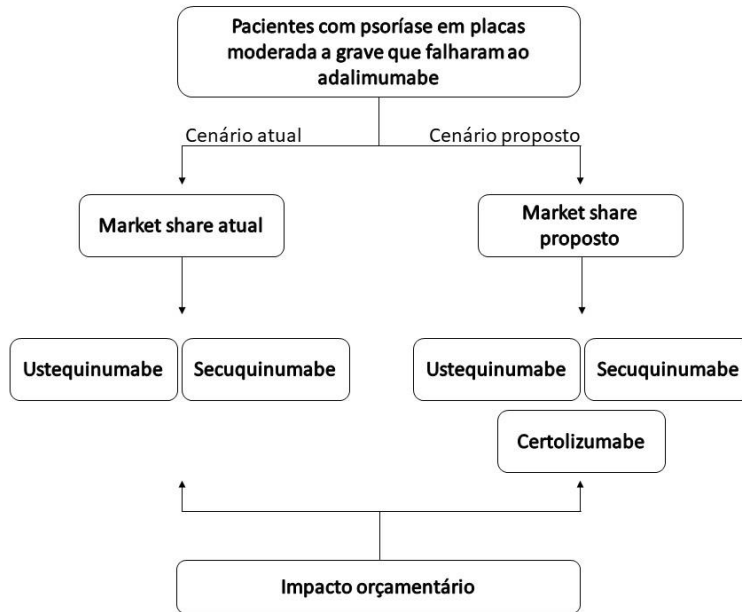


Figura 19. Esquema da análise de impacto orçamentário.

3.3.1 População

A população da análise foi formada por pacientes com psoríase em placas moderada a grave que falharam ou apresentaram intolerância ao adalimumabe (medicamento biológico usado na 1ª etapa após falha/intolerância a tratamentos não biológicos). A estimativa do número de pacientes elegíveis ao tratamento em 2ª etapa com medicamentos biológicos partiu da projeção da população brasileira do IBGE⁸⁴, ao qual foi aplicada a taxa de 77%⁸⁵, correspondente ao número de pessoas atendidas pelo SUS.

Foi aplicada a taxa de 1,31% correspondente à prevalência de psoríase na população brasileira estimada pelo Sociedade Brasileira de Dermatologia⁸⁶, a taxa de 16,73% relativa à proporção de pacientes que apresenta psoríase de grau moderado a grave¹³, a proporção de pacientes que realizam tratamento com medicamentos biológicos (67%)⁸⁷ e a proporção de pacientes que falham ao adalimumabe (38%)⁸⁸ (Tabela 21).

No caso base, assume-se que 100% dos pacientes que apresentem psoríase em placas e tenham apresentado falha terapêutica/intolerância ao adalimumabe sejam elegíveis ao tratamento com CZP 200 mg Q2W. Foi feita análise de cenário utilizando dados do estudo CIMPASI em que a população com peso menor de 90kg corresponde a 60% da população⁶⁸.

Tabela 21. População elegível ao tratamento

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Número de pacientes	91.119	91.705	92.267	92.804	93.317

3.3.2 Dinâmica de mercado

O *market share* entre medicamentos biológicos de 2ª etapa de tratamento foi estimado a partir da expectativa de difusão do certolizumabe pegol. As proporções utilizadas no caso base são apresentadas a seguir (Tabela 22).

Tabela 22. Market share utilizado no caso base

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual					
Certolizumabe pegol 200 mg	0%	0%	0%	0%	0%
Secuquinumabe 300mg	50%	50%	50%	50%	50%
Ustequinumabe 45mg	50%	50%	50%	50%	50%
Cenário proposto					
Certolizumabe pegol 200 mg	5%	10%	15%	20%	25%
Secuquinumabe 300mg	47,50%	45,00%	42,50%	40,00%	37,50%
Ustequinumabe 45mg	47,50%	45,00%	42,50%	40,00%	37,50%

3.3.3 Horizonte temporal

O horizonte temporal do case base foi de 5 anos, como preconizado pelas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde.

3.3.4 Perspectiva

A perspectiva da análise de impacto orçamentário é do SUS.

3.3.5 Custos

Nessa análise de impacto orçamentário foram considerados os valores de aquisição de medicamentos (*Quadro 13*). Os custos adicionais foram aplicados da mesma maneira entre todos os comparadores e por isso não impactaram os resultados.

3.3.6 Descontinuação

Os dados de utilização encontram-se apresentados a seguir (Tabela 23)⁷⁹.

Tabela 23. Taxa de descontinuação

	Primeiro trimestre	Outros trimestres (por trimestre)
Certolizumabe pegol 200 mg	7,80%	5,00%
Ustequinumabe 45 mg	7,80%	5,00%
Secuquinumabe 300 mg	9,10%	5,00%

3.3.7 Suposições

1. Assume-se que pacientes utilizando os biológicos em questão não façam uso de outros medicamentos biológicos concomitantemente.
2. Assume-se no caso base que todos os pacientes sejam elegíveis ao tratamento com CZP 200mg Q2W.

