

Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

# Certolizumabe Pegol para o tratamento da Doença de Crohn

julho de 2012

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de  
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 05

2012 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

Home Page: [www.saude.gov.br/sctie](http://www.saude.gov.br/sctie)-> Novas Tecnologias

## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGTIS) da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a

tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## SUMÁRIO

1.	A DOENÇA .....	5
2.	A TECNOLOGIA .....	8
3.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE .....	10
4.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....	14
5.	INFORMAÇÕES ADICIONAIS.....	15
6.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC .....	16
7.	CONSULTA PÚBLICA.....	17
8.	DELIBERAÇÃO FINAL .....	19
9.	DECISÃO .....	20
10.	REFERÊNCIAS .....	20

## 1. A DOENÇA

A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória crônica intestinal de origem não conhecida e caracterizada pelo acometimento focal, assimétrico e transmural. Pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, da boca até o ânus, e freqüentemente provoca fibrose e sintomas obstrutivos. Apresenta-se sob três formas principais: inflamatória, fistulosa e fibroestenossante. Os segmentos mais freqüentemente acometidos são o íleo, o cólon e a região perianal. Acredita-se que a doença seja resultado de um desequilíbrio entre mediadores pró-inflamatórios e antiinflamatórios.<sup>1,2</sup>

Devido à multiplicidade de apresentações e semelhança com outras patologias, seu diagnóstico é difícil. É feito pela análise conjunta de dados endoscópicos, histológicos e radiológicos, mostrando acometimento focal, assimétrico, transmural ou granulomatoso. A seqüência dos procedimentos diagnósticos é estabelecida pela apresentação clínica. Nos exames radiológicos os achados mais característicos são o acometimento do intestino delgado e a demonstração de fístulas. A endoscopia mostra tipicamente lesões ulceradas, entremeadas de áreas com mucosa normal, acometimento focal, assimétrico e descontínuo, podendo também ser útil para a coleta de material para análise histopatológica. A análise histológica pode indicar acometimento transmural (quando da análise de ressecções cirúrgicas), padrão segmentar e presença de granulomas não caseosos, que, apesar de serem considerados patognomônicos, estão presente em menos de 50% dos casos em amostras cirúrgicas.<sup>1</sup>

Os principais sintomas da DC são dores abdominais, diarréia de urgência, lesões anais, sangramento retal, febre, formação de fístulas (pequenas passagens que conectam o intestino com outros órgãos ou com a pele), fadiga, perda de peso e sintomas obstrutivos intestinais. A história natural da doença é marcada por recorrências agudas com períodos de remissão entre elas.<sup>3</sup>

Aproximadamente 30% dos casos de DC afetam somente o intestino delgado (usualmente a porção íleo-terminal), 30% afeta somente o cólon e 40% apresenta

envolvimento íleo-colônico. Esse espectro resulta em uma variedade de apresentações clínicas. A patogênese da DC inclui mecanismos genéticos, infecciosos e imunológicos. A resposta imunológica dos linfócitos T CD4+ libera citocinas, como TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral alfa), IL-13, IL-6, IL-12 e IL-17, que parecem provocar edema local, ulceração e desenvolvimento de fístulas.<sup>4</sup>

A DC ativa é caracterizada por inflamação focal e formação de fístulas, que se resolvem pela formação de fibrose e pelo estreitamento do intestino. A parede intestinal engrossa e o lúmen intestinal se torna estreito e fibrótico, levando a obstruções intestinais crônicas e recorrentes. Projeções do mesentério espesso envolvem o intestino e inflamação mesentérica e serosa provoca adesões e formações de fístulas.<sup>5</sup>

Outras complicações da DC incluem doença perianal; dilatação aguda e perfuração do trato gastrointestinal; hemorragia massiva, particularmente quando a doença afeta o cólon. Sintomas extra-intestinais incluem inflamação e dor de algumas juntas (artrite); erupções cutâneas; inflamação ocular (uveíte); e inflamação hepática. A maioria dos pacientes com DC leva vidas ativas; entretanto após 5 anos do início da doença, 15 a 20% dos pacientes se tornam incapacitados em algum grau pela doença.<sup>6</sup>

