

Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Golimumabe para Artrite Psoriásica

Março de 2013

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 43

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 949

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: 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 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 por uma das unidades 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	15
5.	ANÁLISE DE CUSTO MINIMIZAÇÃO	18
6.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	19
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	22
8.	CONSULTA PÚBLICA.....	23
9.	DELIBERAÇÃO FINAL	25
10.	DECISÃO	25
11.	REFERÊNCIAS	26
12.	ANEXOS	28

1. A DOENÇA

A artrite psoriásica (AP) é um tipo de artrite inflamatória crônica que envolve o sistema musculoesquelético e está associada à psoríase cutânea. Em 15% dos casos a AP antecede a psoríase cutânea, em 10% há início simultâneo e em 75% das ocorrências a manifestação na pele precede a AP (Sampaio-Barros, Azevedo *et al.*, 2007).

Em 1964 a AP foi reconhecida com uma entidade clínica distinta da artrite reumatoide (AR) pela *American College of Rheumatology* e atualmente está classificada dentro do grupo das Espondiloartrites, juntamente com a espondilite anquilosante, artrite reativa, artrite enteropática e espondiloartrite indiferenciada (Ruiz, Azevedo *et al.*, 2012). As espondiloartrites são artrites usualmente com fator reumatoide negativo e compartilham de características que incluem a artrite inflamatória, diferentes graus de inflamação e dor nas costas, entesites e associação com o antígeno leucocitário humano HLA-B27ⁱ (Zochling e Smith, 2010).

O quadro clínico da AP é extremamente variável, pois, além das inflamações nas cartilagens das articulações (artrite), pode provocar entesites (inflamação nos locais onde os tendões ou ligamentos se inserem no osso), tenossinovites (inflamação da membrana que recobre o tendão), dactilites (inflamação das articulações dos dedos e nas estruturas ao redor das articulações) e inflamação/envolvimento axial (Radtke, Reich *et al.*, 2009).

As lesões ungueais estão mais associadas à AP, na qual ocorrem em torno de 87% dos pacientes, do que à própria psoríase (40% a 45% dos pacientes). Em função de alta associação com a AP, essas lesões podem ser utilizada para diferenciar a AP da AR (Ruiz, Azevedo *et al.*, 2012).

A evolução e natureza heterogênea da doença têm levado ao desenvolvimento de inúmeras classificações. A mais classicamente utilizada é a de Moll e Wright (Moll e Wright, 1973), a qual subdivide a AP em cinco formas clínicas: oligoartrite assimétrica (acometimento de até quatro articulações; em torno de 70% dos casos); poliartrite simétrica (acometimento de até cinco articulações; 20% dos casos); artrite distal (acometimento das articulações interfalangeanas distais, geralmente associada a lesões ungueais; 5-10% dos casos); artrite

ⁱ HLA são antígenos leucocitários humanos e estão frequentemente relacionados a algumas doenças auto-imune, incluindo a AP. Especificamente o HLA-27 está associado com maior envolvimento axial (Bonfiglioli, Conde *et al.*, 2008).

mutilante (atinge as pequenas articulações das mãos e dos pés, evoluindo para deformidades importantes, com encurtamento dos dedos; 5% dos casos) e espondilite (comprometimento axial; 5-40%) (Moll e Wright, 1973; Radtke, Reich *et al.*, 2009; Cantini, Niccoli *et al.*, 2010).

Pacientes não tratados adequadamente podem desenvolver inflamação persistente com progressiva lesão das articulações e consequente diminuição da qualidade de vida, incapacidade funcional, incapacidade psicossocial e um aumento significativo na mortalidade em comparação com a população geral. Além das complicações supracitadas, a associação entre a AP e doenças cardiovasculares e síndrome metabólica foi verificada, o que contribui para fortalecer a importância do diagnóstico precoce (Radtke, Reich *et al.*, 2009; Menter, Korman *et al.*, 2011; Arumugam e Mchugh, 2012).

A psoríase cutânea afeta de 2 a 3% da população, e o dado mais aceito em termos de proporção de pacientes com psoríase que são acometidos pela AP é de 20%, entretanto essa proporção pode variar de 6% a 42% (Sampaio-Barros, Azevedo *et al.*, 2007; Radtke, Reich *et al.*, 2009). A idade média de início da doença está em torno de 30 a 55 anos e a AP atinge homens e mulheres na mesma proporção embora o padrão clínico possa ser diferente, sendo que os homens apresentam mais a forma axial e as mulheres mais a poliartrite simétrica. A prevalência global é estimada em torno de 0,04% a 0,1% (Zochling e Smith, 2010).

A evolução clínica e natureza heterogênea da doença têm levado ao desenvolvimento inúmeras ferramentas com intuito de padronizar os critérios de classificação da AP. A mais atual é a CASPAR de 2006 (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*), a qual teve a contribuição do Grupo de Pesquisa e Avaliação da Psoríase e da Artrite Psoriásica (GRAPPA), foi desenvolvida para fins de classificação da AP, porém também tem potencial de aplicação em triagem na prática clínica. Tem sensibilidade de 91.4% e especificidade de 98.7%. Utilizando os critérios dessa classificação, são considerados como portadores de AP os pacientes apresentam artrite associada à soma de três ou mais pontos nos seguintes critérios: psoríase atual contabiliza dois pontos; cada um dos itens seguintes contabiliza um ponto - história prévia de psoríase, história familiar de psoríase, distrofia ungueal, FR negativo, dactilite e lesões radiológicas típicas em mãos e pés (Taylor, Gladman *et al.*, 2006; Zochling e Smith, 2010; Garg, Gladman *et al.*, 2012; Ruiz, Azevedo *et al.*, 2012). Uma das limitações da aplicação da classificação CASPAR é o reconhecimento do critério doença articular inflamatória, o qual nem sempre é facilmente identificado pelo médico não reumatologista (Garg, Gladman *et al.*, 2012) (Quadro 1).