3.3.8 Resultados

7. Resultados caso-base

Utilizando os dados do caso base, observa-se que a incorporação de CZP 200mg Q2W no SUS para a população em questão tem **potencial de apresentar economia financeira que pode chegar a R\$ 148 milhões** no último ano de análise (Figura 20 e Tabela 24).

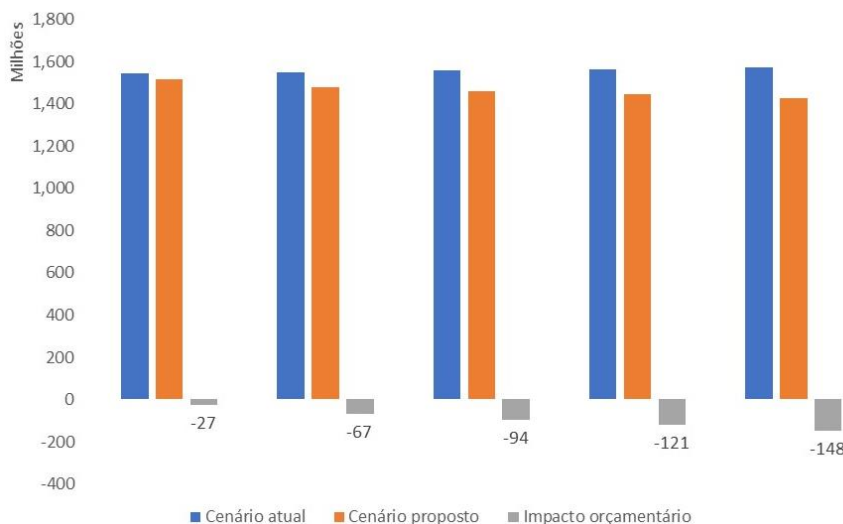


Figura 20. Impacto orçamentário do caso-base.

Tabela 24. Impacto orçamentário do caso-base (R\$).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual	1.543.686.753	1.546.837.525	1.556.188.419	1.565.138.176	1.573.674.844
Cenário proposto	1.516.978.220	1.479.486.270	1.461.890.706	1.443.902.889	1.425.252.470
Impacto orçamentário	-26.708.533	-67.351.256	-94.297.713	-121.235.287	-148.422.374

8. Resultados – análise de cenários

Visto que não é realista considerar que 100% da população seja elegível ao tratamento com CZP 200mg Q2W, ou seja, que toda a população apresente peso inferior a 90kg, foram utilizados dados do ensaio clínico CIMPASI em que se observa que 60% da população avaliada apresentava peso inferior a 90kg. Nesse cenário há uma diminuição no número de pacientes elegíveis na análise, de acordo com a Tabela 25.

Tabela 25. População elegível ao tratamento – análise de cenários 1.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População elegível ao tratamento com menos de 90kg	54.672	55.023	55.360	55.683	55.990

De acordo com esse número de pacientes com menos de 90kg, partindo da mesma proposta de market share do caso base, os resultados de impacto orçamentário encontram-se apresentados na Tabela 26.

Tabela 26. Impacto orçamentário da análise de cenários 1 (R\$).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual	926.218.472	928.100.645	933.714.002	939.093.097	944.194.203
Cenário proposto	910.193.242	887.691.707	877.135.078	866.349.119	855.145.881
Impacto orçamentário	-16.025.231	- 40.408.939	- 56.578.925	- 72.743.978	- 89.048.323

Foi realizada também análise de cenário utilizando a população elegível calculado no relatório da CONITEC de 2018 (Tabela 27). A incorporação de CZP no SUS para a população em questão tem potencial de apresentar economia financeira que pode chegar a quase R\$ 10 milhões no último ano de análise (Tabela 28).

Tabela 27. População elegível ao tratamento – análise de cenários 2.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População elegível ao tratamento com biológicos	7.096	7.744	8.152	8.559	9.087
Pacientes que apresentam falha ao adalimumabe	2.696	2.943	3.098	3.252	3.453

Tabela 28. Impacto orçamentário da análise de cenários 2 (R\$).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual	45.673.928	50.621.757	52.837.086	55.425.958	59.012.761
Cenário proposto	44.883.688	47.799.311	49.024.761	50.519.508	52.612.531
Impacto orçamentário	- 790.240	- 2.822.446	- 3.812.325	- 4.906.450	- 6.400.231

RECOMENDAÇÕES E LIMITAÇÕES DA ANÁLISE

O certolizumabe pegol (CZP) é um fragmento FAB (fragmento de ligação do antígeno) humanizado do anticorpo IgG, com especificidade para o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) humano, peguilhado, monovalente e sem o fragmento Fc.