O início da DC possui uma distribuição bimodal. O primeiro pico ocorre entre as idades de 15 a 30 anos e o segundo pico ocorre entre 60 e 80 anos. Entretanto, a maioria dos casos se inicia antes dos 30 anos.<sup>2</sup>

Jovens com DC normalmente apresentam uma falha no crescimento e um retardo na puberdade.<sup>2</sup>

Não há cura clínica ou cirúrgica para a DC. O tratamento tem o objetivo de reduzir os sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente, induzindo e mantendo a remissão.<sup>3</sup>

As opções de controle da doença incluem terapia medicamentosa, terapia nutricional e cirurgia.<sup>6</sup>

Existe uma variedade de medidas da atividade da DC, sendo o Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC) o padrão ouro para a caracterização dos estágios da DC, por ter sido rigorosamente desenvolvido e validado. O IADC é freqüentemente usado para descrever a gravidade da doença e pode ser usado para classificar os pacientes de acordo com a intensidade da atividade inflamatória, geralmente de acordo com a seguinte escala:<sup>1</sup>

- Pacientes em remissão: IADC < 150;
- Pacientes com doença leve a moderada: IADC entre 150 e 219;
- Pacientes com doença moderada a grave: IADC entre 220 e 450;
- Pacientes com doença grave a fulminante: IADC > 450.

A prevalência e a incidência da Doença de Crohn em países desenvolvidos situa-se em torno de 5:100.000 e 50:100.000, respectivamente. Sabe-se que no Brasil a incidência da doença vem aumentando.

A DC ocorre com uma incidência alta na Europa (0.7 a 9.8 casos por 100.000 pessoas/ano), Reino Unido e América do Norte (3.1 a 14.6 casos por 100.000 pessoas/ano).

A taxa entre homens e mulheres com DC é de 1.1-1.8:1. O fumo é associado a aumento do risco de CD em duas vezes.

Trinta a quarenta por cento dos pacientes possuem doença no intestino delgado, 40 a 55% possuem envolvimento dos intestinos delgado e grosso e 15 a 25% possuem apenas colite. Fístulas peri-retais, fissuras, abscessos e estenose anal estão presentes em um terço dos pacientes com DC, particularmente naqueles com envolvimento colônico.

O tratamento clínico é feito com aminossalicilatos (sulfasalazina e mesalazina), corticóides, antibióticos e imunossuppressores e objetiva diminuir os sintomas da fase aguda, melhorar a qualidade de vida e, após, manter a remissão. O tratamento cirúrgico é necessário para tratar obstruções, complicações supurativas e doença refratária ao tratamento clínico.<sup>1</sup>



De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde<sup>1</sup> o tratamento é definido segundo a localização da doença, o grau de atividade e as complicações.

## 2. A TECNOLOGIA

O Certolizumabe pegol é um fragmento Fab' de um anticorpo humanizado recombinante inibidor do fator de necrose tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ) 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.

**Nome Comercial:** Cimzia®

**Fabricante:** Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG – Eisenbahns- Langenargen – Alemanha

**Data da solicitação:** 26/01/2012.

### **Indicações Aprovadas pela ANVISA:**

#### Doença de Crohn

Cimzia® é indicado para a redução dos sinais e sintomas da Doença de Crohn e manutenção da resposta clínica em pacientes adultos com doença ativa de moderada a grave que tiveram resposta inadequada a terapia convencional.

#### Artrite Reumatóide

Cimzia® é indicado para a redução dos sinais e sintomas e inibição da progressão de danos articulares estruturais em adultos com artrite reumatoide ativa de moderada a grave, em pacientes com resposta anterior inadequada à terapia com fármacos antirreumáticos não biológicos modificadores do curso da doença (DMARDs).

### **Indicação Proposta:**

Indicado para indução de resposta clínica e para manutenção da resposta clínica alcançada e remissão em pacientes com Doença de Crohn ativa que não responderam adequadamente ao tratamento convencional. Pode ser usado como monoterapia ou em combinação na fase de indução.

### **Posologia e Forma de Apresentação:**

Solução injetável em seringa preenchida com 1ml da solução cada, contendo 200 mg/ml de certolizumabe pegol em cada seringa. Embalagens com 2 seringas preenchidas + 2 lenços umedecidos em álcool. Via subcutânea. Uso adulto acima de 18 anos

A dose recomendada em pacientes adultos com doença de Crohn é de 400mg (administradas como duas injeções de 200mg por via subcutânea) inicialmente e nas semanas 2 e 4, seguido de 400mg a cada quatro semanas.