Critérios para classificação da AP	
Doença articular inflamatória estabelecida	
+	
Pelo menos três pontos nos seguintes critérios:	
Psoríase cutânea	2 pontos
História prévia de psoríase	1 ponto
História familiar de psoríase	1 ponto
Dactilite	1 ponto
Neoformação óssea justa-articular (lesões radiológicas típicas em mãos e pés)	1 ponto
Fator reumatóide negativo	1 ponto
Distrofia ungueal	1 ponto

Quadro 1. Critérios para classificação da AP (Taylor, Gladman *et al.*, 2006)

O tratamento da AP tem como finalidade atenuar os sintomas, diminuir a progressão da doença e manter a qualidade de vida dos pacientes. Corticosteroides intraarticulares são utilizados em pacientes com mono e oligoartrite persistente. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são amplamente empregados para aliviar os sintomas em todas as formas de AP, mas não interferem na prevenção de lesões articulares e nem na progressão da doença. No caso do uso de AINEs ser insuficiente para o controle dos sintomas em **artrite periférica**, é preconizado o uso de medicamentos modificadores da doença reumática (DMARDs), preferencialmente metotrexato e sulfasalazina. Quando a resposta ao uso de um ou da combinação de dois DMARDs é insatisfatória, o uso dos antagonistas de fator de necrose tumoral (anti-TNF) está indicado. O uso do DMARD tem evidência científica apenas para artrite periférica, e nas demais formas da AP - **entesite, dactilite e axial** - o tratamento oral se inicia com AINE, e no caso de resposta inadequada segue para o uso dos anti-TNF (Ritchlin, Kavanaugh *et al.*, 2009; Rodgers, Epstein *et al.*, 2011; Olivieri, D'angelo *et al.*, 2012).

Atualmente os anti-TNF disponíveis no SUS para AP são o infliximabe (frasco-ampola com 100 mg/10 ml) , adalimumabe (seringa preenchida de 40 mg) e etanercepte (frasco-ampola de 25 e 50 mg).

2. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento biológico.

Princípio Ativo: Golimumabe.

O golimumabe é um anticorpo monoclonal humano contra o fator de necrose (TNF) tumoral que se liga com alta afinidade e especificidade às formas de TNF α solúvel e transmembrana, impedindo que ele se ligue ao seu receptor e que exerça sua atividade biológica.

Nome comercial: Simponi®.

Fabricante: Janssen-Cilag Farmacêutica.

Data da demanda: 14/06/2012

Indicação aprovada na ANVISA:

- ✓ Artrite reumatóide (AR): *i*) associado ao metrotexato (MTX) em AR ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada à terapia com medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) e *ii*) AR ativa e progressiva, grave em pacientes não tratados previamente com MTX.
- ✓ Artrite psoriásica (AP): isoladamente ou em combinação com MTX, é indicado para o tratamento de artrite psoriásica ativa e progressiva em pacientes adultos, quando a resposta à terapia prévia com DMARD foi inadequada.
- ✓ Espondilite anquilosante (EA): tratamento da espondilite anquilosante ativa grave em pacientes adultos quando a resposta à terapia convencional foi inadequada.

Indicação proposta pelo demandante: Isoladamente ou em combinação com metrotexato, para tratamento de artrite psoriásica (AP) ativa em pacientes adultos, quando a resposta à terapia prévia com DMARD foi inadequada.

Posologia e Forma de Administração: Injeção subcutânea, na dose de 50 mg uma vez por mês.

Contraindicações

SIMPONI não deve ser administrado a pacientes com infecção ativa e clinicamente importante. Também é contraindicado em casos de tuberculose ativa ou outra infecção grave como seps e infecções oportunistas e falência cardíaca moderada ou grave.

Eventos Adversos

Resumo de reações adversas ao medicamento em estudos clínicos	
Infecções	
Muito comum:	Infecção do trato respiratório superior (nasofaringite, faringite, laringite e rinite)
Comum:	Infecções bacterianas (tais como celulite), infecções virais (tais como gripe e herpes), bronquite, sinusite e infecções fúngicas superficiais.
Incomum:	Choque séptico, septicemia, tuberculose, infecção do trato respiratório inferior (pneumonia), infecções oportunistas (infecções invasivas fúngicas, bacterianas, micobacterianas atípicas e protozoários), pielonefrite, abscesso, artrite bacteriana, bursite infecciosa
Raro:	Reativação de hepatite B, histoplasmose, coccidioomicose, pneumocistose
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	
Rara	Linfoma
Desconhecida	Malignidade pediátrica(*), leucemia.(*)
Exames laboratoriais	
Comum:	Aumento na alanina aminotransferase, aumento no aspartato aminotransferase
Incomum:	Diminuição na contagem de neutrófilos
Distúrbios do sangue e sistema linfático	
Comum:	Anemia
Incomum:	Leucopenia, trombocitopenia
Rara:	Pancitopenia
Distúrbios do sistema imunológico	
Comum:	Reações alérgicas não-graves, formação de anticorpos positiva
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum:	Tontura, parestesia
Incomum:	Distúrbios desmielinizantes
Distúrbios cardíacos	
Incomum:	Insuficiência cardíaca congestiva (novo início ou piora)
Distúrbios vasculares	
Comum:	Hipertensão
Distúrbios gastrintestinais	
Comum:	Constipação
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Comum:	Alopecia
Incomum:	Psoríase: início recente, palmar/plantar, e pustular.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Raro:	Síndrome semelhante ao lúpus
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Comum:	Pirexia, reação no local da aplicação (eritema no local da aplicação, urticária, induração, dor, hematoma, prurido, irritação, parestesia)

(*) Observada com outros bloqueadores do TNF, mas não observada nos estudos clínicos com golimumabe.

Quadro 2. Eventos adversos ao golimumabe (bula do SIMPONI).

Valor proposto para incorporação

Medicamento	PF (R\$)	PMVG/ampola (R\$)	PMVG+20%desconto (R\$)
Gol. 50 mg (com tributos)	3.371,85	2.634,43	2.107,54
Gol. 50 mg (isento de tributos)	2.360,30	1.844,10	1.475,28

Quadro 3. Valor proposto pelo demandante para venda ao SUS.

Incorporação em outros países: O golimumabe foi incorporado no sistema público de saúde para tratamento de artrite psoriásica na Austrália, Inglaterra, Canadá e Escócia.

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda

I. GO-REVEAL (Kavanaugh, Mcinnes *et al.*, 2009a; b)

Estudo fase III, multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança do golimumabe em pacientes com artrite psoriásica ativa. O desfecho primário avaliado foi a proporção de pacientes que atingiu melhora no critério ACR20 (melhora em 20% nos parâmetros da *American College of Rheumatology*). A resposta ACR20 foi determinada pela melhora de $\geq 20\%$ na quantidade de articulações doloridas (66 articulações) e na quantidade de articulações inchadas (68 articulações), e melhora de $\geq 20\%$ em três das cinco categorias seguintes: avaliação da dor pelo paciente (escalas analógicas visuais), avaliação global da doença pelo paciente (escalas analógicas visuais), avaliação global da doença pelo médico (escalas analógicas visuais), avaliação da função física pelo paciente através do Questionário de Avaliação da Saúde (HAQ) e nível de proteína C-reativa (CRP). Outros desfechos avaliados foram: ACR50 e ACR70 (mesmos parâmetros do ACR20, entretanto trata-se de melhora em 50% e 70% respectivamente); PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)– Índice de Área Afetada pela Psoríase e Severidade; NAPSI (*Nail Psoriasis Severity Index*) - Índice de Gravidade de Psoríase Ungueal; PsARC (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*) - Critério de Resposta da Artrite Psoriásica; DAS28-CRP (Escore de Atividade de Doença em 28 Articulações-CRP); Avaliação de dactilite, entesite e rigidez matinal; MASES (*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*); função física e qualidade

de vida relacionada à saúde foram avaliadas na semana 14 e 24 pelo índice de incapacidade pelo questionário HAQ e questionário de saúde SF-36 (36 Item Short-Form Survey).