Embora também seja um inibidor de fator de necrose tumoral alfa, a conformação da molécula por ser peguilada, não apresentar o fragmento Fc e ser monovalente apresenta diversas vantagens farmacocinéticas e biológicas. Dentre as vantagens destaca-se o aumento da meia vida da molécula e aumento da biodisponibilidade no tecido inflamado por ser peguilada; a tendência de não realizar ligações entre mais de um TNF- α , potencialmente formando menos anticorpos anti-droga por ser monovalente. Por fim, por não apresentar a porção Fc, o CZP não participa da reciclagem celular através da proteína FcRn, aumentando a permanência e ação do fármaco no tecido inflamado, não participa da fixação do complemento, bem como a citotoxicidade dependente de anticorpo e, além disso, o CZP não participa da transferência placentária, no último trimestre, mediada pelo receptor FcRn

O aumento da meia vida do CZP corrobora com o fato de que se observa uma resposta em longo prazo em pacientes com psoríase em placas, como observado nos ensaios clínicos CIMPASI e CIMPACT, em que a resposta ao tratamento se manteve na semana 48 de análise, bem como nos três anos do período de extensão dos estudos⁷⁷.

De acordo com dados da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS), 45,8% dos nascimentos ocorridos entre 2000 e 2005 não foram planejados, número que vem aumentando ao longo dos anos⁸⁹. Estima-se também que 50% das mulheres jovens com quatro filhos ou mais não os planejaram⁸⁹. Tais dados permitem entender a magnitude da necessidade de haver uma opção de tratamento segura para a utilização de mulheres em idade fértil. Dentre os biológicos disponíveis para a indicação analisada, CZP é o único com evidências sugerindo segurança para esse perfil populacional. Nesse sentido, CZP é o único inibidor de TNF α a realizar estudo clínico de farmacocinética aprovado por EMA e FDA: CRIB e CRADLE, demonstrando nula ou mínima transferência da molécula via placenta ou lactação^{38,39}.

Os dados de ensaios clínicos permitem observar que CZP é eficaz na melhora dos sintomas da psoríase em placas medidos principalmente pelo PASI 75 e PASI 90, sendo que tais dados são corroborados por estudos de vida real. Além disso, o CZP apresenta perfil de segurança adequado, sendo apontado como o tratamento que apresenta melhor relação entre eficácia e segurança em comparação aos outros tratamentos disponíveis.

Por fim, percebe-se pela análise de custo efetividade e custo por respondedor, que os tratamentos avaliados apresentam resultados clínicos muito semelhantes. A diferença principal reside no custo total do tratamento, sendo que CZP 200mg apresenta custo total inferior comparado ao secuquinumabe e ustequinumabe.

O certolizumabe pegol já se encontra incorporado pelo SUS nas seguintes indicações: artrite reumatoide (2012), espondiloartrite axial (2017) (radiográfica e não radiográfica), doença de Crohn (2016) e atrite psoriaca (2019).

Visto que pacientes com psoríase em placas apresentam maior risco de desenvolvimento de comorbidades, como doença inflamatória intestinal^{21,22,90} e que de 10 a 30% dos pacientes com psoríase desenvolvem artrite psoriaca²³, é importante salientar CZP é opção de tratamento para essas indicações já incorporada no SUS. Além disso, o uso de CZP levaria a uma economia adicional uma vez que outros biológicos (como por exemplo: adalimumabe e infliximabe) tem uma dose maior para tratamento de doença de Crohn^{91,92}.



Recomenda-se a incorporação de certolizumabe pegol para o tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave que falharam ao tratamento com adalimumabe. Essa recomendação está embasada nos seguintes aspectos:

- estudos de elevada qualidade de evidência mostrando:
 - eficácia semelhante entre os tratamentos já disponibilizados;
 - perfil de segurança superior comparado aos tratamentos disponíveis;
 - único medicamento biológico único medicamento biológico com estudos de farmacocinética em gestantes e lactantes para avaliar a transferência placentária e via lactação;
- potencial gerador de economia financeira ao SUS

REFERÊNCIAS

1. Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, Lebwohl MG, Gladman DD, Wu JJ, et al. Psoriasis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2016;2:16082. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp201682>
2. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* [Internet]. 2003;361:1197–204. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673603129546>
3. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* [Internet]. 2009;361:496–509. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra0804595>
4. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019;20:1475. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/6/1475>
5. Nestle FO, Turka LA, Nickoloff BJ. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis. Autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. *J Clin Invest* [Internet]. 1994;94:202–9. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/117308>
6. Reich K, Blauvelt A, Girolomoni G. INTERLEUKIN-23 IN PSORIASIS: INTEGRATING NEW THERAPIES IN THE CURRENT TREATMENT LANDSCAPE. *Eur Med J* [Internet]. 2018; Available from: <https://emj.europeanmedical-group.com/wp-content/uploads/sites/2/2018/02/Interleukin-23-in-Psoriasis-Integrating-New-Therapies-in-the-Current-Treatment-Landscape.pdf>
7. Yost J, Gudjonsson JE. The role of TNF inhibitors in psoriasis therapy: new implications for associated comorbidities. *F1000 Med Rep* [Internet]. 2009 [cited 2019 Sep 16];1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20948750>
8. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Psoríase. <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Psoríase.pdf> acessado em 23 de setembro de 2020.
9. Raychaudhuri S, Farber E. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2001;15:16–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1468-3083.2001.00192.x>
10. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2013;133:377–85. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X1536098X>
11. Langley RGB. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2005;64:ii18–23. Available from: <http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.2004.033217>
12. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* [Internet]. 2011;303:1–10. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00403-010-1080-1>
13. Vanderpuye-Orgle J, Zhao Y, Lu J, Shrestha A, Sexton A, Seabury S, et al. Evaluating the economic burden of psoriasis in the United States. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2015;72:961–967.e5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962215013389>
14. Solmaz D, Bakirci S, Kimyon G, Kasapoglu Gunal E, Dogru A, Bayindir O, et al. The impact of having family history of psoriasis or psoriatic arthritis on psoriatic disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2019; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.23836>
15. Lee EB, Wu KK, Lee MP, Bhutani T, Wu JJ. Psoriasis risk factors and triggers. *Cutis* [Internet]. 2018 [cited 2019 Sep 16];102:18–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30566552>
16. Wahl A, Loge JH, Wiklund I, Hanestad BR. The burden of psoriasis: A study concerning health-related quality of life among Norwegian adult patients with psoriasis compared with general population norms. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2000;43:803–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962200306673>
17. Organização Mundial da Saúde. Global report on PSORIASIS. Genebra; 2016.
18. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase [Internet]. Brasília; 2019 [cited 2019 Sep 16]. Available from: <http://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-conjunta-n-10-de-6-de-setembro-de-2019-215565462>