### **Apresentações Disponíveis e preço CMED:**

Caixa com 2 seringas de 200mg – R\$1.774,79 (Preço Fábrica ICMS 18%)

Caixa com 6 seringas de 200mg – R\$5.324,38 (Preço Fábrica ICMS 18%)

### **Preço proposto para incorporação:**

R\$1.774,79

### **Contraindicações**

Hipersensibilidade ao certolizumabe pegol ou a qualquer outro componente da formulação. Tuberculose ativa ou outras infecções graves como sepse, abscessos e infecções oportunistas.

### **Eventos Adversos**

As reações adversas mais graves observadas em estudos clínicos de CIMZIA para o tratamento de doença de Crohn e artrite reumatóide foram infecções graves, malignidades e insuficiência cardíaca. Em ensaios controlados, antes da comercialização, de todas as populações de pacientes, agruparam-se as reações

adversas mais comuns ( $\geq 8\%$ ), que foram infecções respiratórias superiores (18%), rash cutâneo (9%) e infecções do trato urinário (8%).

### 3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

A empresa apresenta o Certolizumabe Pegol como mais uma alternativa para o tratamento de Crohn nos casos de pacientes com resposta inadequada ao tratamento convencional.

Segundo o documento as alternativas atualmente utilizadas nesses casos são o Infiximabe ou Adalimumabe, que inclusive já estão disponíveis no Sistema Único de Saúde para este tratamento.

Para o autor ambas as tecnologias apresentam limitações que justificariam o Certolizumabe Pegol como alternativa. As limitações e reações adversas apresentadas no documento estão resumidas no quadro abaixo.

Tecnologia	Limitações	Eventos adversos
Infiximabe	- Infusão Intravenosa; - Uso por longo período; - Período de observação após o uso.	- Reações à infusão aguda. - Reações de hipersensibilidade tardia.
Adalimumabe	- Necessidade de uso concomitante de corticosteroides.	- Reações alérgicas; - Dor no local da injeção; - Infecções graves; - Infecções oportunistas (com casos fatais).

As vantagens do Certolizumabe Pegol apresentadas seriam: a sua peguilação, que melhoraria o perfil farmacocinético e a extensão da meia vida; a administração subcutânea a cada quatro semanas; a imunogenicidade reduzida (que poderia reduzir efeitos adversos); a estabilidade da dose na etapa de manutenção; a possibilidade de

ser usado como monoterapia ou em combinação na indução. Além disto, apresenta como riscos e advertências as informações listadas abaixo.

Tecnologia	Riscos	Advertências
Certolizumabe Pegol	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento do risco de infecções sérias (já foram descritos casos de sepsis e tuberculose);</li> <li>- Não deve ser usado em pacientes: diabéticos, com insuficiência cardíaca, esclerose múltipla ou que sofram de alguma doença infecciosa (HIV, Hepatite B ou Tuberculose).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Necessidade de monitoramento dos pacientes durante o tratamento e 5 meses após o uso, para a detecção de sinais e sintomas de infecções, incluindo tuberculose;</li> <li>- O tratamento não deve ser iniciado em pacientes com infecção ativa, incluindo infecções crônicas ou localizadas;</li> <li>- Precaução do uso em pacientes com história de infecção recorrente ou com condições predisponentes para infecções, incluindo o uso concomitante de medicamentos imunossupressores.</li> </ul>

Logo, numa primeira análise baseada nas informações do próprio autor do processo, algumas limitações e eventos adversos das tecnologias atualmente utilizadas também são encontrados como riscos e limitações para esse, como é o caso do risco aumentado de infecções oportunistas, inclusive infecções graves, e acompanhamento após o uso.

**Com relação à eficácia:**

Os estudos apresentam semelhantes resultados com relação à eficácia. Todos afirmam que o certolizumabe pegol apresenta eficácia na manutenção da remissão da Doença de Crohn e mantém a resposta clínica, assim como o infliximabe e o adalimumabe. Logo, apresentam resultados equiparáveis com relação aos desfechos de eficácia.