Foram incluídos no estudo pacientes com artrite psoriásica ativa, apesar de estarem em terapia com DMARDs ou AINEs. Artrite psoriásica ativa foi definida pela presença de ≥ 3 articulações doloridas e ≥ 3 articulações inchadas, fator reumatóide negativo e presença de placas de psoríase com uma lesão de pelo menos 2 cm de diâmetro. O uso de doses estáveis de metotrexato, AINEs e corticosteroides foi permitido, mas uso prévio de agente anti-TNF, rituximumabe, natalizumabe ou outros agentes citotóxicos foi proibido.

No estudo foram randomizados 405 pacientes em 3 grupos de tratamento, com estratificação pelo uso de metotrexato (em torno de 50% da quantidade total dos pacientes), com 113 pacientes no grupo placebo (54 pacientes com DMARD associado), 146 no grupo golimumabe 50 mg (71 pacientes com DMARD associado) e 146 no grupo golimumabe 100 mg (69 pacientes com DMARD associado), sendo a administração realizada a cada 4 semanas, pelo período de 24 semanas. Na semana 16, os pacientes que obtiveram melhora inferior a 10% a partir do status inicial em ambas as quantidades de articulações doloridas e inchadas, passaram por um cruzamento entre os braços do estudo da seguinte forma (escalonamento de doses) (o critério de inclusão de pacientes foi a presença de ≥ 3 articulações doloridas e ≥ 3 articulações inchadas, então a melhora de 10% na quantidade de juntas avaliadas é clinicamente complicado de ser observada):

Grupo de tratamento	Qtde de pacientes	Perda de pacientes até a semana 16	Pacientes melhora acima de 10% até a semana 16	Pacientes melhora inferior a 10% na semana 16
Placebo	113	10 (8,85%)	52 (46%) continuaram placebo	51 (45,13%) passaram a receber gol. 50 mg
Golimumabe 50 mg	146	7 (4,8%)	111 (76%) continuaram gol. 50 mg	28 (19,18%) passaram a receber gol. 100 mg
Golimumabe 100 mg	146	2 (1,37%)	Todos os 144 (98,6%) pacientes continuaram gol. 100 mg	

Quadro 4. Esquema do cruzamento dos pacientes.

Até o fim do estudo, 25 pacientes tiveram o tratamento descontinuado (12 do grupo placebo e 13 dos grupos golimumabe), sendo 10 por eventos adversos, 3 por eficácia insatisfatória, 2 por perda no acompanhamento e 10 por outros motivos não explicitados.

Resultados do estudo

Será dada ênfase nos resultados até a semana 14, pois a partir da semana 16 houve cruzamento dos pacientes entre os braços do estudo, no qual 45% do grupo placebo passou a receber golimumabe 50 mg e 19% do grupo golimumabe 50 mg passou a receber 100mg. Os resultados referentes à dose de 100 mg também não serão avaliados pois a dose aprovada para o uso no Brasil é 50 mgⁱⁱ.

Resultados de eficácia

- ✓ Resposta ACR
 - desfecho primário ACR20 na semana 14: **placebo 9%** (10 de 113) e **gol. 50mg 51%** (74 de 146) (P < 0,001) independente do MTX (P= 0,66)
 - ACR20 na semana 24 (nessa semana já havia ocorrido o cruzamento entre os braços): placebo 12% (14 de 113) e gol. 50mg 52% (76 de 146) (P < 0,001)
 - ACR50 na semana 14: **placebo 1,8%** (2 de 113) e **gol. 50mg 30,13%** (44 de 146) (P < 0,001)
 - ACR70 na semana 14: **placebo 0,9%** (1 de 113) e **gol. 50mg 12,3%** (18 de 146) (P < 0,001)
 - ACR50 e ACR70 na semana 24 também significativamente diferentes
- ✓ Função física e qualidade de vida
 - HAQ na semana 14 foi avaliado, mas os resultados não foram apresentados
 - HAQ na semana 24 (nessa semana já havia ocorrido o cruzamento entre os braços): placebo mudança de -0,01±0,49 e gol. 50 mg mudança de 0,33±0,55 (P < 0,001)
 - PCS-SF 36 na semana 14: mudança no placebo de 0,63±7,68 e no gol. 50 mg de 6,53±8,88 (P < 0,001)
- ✓ Outras medidas referentes à artrite e avaliação de entesites e dactilites
 - PsARC, mudança no DAS-28-CRP, avaliação da entesite e rigidez matinal: melhora significativa estatisticamente nas semanas 14 e 24 comparando placebo e gol. 50 mg
 - Dactilite: diferença não significativa em relação à melhora entre os grupos placebo e gol. 50 mg entre as semanas 14 e 24
- ✓ Resposta em pele e unha

ⁱⁱ Em pacientes com peso superior a 100 kg que não atinjam uma resposta terapêutica adequada após 3-4 doses, pode ser considerado o aumento da dose de golimumabe para 100 mg uma vez por mês, tendo em consideração o aumento do risco de certas reações adversas medicamentosas graves com a dose de 100 mg em comparação com a dose de 50 mg. Deve ser ponderada a continuação do tratamento em doentes que não mostrem benefício terapêutico após administração de 3-4 doses adicionais de 100 mg (bula Simponi).

- Pele: melhora nos PASI50, PASI75, PASI90 entre grupo placebo e gol. 50 mg (P < 0,001) na semana 14 independente do MTX (P=0,32)
- Unha: NPSI diferença não significativa entre placebo e gol. 50 mg (P=0,015) na semana 14 e diferença significativa entre placebo e gol. 50 mg (P < 0,001) na semana 24 e PGA (Avaliação global pelo médico da unha com psoríase) estatisticamente diferente entre placebo e gol. 50 mg nas semanas 14 e 24 (P < 0,001).