19. CONITEC. Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave [Internet]. Brasília; 2018 [cited 2019 Sep 16]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Biologicos_Psoríase.pdf
20. Gisondi P. The multidimensional burden of psoriasis. *Br J Dermatol* [Internet]. 2018;179:13–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjd.16686>
21. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2008;19:5–21. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09546630701364768>
22. Oliveira M de FSP de, Rocha B de O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2015;90:9–20. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962015000100009&lng=en&tlng=en
23. Prey S, Paul C, Bronsard V, Puzenat E, Gourraud P-A, Aractingi S, et al. Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2010;24:31–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-3083.2009.03565.x>
24. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease Study 2010: Results by Cause 1990–2010. Seattle: IHME; 2012.
25. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1999;41:401–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019096229970112X>
26. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* [Internet]. 2001 [cited 2019 Sep 16];137:280–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11255325>
27. Finlay AY, Coles EC. The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol* [Internet]. 2006 [cited 2019 Sep 16];132:236–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7888360>
28. Fortune DG, Main CJ, O’Sullivan TM, Griffiths CE. Quality of life in patients with psoriasis: the contribution of clinical variables and psoriasis-specific stress. *Br J Dermatol* [Internet]. 1997 [cited 2019 Sep 16];137:755–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9415236>
29. Graham C, McBride D, Miles L, Kneidl J, Mollon P. Estimation of Indirect (Work-Related Productivity) Costs Associated With Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis In Germany. *Value Heal* [Internet]. 2015 [cited 2019 Sep 16];18:A419. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301515026236>
30. Brezinski EA, Dhillon JS, Armstrong AW. Economic Burden of Psoriasis in the United States. *JAMA Dermatology* [Internet]. 2015;151:651. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamadermatol.2014.3593>
31. Pilon D, Teeple A, Zhdanava M, Ladouceur M, Ching Cheung H, Muser E, et al. The economic burden of psoriasis with high comorbidity among privately insured patients in the United States. *J Med Econ* [Internet]. 2019;22:196–203. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2018.1557201>
32. Veronese FM, Mero A. The Impact of PEGylation on Biological Therapies. *BioDrugs* [Internet]. 2008;22:315–29. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00063030-200822050-00004>
33. Harris JM, Martin NE, Modi M. Pegylation: a novel process for modifying pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2001;40:539–51. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00003088-200140070-00005>
34. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, Foulkes R, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): In vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor α agents. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2007 [cited 2019 Sep 16];13:1323–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636564>
35. Levy RA, Guzman R, Castañeda-Hernández G, Martínez-Vazquez M, Damian G, Cara C. Biology of anti-TNF agents in immune-mediated inflammatory diseases: therapeutic implications. *Immunotherapy* [Internet]. 2016;8:1427–36. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/imt-2016-0067>
36. Simister N. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine* [Internet]. 2003;21:3365–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X03003347>
37. Brown D, Nesbitt A, Stephens S, Foulkes R. Lack of placental transfer and accumulation in milk of an anti-TNF