**Com relação à segurança:**

No entanto, quanto à segurança, apesar do documento afirmar que o medicamento possui vantagens com relação à segurança, esses não são apresentados de forma clara e adequada. Além disto, os estudos que respaldaram a evidência apresentam os seguintes dados:

**Behm et al<sup>6</sup>** afirma que os eventos adversos apresentam-se similares no infliximabe, no adalimumabe e no certolizumabe comparado ao placebo, no entanto o tamanho dos estudos e a duração são insuficientes para permitir uma adequada avaliação dos eventos adversos sérios associados ao uso a longo prazo.

**Shao et al<sup>7</sup>** afirma que baseado nos estudos analisados, o certolizumabe não aumentou o risco de eventos adversos sérios, com exceção de infecções, que aumentou com a duração da exposição comparada ao placebo. No entanto, afirma que estes resultados devem ser avaliados com cautela, tendo em vista que a prévia exposição do grupo placebo a algum anti-TNF (na maioria dos casos ao infliximabe) poderiam influenciar os resultados de segurança, assim como o tamanho da amostra que não é suficientemente grande ou o tempo de seguimento que não é suficientemente longo para a ocorrência de alguns eventos adversos como, por exemplo, neoplasias e mortes. E conclui que estudos de maior duração (mais de 12 meses) e com maior número de pacientes ainda precisam ser realizados para assegurar a segurança do certolizumabe.

**Peyrin-Biroulet et al<sup>8</sup>** afirma que estudos com um seguimento de longa duração e maior número de pacientes são necessários para melhorar a avaliação do perfil de segurança dos anti-TNF para a doença de Crohn.

Na busca dos estudos de eficácia do certolizumabe para Doença de Crohn foi encontrada uma metanálise recente realizada pela Cochrane (Jasvinder et al)<sup>9</sup>, sobre os eventos adversos dos biológicos. O estudo relata que existem poucos estudos publicados que avaliam a segurança destes medicamentos, bem como estudos a longo prazo. Entre os achados deste estudo estão a associação do certolizumabe pegol com um risco significativamente maior de infecções sérias comparado ao tratamento controle (OR 3,51, IC 95% 1,59-7,79), apesar do adalimumabe e infliximabe possuírem

maior número total de eventos adversos comparado ao controle. Além disto, o certolizumabe pegol apresentou um significativo aumento de infecções sérias comparado a outros biológicos, inclusive o infliximabe e o adalimumabe.

#### **Com relação à avaliação econômica**

O demandante apresentou uma Análise de Custo-Minimização, sob a perspectiva do SUS. A justificativa para a realização deste tipo de estudo foi a comparação dos medicamentos em termos de custo, assumindo que as drogas são semelhantes quanto à eficácia e segurança.

Foram considerados apenas os custos médicos diretos, ou seja, apenas dos medicamentos, sendo utilizado o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com 18% de ICMS. O PMVG é equivalente ao Preço de Fábrica (PF) descontado pelo Coeficiente de Adequação de Preço (CAP). Este coeficiente é definido anualmente pela Câmara de Regulação de Preços dos Medicamentos (CMED).

Para o infliximabe foram considerados também os custos envolvidos na infusão – administração endovenosa – coletados das contas hospitalares do Hospital Central da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Foram apresentados os protocolos de tratamento, as taxas de resposta à terapia de indução e a taxa de remissão para o tratamento de um ano (52 semanas). Considerando que os respondedores a terapia de indução recebem pelo resto do primeiro ano de tratamento a terapia de manutenção e os pacientes em remissão ao término do ano 1 recebem a terapia de manutenção durante o ano 2.

Não ficou explícita a seleção dos estudos que foram considerados para a representação dos valores das taxas de resposta à terapia de indução e remissão.

Segundo o demandante o custo de tratamento com o certolizumabe é inferior ao custo de tratamento dos demais tanto no primeiro ano de tratamento (Cert. R\$19.071,00; Adalim. R\$81.716,00; Inflix. R\$78.490,00) - indução e manutenção – quanto no segundo ano – manutenção (Cert. R\$17.447,00; Adalim. R\$74.128,00; Inflix. R\$75.014,00).