Resultados de segurança até a semana 24

- ✓ Os eventos adversos mais frequentes no grupo golimumabe foram infecções no trato respiratório superior e nasofaringite.
- ✓ Eventos adversos sérios foram relatados em 2% (7 de 343) dos pacientes tratados com golimumabe e em 7% do grupo placebo (7 de 113).
- ✓ Mais pacientes tratados com placebo tiveram infecções sérias (2 casos de pneumonia, 1 caso de celulite, e 1 caso de urosepsis) do que os pacientes tratados com golimumabe 50 mg (1 caso de abscesso) e com golimumabe 100 mg (1 caso de sepse/colecistite).
- ✓ 8 pacientes tratados com golimumabe e 3 do grupo placebo descontinuaram o tratamento por ocorrência de eventos adversos.
- ✓ 3 casos de malignidades foram observados, todos no grupo do golimumabe 100 mg (2 casos de carcinoma de célula basal e 1 câncer de próstata).

Table 3. Safety findings through week 24*

	Patients randomized to placebo group		Patients randomized to golimumab group				
	Placebo (n = 113)	Placebo → golimumab 50 mg (n = 51)	50 mg (n = 146)	50 mg → 100 mg (n = 28)	100 mg (n = 146)	Combined 50 mg and 100 mg (n = 292)	All golimumab (n = 343)
Average duration of followup, weeks	19	8	22	8	24	24	22
Adverse events	67 (59)	26 (51)	99 (68)	4 (14)	95 (65)	196 (67)	222 (65)
Common adverse events†							
Upper respiratory tract infection	7 (6)	1 (2)	17 (12)	0 (0)	13 (9)	30 (10)	31 (9)
Nasopharyngitis	5 (4)	3 (6)	10 (7)	0 (0)	19 (13)	29 (10)	32 (9)
Headache	8 (7)	3 (6)	7 (5)	1 (4)	8 (6)	16 (6)	19 (6)
Back pain	5 (4)	0 (0)	6 (4)	0 (0)	7 (5)	13 (4)	13 (4)
Diarrhea	4 (4)	0 (0)	5 (3)	0 (0)	7 (5)	12 (4)	12 (4)
Hypertension	5 (4)	0 (0)	10 (7)	0 (0)	2 (1)	12 (4)	12 (4)
Cough	5 (4)	3 (6)	7 (5)	0 (0)	4 (3)	11 (4)	14 (4)
Injection-site erythema	2 (2)	0 (0)	4 (3)	0 (0)	6 (4)	10 (3)	10 (3)
Nausea	5 (4)	1 (2)	4 (3)	0 (0)	6 (4)	10 (3)	11 (3)
Elevated ALT level	4 (4)	0 (0)	4 (3)	0 (0)	5 (3)	9 (3)	9 (3)
Serious adverse events	7 (6)	0 (0)	3 (2)	0 (0)	4 (3)	7 (2)	7 (2)
Serious infections	4 (4)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
Injection-site reactions‡	3 (3)	0 (0)	4 (3)	0 (0)	6 (4)	10 (3)	10 (3)
Markedly abnormal ALT level§	4 (4)	0 (0)	3 (2)	0 (0)	0 (0)	3 (1)	3 (1)
Markedly abnormal AST level§	3 (3)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (<1)	2 (<1)
Markedly abnormal total bilirubin level§	2 (2)	1 (2)	4 (3)	0 (0)	2 (1)	6 (2)	7 (2)
Antibodies to golimumab¶	—	0/51 (0)	5/114 (4)	1/28 (4)	7/143 (5)	13/285 (5)	13/336 (4)

* Except where indicated otherwise, values are the number (%) of patients.

† Absolute number (%) of patients with ≥1 adverse events reported in at least 3% of the patients in any treatment group. The preferred World Health Organization Adverse Reactions Terminology terms are sorted by decreasing frequency in the “all golimumab” group.

‡ Injection-site reactions were defined as any adverse reaction at the site of a subcutaneous injection of placebo or golimumab.

§ Any markedly abnormal postbaseline value through week 24. Criteria for abnormal alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels were an increase of at least 100% and a value in excess of 150 IU/liter; criteria for an abnormal total bilirubin level were an increase of at least 100% and a value in excess of 1.5 mg/dL.

¶ Among patients with appropriate samples.

Figura 1. Resultados de segurança até a semana 24.

Seguem as principais limitações desse estudo: *i)* inclusão de pacientes sem ter sido feita menção quanto à falha ao uso de DMARDs, além de aproximadamente 30% dos pacientes incluídos nunca terem usado DMARD; *ii)* apesar de ter sido realizada avaliação da função física utilizando o questionário HAQ, os resultados referentes à semana 14 não foram apresentados; *iii)* na semana 16 os pacientes que não atingiram 10% de melhora nas articulações doloridas e inchadas, passaram por um escalonamento de dose, de modo que os resultados obtidos a partir daí não são confiáveis pela contaminação do grupo placebo; *iv)* os pacientes selecionados foram divididos em três grupos, placebo, golimumabe 50 mg e golimumabe 100 mg. Entretanto, a administração da dose de 100 mg não foi relacionado ao peso conforme orientação do próprio fabricante, a qual deveria estar restrita aos pacientes com mais de 100 Kg e que não atingiram resposta adequada após três a quatro doses. Assim foi administrada a dose de 100 mg em qualquer pacientes sem considerar seu peso, visto que, isso feito, houve uma exposição a um risco aumentando de efeitos adversos.

II. ***Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: Results from a randomized, placebo-controlled trial (Deodhar, Braun et al., 2010)***

O estudo GO-RAISE foi um estudo multicêntrico, randomizado, controlado por placebo para avaliar a eficácia e segurança do golimumabe em espondilite anquilosante publicado em 2008. Pacientes com espondilite anquilosante foram randomizados para receber placebo, golimumabe 50 mg ou golimumabe 100mg a cada 4 semanas. Em 2010 o mesmo grupo avaliou e publicou o resultado do uso de golimumabe em distúrbios de sono nos pacientes supracitados. No início do estudo e nas semanas 14 e 24 foi aplicado o questionário JSEQ (*Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire*). O questionário foi usado para avaliar o mês anterior à sua aplicação quanto aos seguintes problemas: dificuldade em adormecer, acordar várias vezes à noite, dificuldade em se manter dormindo, sentir-se cansado ao acordar. Para cada problema elencado é dada uma pontuação de acordo com a frequência de ocorrência, e o escore varia de 0 a 20. A pontuação mais elevada indica maior distúrbio no sono. No período basal, a pontuação média do JSEQ foi de 9.9 ± 4.7 e $10,3 \pm 4.4$ no grupo placebo e golimumabe 50 mg, respectivamente. Como resultado, foi apontado que os pacientes que receberam golimumabe apresentaram menos distúrbios de sono na semana 14 e na semana 24. Considerações: Apesar do resultado encontrado, o desfecho distúrbio de sono não é considerado desfecho importante para análise em questão.