- PEGylated Fab' fragment in rats. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2007;13:656. Available from: https://academic.oup.com/ibdjournal/article/13/suppl_5/656/4653215
38. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo R-M, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2018;77:228–33. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2017-212196>
 39. Clowse ME, Förger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, van Tubergen A, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017;76:1890–6. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2017-211384>
 40. Karsten CM, Köhl J. The immunoglobulin, IgG Fc receptor and complement triangle in autoimmune diseases. *Immunobiology* [Internet]. 2012;217:1067–79. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0171298512001799>
 41. Pierri CL, Bossis F, Punzi G, De Grassi A, Cetrone M, Parisi G, et al. Molecular modeling of antibodies for the treatment of TNF α -related immunological diseases. *Pharmacol Res Perspect* [Internet]. 2016;4:e00197. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/prp2.197>
 42. Schroeder HW, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010;125:S41–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674909014651>
 43. Nimmerjahn F, Ravetch J V. Fc-Receptors as Regulators of Immunity. *Adv Immunol* [Internet]. 2007;96:179–204. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065277607960058>
 44. Goel N, Stephens S. Certolizumab pegol. *MAbs* [Internet]. 2010 [cited 2019 Sep 16];2:137–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20190560>
 45. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, Steinwurz F, Nuti F, Travis SPL, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD With the European Crohn's and Colitis Organisation: Pregnancy and Pediatrics. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2011;106:214–23. Available from: <http://journals.lww.com/00000434-201102000-00007>
 46. Brouwer J, Laven JSE, Hazes JMW, Dolhain RJEM. Brief Report: Miscarriages in Female Rheumatoid Arthritis Patients: Associations With Serologic Findings, Disease Activity, and Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2015;67:1738–43. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.39137>
 47. Bharti B, Lee SJ, Lindsay SP, Wingard DL, Jones KL, Lemus H, et al. Disease Severity and Pregnancy Outcomes in Women with Rheumatoid Arthritis: Results from the Organization of Teratology Information Specialists Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. *J Rheumatol* [Internet]. 2015;42:1376–82. Available from: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.140583>
 48. Kurizky PS, Ferreira C de C, Nogueira LSC, Mota LMH da. Treatment of psoriasis and psoriatic arthritis during pregnancy and breastfeeding. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2015;90:367–75. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962015000300367&lng=en&tlng=en
 49. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of Anti-TNF Agents During Pregnancy and Breastfeeding in Women With Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013;108:1426–38. Available from: <http://journals.lww.com/00000434-201309000-00009>
 50. Simister NE, Story CM, Chen H-L, Hunt JS. An IgG-transporting Fc receptor expressed in the syncytiotrophoblast of human placenta. *Eur J Immunol* [Internet]. 1996;26:1527–31. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/eji.1830260718>
 51. Lacroix BD, Parker GL. S1029 Dosing With Certolizumab Pegol (CZP) 200 Mg Every 2 Weeks (Q2w) Provides Higher Plasma Trough Concentrations Than 400 Mg Every 4 Weeks (Q4w). *Gastroenterology* [Internet]. 2010;138:S-163-S-164. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508510607494>
 52. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, Afzali A, Kimball AB, Cush JJ, et al. Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2018;70:1399–407. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.40508>
 53. Brasil/ Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4.



ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 2014. 80 p.

54. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 1–118 p.
55. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
56. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2013. p. 96.
57. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Sterne JA. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). 2016. p. 52.
58. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. 2016;69:225–34.
59. JOANNA BRIGGS INSTITUTE. Reviewer's manual. Appendix 3.3: JBI Critical appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental studies). 2019.
60. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev*. 2020;1:CD011535.
61. Warren RB, See K, Burge R, Zhang Y, Brnabic A, Gallo G, et al. Rapid Response of Biologic Treatments of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Comprehensive Investigation Using Bayesian and Frequentist Network Meta-analyses. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10:73–86.
62. Yasmeen N, Sawyer LM, Malottki K, Levin LA, Apol ED, Jemec GB. Targeted therapies for patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response at 1 year. *J Dermatolog Treat*. 2020;1–50.
63. Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, Yasmeen N, Wright E, Sohr A, et al. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS One* [Internet]. 2019;14. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85070662198&doi=10.1371%2Fjournal.pone.0220868&partnerID=40&md5=3ffe7f36736183f2cbd83f77df780a49>
64. Carubbi F, Fidanza R, Palmieri M, Ventura A, Tambone S, Cipriani P, et al. Safety and efficacy of certolizumab pegol in a real-life cohort of patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Dermatolog Treat*. 2019;1–6.
65. Blauvelt A, Reich K, Lebwohl M, Burge D, Arendt C, Peterson L, et al. Certolizumab pegol for the treatment of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: pooled analysis of week 16 data from three randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:546–52.
66. Lee EB, Amin M, Bhutani T, Wu JJ. Emerging therapies in psoriasis: a systematic review. *Cutis*. 2018;101:5–9.
67. Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, Sofen H, Weglowska J, Pigué V, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:266-276.e5.
68. Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaci D, Leonardi CL, Poulin Y, Drew J, 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). *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:302-314.e6.
69. Whitlock SM, Enos CW, Armstrong AW, Gottlieb A, Langley RG, Lebwohl M, 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;78:383–94.
70. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev*. 2017;12:CD011535.
71. Dattola A, Cannizzaro MV, Mazzeo M, Bianchi L. Certolizumab Pegol in the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Preliminary Real-Life Data. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7:485–92.
72. Capogrosso Sansone A, Mantarro S, Tuccori M, Ruggiero E, Montagnani S, Convertino I, et al. Safety Profile of