Cabe ressaltar que o valor de compra do infliximabe e do adalimumabe pelo Ministério da Saúde é bem inferior ao considerado para os cálculos desta análise. Os preços considerados para o infliximabe e adalimumabe, respectivamente, foram: R\$2.298,00 para 1 frasco-ampola e R\$4.489,00 para 2 seringas. Sendo que os preços unitários de compra pelo Ministério são, respectivamente: R\$ 1.136,70 e R\$ 1.217,13. O que muito provavelmente alteraria o resultado desta análise e do impacto orçamentário.

#### **Com relação ao impacto orçamentário:**

O demandante apresentou o impacto orçamentário para os próximos 5 anos da incorporação do certolizumabe a partir de dois cenários: Cenário 1. Impacto da incorporação na rotina de tratamento da Doença de Cronh no SUS; Cenário 2. Impacto considerando diferentes percentuais de uso de anti-TNF.

No cenário 1 o custo do certolizumabe varia de 342 milhões no ano 1 a 253 milhões no ano 5. Para o infliximabe o custo varia de 3 bilhões no primeiro ano a 747 milhões no ano 5. Para o Adalimumabe o custo varia de 4,5 bilhões no ano 1 para 1,7 bilhões.

No cenário 2 o custo do certolizumabe varia de 98 milhões (10% uso) a 982 milhões (100% de uso) no primeiro ano. Para o quinto ano, o custo varia de 68 milhões (10% de uso) a 678 milhões (100% de uso).

Cabe ressaltar nessa análise a mesma consideração levantada na avaliação econômica, que o valor de compra do infliximabe e do adalimumabe pelo Ministério da Saúde é bem inferior ao considerado para os cálculos desta análise.

## **4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS**

A busca foi refeita utilizando outras estratégias de busca nas bases de dados Medline (via Pubmed), Cochrane Library e CRD. Os termos utilizados foram “*crohn disease*”, “*certolizumab pegol*”, “*certolizumab*”.

Foram encontrados os mesmos estudos citados no processo: três metanálises, uma elaborada pela Colaboração Cochrane e as outras duas tiveram a sua qualidade avaliada por essa.

Logo, quanto à estratégia de busca pode-se dizer que esta se apresenta pertinente quanto à adequação das bases de dados, dos desfechos selecionados, dos critérios de inclusão e exclusão, da qualidade metodológica e relevância dos estudos incluídos.

Com relação a conflitos de interesse um destes três estudos (Peyrin-Biroulet et al)<sup>8</sup> cita o apoio à pesquisa do Centocor, Laboratórios Abbott, UCB Pharma, Immunex e Serono Internacional, bem como a consultoria de parte dos autores para estas empresas e outras como a Schering-Plough.

## 5. INFORMAÇÕES ADICIONAIS

### Registro em outros países

A partir de uma análise nas principais agências de registro do mundo, observou-se que o medicamento está registrado pelo FDA<sup>10</sup> desde 2008 para a indicação de Doença de Crohn em pacientes adultos, com moderada a grave atividade da doença, e resposta inadequada ao tratamento convencional. No entanto, apresenta a advertência de que pacientes tratados com Cimzia<sup>®</sup> possuem um risco aumentado de desenvolver infecções sérias que levem a hospitalização ou morte, incluindo tuberculose, sepse bacteriana, infecções fúngicas invasivas (como histoplasmose) e infecções devido a patógenos oportunistas.

No entanto, o medicamento em questão não possui registro na agência europeia EMA (*European Medicines Agency*)<sup>11</sup> para o tratamento da Doença de Crohn. A primeira solicitação foi requerida em 2007 e foi negada, em seguida em 2008 a empresa solicitou a reanálise do parecer, no entanto a recusa foi confirmada. Apesar de ter recebido o registro para artrite reumatóide.

A primeira recusa do Comitê dos Medicamentos para Uso Humano da agência europeia se deu em função de considerar que o benefício do CIMZIA<sup>®</sup> não estava suficientemente provado, pois no estudo referente ao tratamento de indução, o



CIMZIA<sup>®</sup> mostrou apenas uma eficácia marginal, demasiado baixa para ser pertinente para os doentes. Além disso, a duração do estudo do tratamento de manutenção não foi suficiente para permitir uma avaliação dos seus efeitos a longo prazo. O Comitê exprimiu também preocupações quanto à segurança, embora em valores globais tenha apresentado uma segurança comparável a dos outros medicamentos da mesma classe, manteve-se a dúvida quanto a um possível aumento do risco de hemorragias. Além do questionamento quanto às condições de monitoramento da qualidade do medicamento pela empresa.