III. *Golimumab significantly improves productivity in patients with active ankylosing spondylitis: results from the Phase 3 GO-RAISE study (2008).*

Trata-se de um pôster apresentado em 2008 no Congresso Europeu Anual de Reumatologia. Por não ter sido apresentado os dados completos, os resultados obtidos não serão avaliados.

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar a melhor evidência científica disponível sobre o tema. Para isso, foi considerada a estratégia de busca descrita no quadro 5, tendo como principal critério de inclusão os tipos de estudos considerados como melhor evidência para avaliar a eficácia de uma tecnologia para tratamento, isto é, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR). Não serão analisados os estudos de extensão do GO-REVEAL 2009, pois se tratam de avaliações realizadas posteriormente ao cruzamento entre os braços do estudo.

Base	Termos	Encontrados	Selecionados	Utilizados
<i>The Cochrane Library</i> (via Bireme) ⁱⁱⁱ	golimumab (RS e ECR)	36	2	0
<i>Medline</i> (via <i>Pubmed</i>) ^{iv}	(Therapy/Broad[filter]) AND (golimumab) Filtros ativados: Humans; Meta-Analysis; Systematic Reviews; Randomized Controlled Trial; Clinical Trial, Phase III.	64	4	1
<i>Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD) ^v	Golimumab	19	6	0

RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado.

Quadro 5. Estratégia de busca utilizada na pesquisa por evidências científicas.

ⁱⁱⁱ*The Cochrane Library* (via Bireme). Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=pt>>. Acessado em: 08/10/2012.

^{iv}*Medline* (via *Pubmed*). Disponível em: <www.pubmed.gov>. Acessado em: 08/10/2012.

^v*Center for Reviews and Dissemination* (CRD). Disponível em <www.york.ac.uk/inst/crd>. Acessado em: 08/10/2012.

A busca realizada no Medline obteve como resultado 64 referências. Foram excluídos inicialmente 60 artigos, a partir da leitura do título e/ou do resumo, pois abordavam outras espondiloartrites (artrite reumatoide, espondilite anquilosante), outras doenças (hepatite, asma), estudos farmacocinéticos revisões não sistemáticas, efeitos adversos. A partir dessas exclusões, foram selecionadas 4 referências: 1 estudo já apresentado pelo demandante, 1 revisão sistemática, 1 consenso e 1 revisão do CRD. Foi selecionada para avaliação apenas a meta-análise (Ash, Gaujoux-Viala *et al.*, 2012).

A busca realizada na Cochrane Library obteve como resultado 5 revisões sistemáticas completas, 4 protocolos de revisão sistemática e 27 ensaios clínicos registrados na base CENTRAL. Foram excluídas 34 referências devido ao tipo de estudo e indicação (asma, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, estudo farmacocinético). Inicialmente foram selecionadas 2 referências, entretanto 1 estudo já havia sido apresentado pelo demandante e 1 ECR de extensão ao GO-REVEAL. Nenhuma referência foi selecionada.

A busca realizada no CRD retornou 19 referências, tendo sido excluídas 13 pelo tipo de estudo e pela indicação. Foram excluídas 2 revisões sistemáticas por abordarem apenas efeitos adversos e risco de uso dos anti-TNF, 2 por se tratarem de avaliação de tecnologia, 1 resumo e 1 resumo de protocolo. Nenhuma referência foi selecionada ao final.

I. ***A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis (Ash, Gaujoux-Viala et al., 2012)***

O objetivo dessa meta-análise foi revisar as evidências disponíveis de eficácia e segurança dos AINEs, DMARDs, corticosteroides locais e sistêmicos e agentes biológicos para as manifestações clínicas diferentes de artrite psoriática de modo a gerar informações para o desenvolvimento de recomendações de tratamento pela EULAR (*European League Against Rheumatism*). Foi realizada uma revisão sistemática da literatura disponível nas bases de dados eletrônicas (MEDLINE, EMBASE e COCHRANE; 1962 a janeiro de 2010) por dois grupos formados dentro da EULAR, compreendendo 37 pessoas (reumatologistas, dermatologistas, epidemiologistas e pacientes). Um grupo ficou responsável por avaliar a literatura relacionada aos AINEs e aos DMARDs, e o outro por avaliar a literatura referente aos corticosteroides e agentes biológicos.

Para os agentes biológicos, foram incluídos na meta-análise apenas os estudos clínicos duplo-cego randomizados. Foram identificados 1974 artigos, tendo sido incluídos 132 artigos e

33 resumos na revisão final. Desses, 11 estudos clínicos duplo-cego randomizados com adalimumabe, alefacepte, efalizumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe e ustekinumabe foram incluídos na meta-análise. Os medicamentos adalimumabe, alefacepte, etanercepte, golimumabe e infliximabe apresentaram eficácia nas semanas 12-16 em relação ao PsARC, ACR20, ACR50, ACR70 e no PASI. Para os biológicos adalimumabe, etanercepte, e infliximabe foram avaliados 2, 2 e 3 estudos, respectivamente, enquanto para o golimumabe foi incluído apenas 1, o Go-REVEAL.

Apesar de o golimumabe ter sido incluído e comparado com os demais biológicos, os condutores da revisão optaram por agrupar os dois grupos com dosagem diferentes, 50 mg e 100 mg, no grupo tratamento. Assim, os resultados apresentados não serão considerados na presente análise, visto que não há como isolar os resultados do grupo tratado com golimumabe 50 mg.

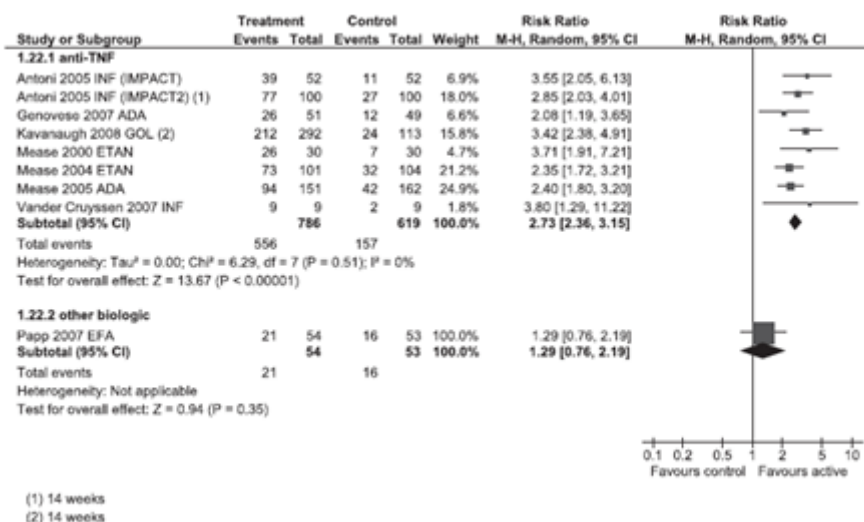


Figura 2. Risco relativo para resposta PsARC nas semanas 12-14 comparando o uso do agentes biológicos com placebo em pacientes com artrite psoriásica.