- Certolizumab Pegol in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf* [Internet]. 2015;38:869–88. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84942372118&doi=10.1007%2Fs40264-015-0336-2&partnerID=40&md5=2af0c18ae7592ad05f2c8b542cc6856e>
73. Reich K, Ortonne J-P, Gottlieb AB, Terpstra IJ, Coteur G, Tasset C, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *Br J Dermatol*. 2012;167:180–90.
 74. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Certolizumab pegol for treating moderate to severe plaque psoriasis [Internet]. 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta574/chapter/1-Recommendations>
 75. Scottish Medicines Consortium - SMC. Certolizumab pegol (Cimzia®) is accepted for restricted use within NHSScotland. [Internet]. 2019. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/certolizumab-pegol-cimzia-fullsubmission-smc2132/>
 76. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. Certolizumab pegol [Internet]. 2019. Available from: <https://www.cadth.ca/certolizumab-pegol-19>
 77. Gordon K et al. Certolizumab Pegol for Treatment of Plaque Psoriasis: Pooled Three-Year Efficacy Outcomes from the Intent-to-Treat Population of Two Phase 3 Trials (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *Abstr Present EADV 2019*. 2019;9-13 Octob.
 78. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
 79. Woolacott N, Hawkins N, Mason A, Kainth A, Khadjesari Z, Bravo Vergel Y, et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technol Assess (Rockv)* [Internet]. 2006;10. Available from: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta10460/>
 80. IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. 2017 [cited 2019 Nov 26]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=downloads>
 81. Imprensa Nacional. Diário Oficial da União [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 26]. Available from: <http://www.in.gov.br/web/guest/inicio#>
 82. Fonia A, Jackson K, LeReun C, Grant DM, Barker JNWN, Smith CH. A retrospective cohort study of the impact of biologic therapy initiation on medical resource use and costs in patients with moderate to severe psoriasis. *Br J Dermatol* [Internet]. 2010;163:807–16. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.2010.09944.x>
 83. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Heal*. 2014;17:5–14.
 84. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população [Internet]. 2017 [cited 2017 Feb 8]. Available from: <http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>
 85. ANS. TabNet Linux 2.7: Beneficiários por UFs, Regiões Metropolitanas (RM) e Capitais.
 86. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) realiza pesquisa inédita na América do Sul [Internet]. [cited 2019 Nov 4]. Available from: <http://www.sbd.org.br/psoriasetemtratamento/noticias/informe-se/sociedade-brasileira-de-dermatologia-sbd-realiza-pesquisa-inedita-na-america-do-sul/>
 87. Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M, Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* [Internet]. 2008 [cited 2019 Nov 4];159:513–26. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.2008.08732.x>
 88. de Carvalho AVE, Duquia RP, Horta BL, Bonamigo RR. Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs R D* [Internet]. 2017 [cited 2019 Nov 4];17:29–51. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40268-016-0152-x>



89. Coelho E de AC, Andrade ML de S, Vitoriano LVT, Souza J de J, Silva DO da, Gusmão MEN, et al. Associação entre gravidez não planejada e o contexto socioeconômico de mulheres em área da Estratégia Saúde da Família. *Acta Paul Enferm* [Internet]. 2012;25:415–22. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002012000300015&lng=pt&tlng=pt
90. Fu Y, Lee C-H, Chi C-C. Association of Psoriasis With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA Dermatology* [Internet]. 2018;154:1417. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamadermatol.2018.3631>
91. Adalimumabe, bula do produto [Internet]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp
92. Infliximabe, bula do produto [Internet]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp
93. Certolizumabe pegol, do produto [Internet]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp
94. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Croh http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria_Conjunta_14_PCDT_Doenca_de_Croh_n_28_11_2017.pdf. Acessado em 23 de setembro de 2020.

APÊNDICES

APÊNDICE I – Estratégias de buscas

PubMed – Atualizado dia 30/03/2020.

50. #1	51. "Psoriasis"[Mesh] OR "Psoriasis"[tiab] OR "plaque psoriasis"[tiab] OR psoria*[tiab]	52. 51.505
53. #2	54. "Certolizumab Pegol"[Mesh] OR "Certolizumab-Pegol"[tiab] OR "Certolizumab Pegol"[tiab] OR certolizumab[tiab] OR Cimzia[tiab]	55. 929
56. #1 AND #2	57. (((("Psoriasis"[Mesh] OR "Psoriasis"[tiab] OR "plaque psoriasis"[tiab] OR psoria*[tiab]))) AND (("Certolizumab Pegol"[Mesh] OR "Certolizumab-Pegol"[tiab] OR "Certolizumab Pegol"[tiab] OR certolizumab[tiab] OR Cimzia[tiab])))	58. 237
#1	"Psoriasis"[Mesh] OR "Psoriasis"[tiab] OR "plaque psoriasis"[tiab] OR psoria*[tiab]	53.488
#2	"Certolizumab Pegol"[Mesh] OR "Certolizumab-Pegol"[tiab] OR "Certolizumab Pegol"[tiab] OR certolizumab[tiab] OR Cimzia[tiab] OR CDP870[tiab] OR "CDP 870"[tiab]	1.258
#1 AND #2	((("Psoriasis"[Mesh] OR "Psoriasis"[tiab] OR "plaque psoriasis"[tiab] OR psoria*[tiab]))) AND (("Certolizumab Pegol"[Mesh] OR "Certolizumab-Pegol"[tiab] OR "Certolizumab Pegol"[tiab] OR certolizumab[tiab] OR Cimzia[tiab]))	266