Na segunda avaliação do pedido em 2008 o Comitê retirou as suas reservas quanto à capacidade da empresa para o monitoramento da qualidade, bem como considerou solucionadas as dúvidas quanto ao risco de hemorragia, mas manteve a preocupação quanto à segurança do medicamento. Logo, reiterou o parecer quanto às outras questões e considerou que os benefícios do CIMZIA<sup>®</sup> no tratamento da doença de Crohn ativa grave não eram superiores aos riscos envolvidos. Recomendando em definitivo a não concessão de uma autorização de introdução no mercado para aquela indicação.

## **6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC**

Os membros da CONITEC presentes na 4<sup>a</sup> reunião ordinária do plenário do dia 10/05/2012 apreciaram a proposta de incorporação do certolizumabe pegol para o tratamento da doença de Crohn.

Os estudos disponíveis sobre a eficácia do certolizumabe apresentam semelhantes resultados, todos afirmam que o certolizumabe pegol apresenta resultados equiparáveis ao infliximabe e ao adalimumabe com relação aos desfechos de eficácia.

No entanto, com relação à segurança apesar de alguns estudos afirmarem que os eventos adversos apresentam-se similares comparados ao placebo, todos os estudos afirmam que o tamanho dos estudos e a duração são insuficientes para permitir uma adequada avaliação dos eventos adversos sérios associados ao uso a longo prazo.

Entre os achados de uma metanálise sobre eventos adversos da Colaboração Cochrane estão à associação do certolizumabe pegol com um risco significativamente maior de infecções sérias comparado ao tratamento controle, frente ao infliximabe e ao adalimumabe.

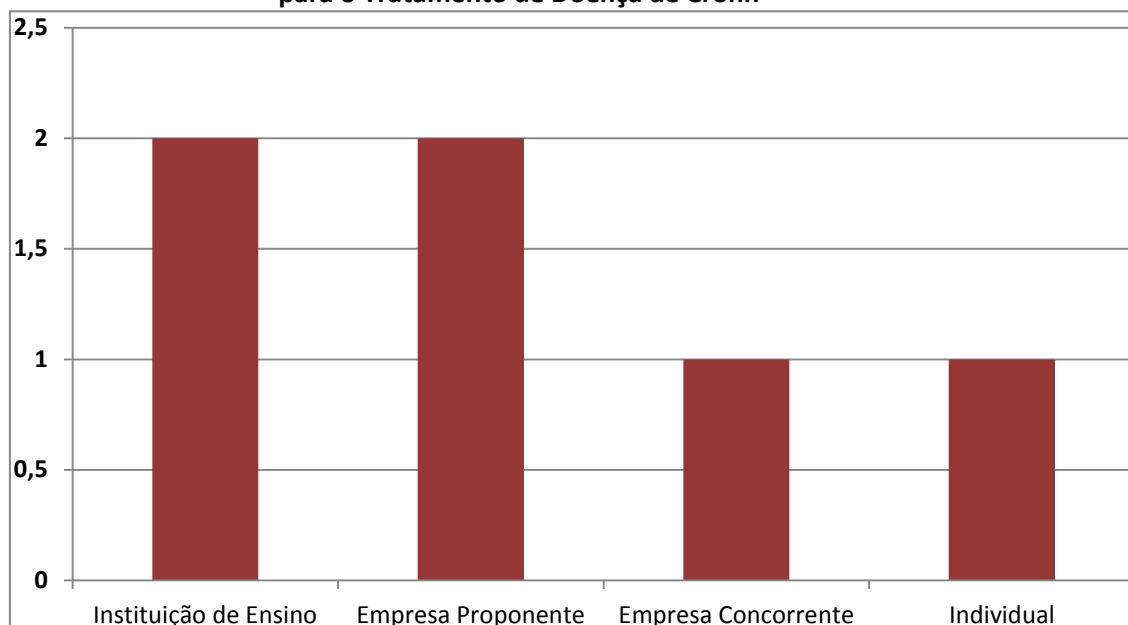
Logo, diante dessas informações acredita-se que estudos de maior duração (mais de 12 meses) e com maior número de pacientes ainda precisam ser realizados para assegurar a segurança do certolizumabe para o tratamento da Doença de Crohn.