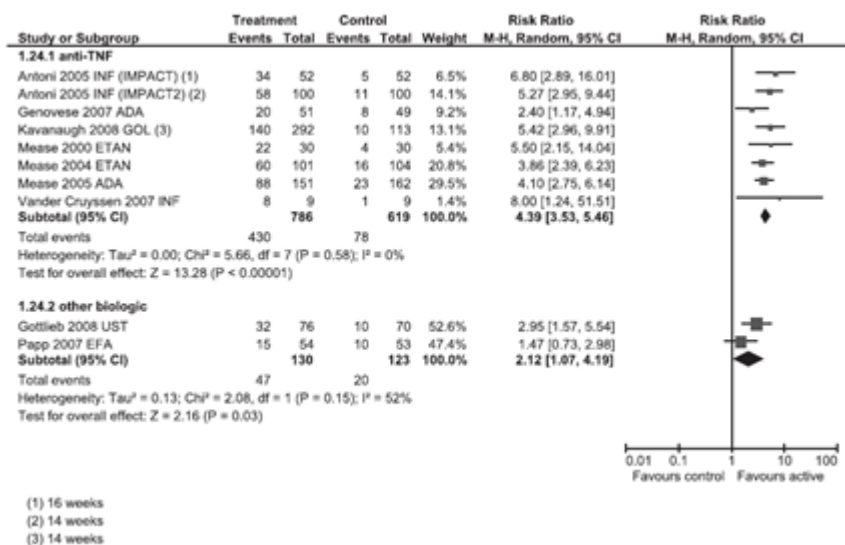


Figura 3. Risco relativo para resposta ACR20 nas semanas 14-16 comparando o uso dos agentes biológicos com placebo em pacientes com artrite psoriásica.

5. ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO

O demandante realizou uma análise de custo-minimização com a justificativa de que, como não há estudos de comparação direta entre os medicamentos anti-TNF para o tratamento de artrite psoriásica, os referidos medicamentos teriam eficácia similar comprovada com base em resultados de uma metanálise (Mcleod, Bagust *et al.*, 2007). Entretanto essa metanálise avaliou o uso dos medicamentos anti-TNF adalimumabe, etanercepte e infliximabe para o tratamento de espondilite anquilosante, e não AP, além de não ter incluído o golimumabe.

Para realizar o cálculo do custo de cada tratamento de artrite psoriásica, foi considerado um paciente com peso de 70 kg. O demandante informa que há um aumento de custo para os tratamentos com etanercepte e adalimumabe por conta da necessidade de se realizar indução no primeiro ano, entretanto, de acordo com a bula do adalimumabe, só seria necessária a indução utilizando dose inicial de 80 mg no caso de psoríase, e não artrite psoriásica. Os preços do adalimumabe e infliximabe estão de acordo com a última aquisição centralizada realizada pelo MS, conforme consta no Banco de Preços em Saúde (BPS), entretanto do etanercepte o preço encontrado foi de R\$ 308,00. Para obter o valor de

tratamento por ano, foi utilizado como referência 48 semanas no ano para o adalimumabe, infliximabe e golimumabe, e apenas para o etanercepte 52 semanas.

Pela análise realizada pelo demandante baseada unicamente no custo de aquisição dos medicamentos, o tratamento de artrite psoriásica com adalimumabe, etanercepte e infliximabe sairia 16%, 44% e 8% mais oneroso do que o tratamento com golimumabe considerando todos os tributos inclusos, e 65%, 106% e 54% mais caro em relação ao golimumabe sem os tributos incluídos, considerando o ano 1, no qual o custo de infliximabe é maior por conta das doses de indução (Tabela 1).

Medicamento	Preço	Qtde doses	Custo anual (ano 1)	Diferença vs Gol.	Diferença vs Gol.
Adalimumabe 50 mg	1.217,13	24	29.211,12	16%	65%
Etanercepte 25 mg	350,00	104	36.400,00	44%	106%
Infliximabe 100 mg	1.136,70	24	27.280,80	8%	54%
Golimumabe 50 mg (sem tributos)	1.475,28	12	17.703,36		0
Golimumabe 50 mg (com tributos)	2.107,54	12	25.290,48	0	

Tabela 1. Custo de tratamento anual apresentado pelo demandante para artrite psoriásica com golimumabe, adalimumabe, infliximabe, e etanercepte.

Limitações do estudo de custo-minimização

- ✓ Foi realizado um estudo de custo-minimização com base no resultados de uma metanálise que não contemplou a doença artrite psoriásica e nem golimumabe. A realização de estudo custo-minimização se justifica apenas quando há evidência clínica de que uma intervenção e suas alternativas têm a mesma eficácia, e nesse caso a evidência apresentada não comprova isso.
- ✓ Para o cálculo do custo-minimização foi considerado o valor do etanercepte R\$ 350,00 e a quantidade de doses anuais referente à 52 semanas no ano.

6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O demandante realizou uma análise de impacto orçamentário para a incorporação do golimumabe no tratamento de pacientes com artrite psoriásica, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, num horizonte de tempo de cinco anos. Para estimar o recurso a ser gasto

com essa incorporação, foram utilizados os preços dos anti-TNF disponíveis no SUS conforme tabela 1. Em conferência dos preços apresentados, destaca-se que, o menor valor de compra do etanercepte pelo Ministério da Saúde, conforme Banco de Preços em Saúde, foi de R\$ 308,00. Os preços do adalimumabe e infliximabe estão corretos (Tabelas 2).

Medicamento	Preço	Qtde doses	Custo anual (ano 1)
Adalimumabe 50 mg	1.217,13	24	29.211,12
Etanercepte 25 mg	350,00	104	36.400,00
Infliximabe 100 mg	1.136,70	24	27.280,80
Golimumabe 50 mg (sem tributos)	1.475,28	12	17.703,36
Golimumabe 50 mg (com tributos)	2.107,54	12	25.290,48

Tabela 2. Custo de tratamento anual apresentado pelo demandante para artrite psoriásica com golimumabe, adalimumabe, infliximabe, e etanercepte.