Scopus

59. #1	60. TITLE-ABS-KEY ("Psoriasis" OR "plaque psoriasis" OR psoria*)	61. 80.222
62. #2	63. TITLE-ABS-KEY ("Certolizumab Pegol" OR "Certolizumab-Pegol" OR certolizumab OR cimzia)	64. 4.864
65. #1 AND #2	66. (TITLE-ABS-KEY ("Psoriasis" OR "plaque psoriasis" OR psoria*)) AND (TITLE-ABS-KEY ("Certolizumab Pegol" OR "Certolizumab-Pegol" OR certolizumab OR cimzia))	67. 1.220

Cochrane Library

68. #1	69. MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	70. 3.206
71. #2	72. Psoriasis	73. 7.581
74. #3	75. (Plaque psoriasis)	76. 3.136
77. #4	78. #1 OR #2 OR #3	79. 7.826
80. #5	81. MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees	82. 167
83. #6	84. (Certolizumab pegol)	85. 593
86. #7	87. Certolizumab	88. 668
89. #8	90. Cimzia	91. 51
92. #9	93. (CDP 870)	94. 7

95. #10	96. (CDP870)	97. 60
98. #11	99. #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #8 OR #9 OR #10	100. 672
101.	102. #4 AND #11	103. 108

Lilacs

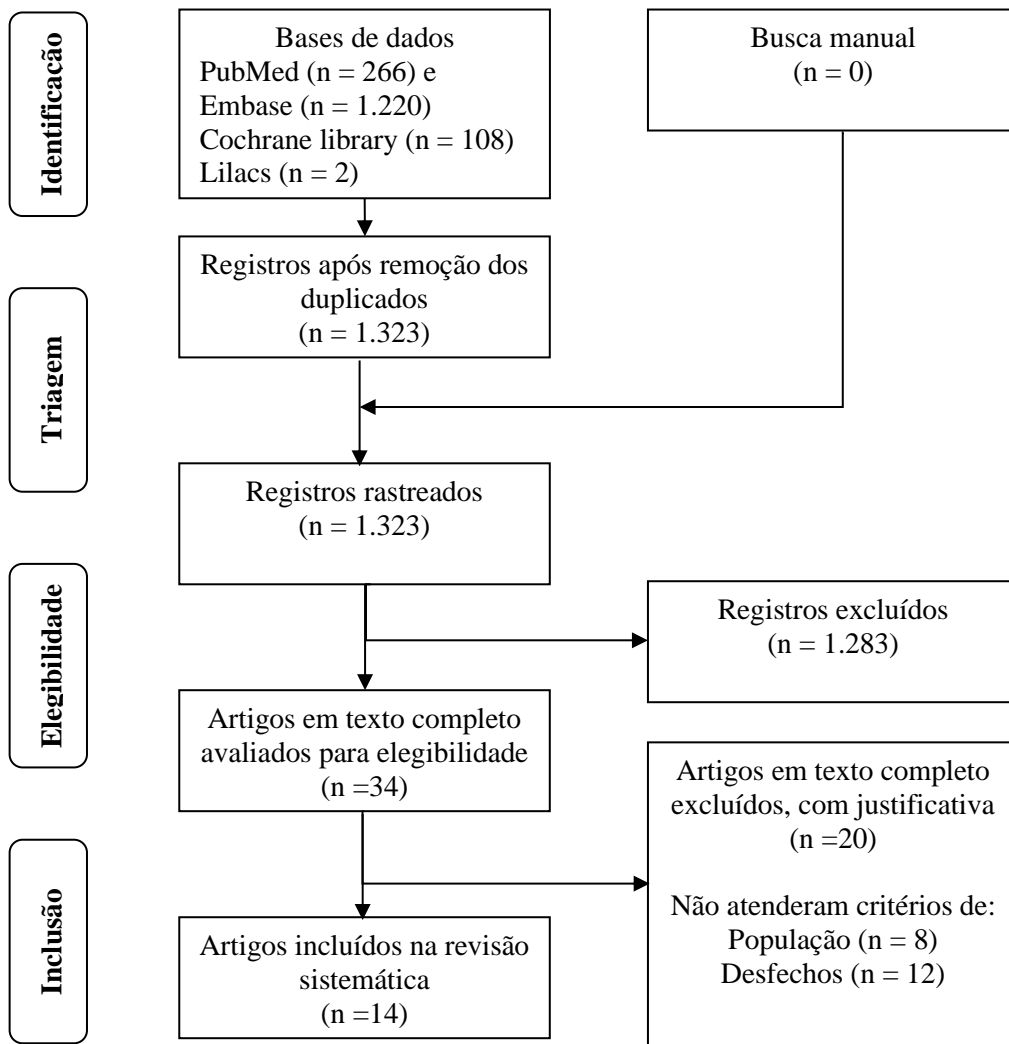
104. #1	105. ("psoriasis") OR ("Plaque psoriasis") [Palavras] and ("CERTOLIZUMAB PEGOL" OR "CERTOLIZUMABE") OR "CIMZIA" [Palavras]	106. 2
---------	--	--------