Considerando o exposto, a CONITEC recomenda a não incorporação do certolizumabe pegol para o tratamento de Doença de Crohn no SUS.

## 7. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada do dia 22/05/2012 ao dia 31/05/2012. Foram enviadas 6 (seis) contribuições à consulta pública. O perfil das contribuições está representado no gráfico abaixo:

**Perfil das Contribuições na Consulta Pública (6) – Não Incorporação do Certolizumabe Pegol para o Tratamento de Doença de Crohn**



A síntese e a análise das contribuições encontram-se no quadro abaixo:

Autor da Contribuição	Síntese da Contribuição	CONITEC
Instituição de ensino	O autor da contribuição relata que faltam evidências para comparar o certolizumabe ao infliximabe e ao adalimumabe, assim como para uso em fistulas, manutenção de remissão em longo prazo (1 ano ou mais) e quanto a segurança. Além disto, o autor afirma que resposta clínica é um desfecho pouco proveitoso numa doença limitante como a doença de Crohn.	De fato faltam evidências quanto à segurança, existem poucos estudos publicados que avaliam a segurança destes medicamentos, bem como estudos a longo prazo. Quanto aos desfechos, tanto a manutenção da remissão da Doença de Crohn quanto a resposta clínica são os desfechos utilizados pelos estudos deste gênero.
Empresa AstraZeneca	A empresa refez os cálculos do impacto orçamentário com os valores de compra apresentados no relatório do Ministério da Saúde.	Como é um fato novo a empresa terá que reapresentar a proposta com os novos dados.
Empresa AstraZeneca	A empresa apresentou um outro estudo de metanálise que analisa os dados de segurança dos biológicos para artrite reumatoide, para refutar os dados da metanálise utilizada para avaliar a segurança, pois segundo a empresa o estudo apresenta limitações que poderiam alterar os resultados.	Este estudo foi encontrado na busca, mas não foi utilizado na análise, tendo em vista que analisa a segurança do medicamento para outra indicação – artrite reumatoide. Apesar do estudo de metanálise utilizado para analisar a segurança apresentar limitações, explicitadas no próprio estudo, como são poucos os estudos que analisam a segurança deste medicamento para a doença de Crohn e a empresa não apresentou dados consistentes da segurança do medicamento para essa indicação, a decisão foi de considerar o estudo em questão.
Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal	<p>Para o autor da contribuição seria importante oferecer aos doentes de menor recurso econômico a alternativa de um produto com as características farmacológicas do Certolizumabe Pegol, bem como aumentaria as opções de drogas biológicas à disposição dos especialistas para o tratamento da doença de Crohn.</p> <p>Para o autor o efeito do certolizumabe se assemelha ao dos biológicos que o antecederam e as reações adversas não superam, na frequência e tipo às descritas para seus similares, e o componente peguilado pode tornar-se um diferencial entre eles.</p>	Com relação à segurança todos os estudos analisados afirmam que o tamanho dos estudos e a duração são insuficientes para permitir uma adequada avaliação dos eventos adversos sérios associados ao uso a longo prazo. Além disto, entre os achados de uma metanálise sobre eventos adversos da Colaboração Cochrane estão à associação do certolizumabe pegol com um risco significativamente maior de infecções sérias comparado ao tratamento controle, frente ao infliximabe e ao adalimumabe.