Para estimar o número de pacientes em tratamento de AP foi considerado o número de Autorizações de Procedimento de Alta Complexidade (APACs) dispensadas entre março de 2011 e fevereiro de 2012 para os três biológicos supracitados para o tratamento de artrite psoriásica. Assim, o número estimado foi de 3.213 pacientes. O impacto orçamentário foi realizado considerando que o golimumabe seria utilizado em 30% dos pacientes em uso de etanercepte e adalimumabe (30% de 2.769 = 830), enquanto o infliximabe continuaria sendo administrado à mesma quantidade de pacientes. Entretanto, para o cálculo do cenário atual o demandante considerou 3.340 pacientes, e o cálculo pós-incorporação, 3.213, sendo que 704 pacientes migrariam para o golimumabe e não 830 pacientes. O preço do golimumabe foi considerado sem tributos (tabela 3).

CENÁRIO ATUAL			
Medicamento	Número pacientes	Ano 1	Custo em 5 anos
Adalimumabe	1537	32.823.300,00	164.116.500,00
Etanercepte	1232	29.518.092,00	147.590.460,00
Infliximabe	571	13.750.251,00	68.751.255,00
TOTAL	3340	76.091.643,00	380.458.215,00
CENÁRIO 2 (Golimumabe com 30% pacientes ADA e ETA)			
Medicamento	Número pacientes	Ano 1	Custo em 5 anos
Adalimumabe	1076	22.976.310,00	114.881.550,00
Etanercepte	862	20.662.664,00	103.313.320,00
Infliximabe	571	13.750.251,00	68.751.255,00
Golimumabe	704	12.457.844,19	62.289.220,95
TOTAL	3213	69.847.069,19	349.235.345,95
ECONOMIA		6.244.573,81	31.222.869,05

Tabela 3. Impacto orçamentário calculado pelo demandante para incorporação do golimumabe considerando 30% dos pacientes em uso de etanercepte e adalimumabe.

Em um horizonte de 5 anos haveria economia de R\$ 31,2 milhões com a incorporação do golimumabe no SUS considerando sua utilização em 30% dos pacientes em tratamento com adalimumabe e etanercepte.

Limitações do estudo de impacto orçamentário

- ✓ O número de pacientes para o golimumabe seria 30% (830) dos pacientes em uso de etanercepte e adalimumabe, mas foi utilizado 704; o valor do etanercepte foi R\$ 350,00 e não R\$ 308,00; quantidade de doses do etanercepte para 104 semanas e não 96; os 5 anos de tratamento com infliximabe foram considerados com mesmo custo ao ano de indução (ano mais oneroso por conta das doses extras);
- ✓ Não foi considerado o aumento dos casos em cada ano;
- ✓ Não foram consideradas as proporções diferentes de divisão de mercado para cada ano.

7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

O demandante encaminhou proposta de incorporação do medicamento golimumabe no SUS para uso isolado ou em combinação com metrotexato para o tratamento de artrite psoriásica ativa em pacientes adultos, quando a resposta prévia a DMARDs fosse inadequada. A evidência de eficácia desse medicamento para tratamento de artrite psoriásica está embasada em apenas um estudo clínico, o GO-REVEAL.

GO-REVEAL é o estudo pivotal patrocinado pela empresa e que embasou o registro do medicamento em vários países e também no Brasil. Teve como objetivo comprovar eficácia e segurança do produto na comparação contra placebo e ao mesmo tempo estudar a melhor de duas apresentações diferentes, 50 mg e 100 mg, tendo sido evidenciado que a melhor relação benefício risco se deu com a apresentação de 50 mg, aquela indicada em bula, no Brasil. O GO-REVEAL teve duração de 24 semanas, entretanto, o desenho do estudo incluiu escalonamento de doses na semana 16, o que prejudicou a análise dos resultados a partir então, quando se perdeu o poder estatístico do braço comparador.

O principal questionamento, no entanto, em relação à utilização do estudo GO-REVEAL como base para a presente solicitação, diz respeito à população do estudo que incluiu pacientes com artrite psoriásica ativa, não necessariamente falhados previamente a DMARDs, o que impossibilitou a obtenção de informações sobre a magnitude da eficácia no grupo dos falhados, justamente aqueles que são o objeto desta solicitação. Finalmente não foi apresentada nenhuma evidência de comparação direta ou indireta que demonstrasse que o golimumabe teria eficácia similar aos anti-TNF disponíveis no SUS - adalimumabe, etanercepte e infliximabe - para esta condição clínica. A única metanálise apresentada pelo demandante que serviu de base para o estudo de custo minimização, abordou outra doença, a espondilite anquilosante e não incluiu o golimumabe.

Assim, frente à fragilidade das evidências de eficácia e segurança apresentadas e à inadequação das mesmas em comprovar o efeito do golimumabe em pacientes com artrite psoriásica ativa que falharam em tratamentos prévios com DMARD, entende-se que a extrapolação dos resultados do estudo GO-REVEAL para os pacientes supracitados agrega alto grau de incerteza, indo além das condições testadas.

Pelo exposto, o plenário da CONITEC, em sua 10ª reunião ordinária, **não recomendou** a incorporação do golimumabe no SUS para o tratamento de artrite psoriásica.

8. CONSULTA PÚBLICA

Foram enviadas 7 contribuições à consulta pública do medicamento golimumabe, todas da empresa fabricante. Seguem contribuições com as respectivas análises na tabela 4.