Apêndice II – Busca de recomendações de agências de ATS

<i>Agência de ATS</i>	<i>Registros encontrados</i>	<i>Registros selecionados</i>
<i>CADTH</i>	40	1
<i>IQWiG</i>	8	0
<i>NICE</i>	36	1
<i>PABC</i>	0	0
<i>SBU</i>	0	0
<i>SIGN</i>	1	0
<i>SMC</i>	7	1

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; **IQWiG** – Institute for Quality and Efficiency in Health Care; **NICE** – The National Institute for Health and Care Excellence; **PABC** – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; **SBU** – Swedish Council on Health Technology Assessment; **SIGN** – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; **SMC** – Scottish Medicine Consortium.

APÊNDICE III – Processo de seleção de estudos



APÊNDICE IV – Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra

Estudo (Autor, ano)	Título	Razão para exclusão
Bonafede et al., 2012	Treatment patterns in the first year after initiating tumor necrosis factor blockers in real-world settings	População (não avaliou pacientes com psoríase em placas tratados com certolizumabe pegol)
Deepak et al., 2013	Neurological events with tumour necrosis factor alpha inhibitors reported to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System	População (não avaliou pacientes com psoríase em placas tratados com certolizumabe pegol)
Maneiro et al., 2013	Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune mediated inflammatory conditions systematic review and meta-analysis	População (não avaliou pacientes com psoríase em placas tratados com certolizumabe pegol)
Behrens et al., 2015	Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: a systematic review of the literature	População (não avaliou pacientes com psoríase em placas tratados com certolizumabe pegol)
Clowse et al., 2015	Pregnancy outcomes in subjects exposed to certolizumab pegol	População (não avaliou pacientes com psoríase em placas tratados com certolizumabe pegol)
Ballegaard et al., 2018	Trial characteristics as contextual factors when evaluating targeted therapies in patients with psoriatic disease: a meta-epidemiologic study	População (não avaliou pacientes com psoríase em placas tratados com certolizumabe pegol)
Gorelick et al., 2019	Understanding treatment preferences in patients with moderate to severe plaque psoriasis in the USA: results from a cross-sectional patient survey	População (não avaliou pacientes com psoríase em placas tratados com certolizumabe pegol)
Waljee et al., 2019	Anti-tumour necrosis factor- α therapy and recurrent or new primary cancers in patients with inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, or psoriasis and previous cancer in Denmark: a nationwide, population-based cohort study	População (não avaliou pacientes com psoríase em placas tratados com certolizumabe pegol)
Lesuis et al., 2012	Gender and the treatment of immune-mediated chronic inflammatory diseases: rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease and psoriasis: an observational study	Desfechos (não reportou os desfechos de interesse)
Abbott et al., 2015	Tumour necrosis factor- α inhibitor therapy in chronic physical illness: a systematic review and meta-analysis of the effect on depression and anxiety	Desfechos (não reportou os desfechos de interesse)
Mariette et al., 2015	The incidence of tuberculosis in patients treated with certolizumab pegol across indications: impact of baseline skin test results, more stringent screening criteria and geographic region	Desfechos (não reportou os desfechos de interesse)
Bröms et al., 2016	Low risk of birth defects for infants whose mothers are treated with anti-tumour necrosis factor agents during pregnancy	Desfechos (não reportou os desfechos de interesse)
Guinard et al., 2016	Active tuberculosis in psoriasis patients treated with TNF antagonists: a French nationwide retrospective study	Desfechos (não reportou os desfechos de interesse)
Accortt et al., 2017	Retrospective analysis to describe associations between tumor necrosis factor alpha inhibitors and COPD-related hospitalizations	Desfechos (não reportou os desfechos de interesse)
Armstrong et al., 2017	Under-treatment of patients with moderate to severe psoriasis in the united states: analysis of medication usage with health plan data	Desfechos (não reportou os desfechos de interesse)
Wolf et al., 2017	Clinical outcomes associated with switching or discontinuation from anti-tnf inhibitors for nonmedical reasons	Desfechos (não reportou os desfechos de interesse)
Ogdie et al., 2018	Risk of incident liver disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: a population-based study	Desfechos (não reportou os desfechos de interesse)
Salame et al., 2019	Comparison of physical and mental functioning among moderate-to-severe psoriasis patients on biologic versus oral therapy	Desfechos (não reportou os desfechos de interesse)
Snast et al., 2019	Active tuberculosis in patients with psoriasis receiving biologic therapy: a systematic review	Desfechos (não reportou os desfechos de interesse)
Li et al., 2020	Comparative risk of serious infections among realworld users of biologics for psoriasis or psoriatic arthritis	Desfechos (não reportou os desfechos de interesse)