<p>Empresa Abbott</p>	<p>O autor da contribuição cita um estudo com nível de evidência 1b sobre o Certolizumabe Pegol - Precise 1, uma coorte publicada em 2007 no New England Journal of Medicine, William Sandborn e colaboradores. Os autores do estudo concluíram que o tratamento com Certolizumabe Pegol está associado a um modesto benefício nas taxas de resposta clínica nas semanas 6 e 26, comparadas às do placebo, mas sem melhora significativa nas taxas de remissão clínica.</p> <p>Outra questão abordada pelo autor da contribuição é o fato do produto ter sido recusado pelo EMA (European Medicines Agency) com base em critérios exclusivamente técnicos.</p> <p>Por fim, o autor da contribuição ressalta a importância de uma análise farmacoeconômica mais detalhada, pois a análise superficial do preço unitário do medicamento não reflete o seu real custo total. Além disso, ressalta a superestimação dos valores de compra pelo MS do Infliximabe e do Adalimumabe pela empresa demandante.</p>	<p>De fato este estudo não foi incluído, pelo fato de ser um estudo de coorte, logo, optou-se por utilizar outros estudos classificados como de melhor evidência.</p> <p>Tanto a consideração sobre o estudo não ter sido aprovado pelo EMA quanto a necessidade de maiores detalhes e refinamento no estudo de avaliação econômica e impacto orçamentário estão expostos no relatório da CONITEC.</p>
<p>Médico/ Professor Titular de Gastroenterologia</p>	<p>Para o autor da contribuição o medicamento deveria ter sido aprovado, pois, na sua opinião, a relação custo benefício é favorável ao medicamento. Além disso, é de responsabilidade do médico prescritor monitorar os possíveis riscos, comuns aos biológicos.</p>	<p>A falta de evidências com relação à segurança são informações importantes para considerar na incorporação de um medicamento no sistema público de saúde.</p>

## 8. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 1ª reunião extraordinária do plenário do dia 04/07/2012, por unanimidade, ratificaram a deliberação de não recomendar a incorporação do medicamento Certolizumabe Pegol para o tratamento da Doença de Crohn.

O Conselho Nacional de Saúde se absteve de votar conforme posição acordada pelo Plenário do CNS.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 05/2012.

## 9. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 27, DE 13 DE SETEMBRO DE 2012

Torna pública a decisão de não incorporar o medicamento Certolizumabe pegol para o tratamento da Doença de Crohn no Sistema Único de Saúde (SUS).

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar no SUS o medicamento Certolizumabe pegol para o tratamento da Doença de Crohn.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

**Publicação no Diário Oficial da União:** D.O.U. Nº 179, de 14 de setembro de 2012, pág. 73.

## 10. REFERÊNCIAS

1 – BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Doença de Crohn. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt\\_doenca\\_de\\_crohn.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_doenca_de_crohn.pdf)

2 – Medscape's continually Updated Clinical Reference. Crohn disease. Disponível em: <http://www.emedicine.com/med/topic477.htm>

3 – Technology Assessment Report commissioned by the NHS R&D HTA Programme on behalf of the National Institute for Health and Clinical Excellence. Use of tumour necrosis factor alpha (TNF  $\alpha$ ) inhibitors (adalimumab, certolizumab pegol and infliximab [review]) and natalizumab for Crohn's disease. Disponível em:

<<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/ProtocolforCCs120607BG.pdf>>

4 – *Cognitive rehabilitation for occupational outcomes after traumatic brain injury.*

Cochrane database Systematic review. Disponível em:

<<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=protocols&mf=1576&id=&lang=pt&dblang=&lib=COC>>

5 – Manual Merck. Doença de Crohn. Disponível em: <<http://www.msd-brazil.com/hcp/library/hol3.htm>>

6 – Behm Brian W, Bickston Stephen J. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 06, Art. No. CD006893

7 – Shao LM, Chen MY, Cai JT. Meta-analysis: the efficacy and safety of certolizumab pegol in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Mar 15;29(6):605-14

8 – Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008 Jun;6(6):644-53

9 – Singh Jasvinder A, Wells George A, Christensen Robin, Tanjong Ghogomu Elizabeth, Maxwell Lara, MacDonald John K, Filippini Graziella, Skoetz Nicole, Francis Damian, Lopes Luciane C, Guyatt Gordon H, Schmitt Jochen, La Mantia Loredana, Weberschock Tobias, Roos Juliana F, Siebert Hendrik, Hershan Sarah, Lunn Michael PT, Tugwell Peter, Buchbinder Rachelle. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: *The Cochrane Library*, Issue 01, Art. No. CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2

10 – <http://www.fda.gov.br> – acesso em 26 de março de 2012

11- <http://www.ema.europa.eu> – acesso em 26 de março de 2012