RELATÓRIO	CONTRIBUIÇÕES	JUSTIFICATIVAS
Incorporação em outros países: O golimumabe foi incorporado no sistema público de saúde para tratamento de artrite psoriásica na Austrália, Inglaterra e Canadá, enquanto a Escócia não aprovou sua incorporação.	O golimumabe foi incorporado no sistema público de saúde para tratamento de artrite psoriásica na Austrália, Inglaterra, Canadá e Escócia (em 9 de julho de 2012).	Ok, informação confirmada.
Inclusão de pacientes sem ter sido feita menção quanto à falha ao uso de DMARDs, além de aproximadamente 30% dos pacientes incluídos nunca terem usado DMARD.	De acordo com a publicação do estudo GO-REVEAL, 30% dos pacientes não apresentavam falha a metotrexato, o que não significa que não tinham falha prévia a outros DMARDs (sulfassalazina, hidroxicloroquina, etc).	Essa explicação não fica clara no estudo.
Apesar de ter sido realizada avaliação da função física utilizando o questionário HAQ, os resultados referentes à semana 14 não foram apresentados.	Os resultados na escala HAQ na semana 14 não estão publicados nos estudo de Kavanaugh et al. A melhora no HAQ na semana 14 com relação ao basal está descrita na publicação de Cumminns et al.	Referência não apresentada pelo demandante.
Na semana 16 os pacientes que não atingiram 10% de melhora nas articulações doloridas e inchadas passaram por um escalonamento de dose, de modo que os resultados obtidos a partir daí não são confiáveis pela contaminação do grupo placebo (crossover)	Não existiu <i>crossover</i> no estudo GO-REVEAL mas sim um escalonamento de dose, como determinado no protocolo do estudo clinico, somente para pacientes não respondedores na semana 16. No caso de pacientes com placebo, somente os não respondedores migraram para SIMPONI 50 mg ao mês o que não impacta os resultados do grupo placebo.	O termo <i>crossover</i> será mudado. Entretanto, isso não altera a decisão de considerar os resultados até a semana 14.
Preço do etanercepte estava errado.	O preço considerado na análise do demandante para ENBREL estava vigente até Dezembro de 2011, e foi considerado equivocadamente na análise. Considerando o valor de R\$ 308 por ampola de Enbrel 25 mg, o custo de tratamento anual de SIMPONI permanece menor, mesmo em 48 semanas.	Realmente o preço do tratamento com golimumabe continua inferior e não há contradição sobre isso no relatório.

<p>Os pacientes selecionados foram divididos em três grupos, placebo, gol. 50 mg e 100 mg. Entretanto, a administração da dose de 100 mg não foi relacionado ao peso conforme orientação do próprio fabricante, a qual deveria estar restrita aos pacientes com mais de 100 Kg e que não atingiram resposta adequada após três a quatro doses.</p>	<p>A bula aprovada no Brasil define a dose de SIMPONI em 50 mg ao mês, e não prevê o aumento de dose para 100 mg.</p>	<p>Esse questionamento não tem impacto na decisão final.</p>
<p>Foi realizado um estudo de custo-minimização com base no resultados de uma metanálise que não contemplou a doença artrite psoriásica e nem golimumabe. A realização de estudo de custo-minimização se justifica apenas quando há evidência de que uma intervenção e suas alternativas têm a mesma eficácia, e nesse caso a evidência apresentada não comprova isso.</p>	<p>Um estudo de Cummins et al compara a eficácia dos medicamentos anti-TNF no tratamento da AP através de uma comparação indireta. Os autores demonstram que considerando os principais desfechos (PsARC, HAQ e PASI) os intervalos de confiança se sobrepõem para adalimumabe, etanercepte e golimumabe. Desta forma, não se pode afirmar que existem diferenças estatisticamente significantes entre as taxas de resposta para os biológicos no tratamento da AP, justificando a análise de custo-minimização. Os autores demonstram ainda que golimumabe é custo-efetivo comparado a placebo, visto que comparado aos demais anti-TNF não existe diferença estatística entre os desfechos comparados.</p>	<p>Este estudo não foi apresentado no relatório submetido pelo demandante.</p>

Tabela 4. Contribuições provenientes da Consulta Pública.

9. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 3ª reunião extraordinária do plenário do dia 20 de dezembro de 2012 deliberaram, por unanimidade, por não recomendar o medicamento golimumabe para o tratamento da artrite psoriásica. Foi recomendada pelos membros da CONITEC a revisão dos Anti-TNF já incorporados no SUS para artrite psoriásica.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 33/2012.

10. DECISÃO

PORTARIA No- 6, DE 5 DE MARÇO DE 2013

Torna pública a decisão de não incorporar o medicamento Golimumabe para o tratamento da Artrite Psoriásica 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 Fica não incorporado o medicamento Golimumabe para o tratamento da Artrite Psoriásica no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre esse medicamento estará disponível no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 44, de 6 de março de 2013, pág. 44.

11. REFERÊNCIAS

ANTONI, C. et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.*, v. 64, n. 8, p. 1150-7. Epub 2005 Jan 27., Aug 2005.

ANTONI, C. E. et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.*, v. 52, n. 4, p. 1227-36., Apr 2005.

ARUMUGAM, R.; MCHUGH, N. J. Mortality and causes of death in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl.*, v. 89, p. 32-5., Jul 2012.

ASH, Z. et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.*, v. 71, n. 3, p. 319-26. Epub 2011 Jul 28., Mar 2012.

BONFIGLIOLI, R. et al. Frequency of HLA-B27 alleles in Brazilian patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.*, v. 27, n. 6, p. 709-12. Epub 2007 Nov 3., Jun 2008.

CANTINI, F. et al. Psoriatic arthritis: a systematic review. *Int J Rheum Dis.*, v. 13, n. 4, p. 300-17. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01540.x., Oct 2010.

DEODHAR, A. et al. Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. v. 62, n. 9, p. 1266-71., Sep 2010.

GARG, A.; GLADMAN, D. D.; MEASE, P. J. The need to define musculoskeletal inflammation: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. *J Rheumatol.*, v. 39, n. 2, p. 413-4., Feb 2012.

GENOVESE, M. C. et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol.*, v. 34, n. 5, p. 1040-50. Epub 2007 Apr 15., May 2007.

KAVANAUGH, A. et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.*, v. 60, n. 4, p. 976-86., Apr 2009a.

_____. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty - four - week efficacy and safety results of a randomized, placebo - controlled study. *Arthritis and rheumatism*. 60: 976 - 86 p. 2009b.

MCLEOD, C. et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, v. 2007 Aug;11, n. 28, p. 1-158, Aug 2007.

MEASE, P. J. et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*, v. 52, n. 10, p. 3279-89., Oct 2005.

_____. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Acta Orthop Scand Suppl.*, v. 294, p. 1-88., Aug Jul 29 2000.

_____. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum.*, v. 50, n. 7, p. 2264-72., Jul 2004.

MENTER, A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol.*, v. 65, n. 1, p. 137-74. Epub 2011 Feb 8., Jul 2011.

MOLL, J. M.; WRIGHT, V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, v. 3, n. 1, p. 55-78., 1973.

OLIVIERI, I. et al. Pharmacoeconomic issues in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl.*, v. 89, p. 103-5., Jul 2012.

RADTKE, M. A. et al. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, v. 23, n. 6, p. 683-91. Epub 2009 Mar 6., Jun 2009.

RITCHLIN, C. T. et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.*, v. 68, n. 9, p. 1387-94. Epub 2008 Oct 24., Sep 2009.

RODGERS, M. et al. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, v. 2011 Feb;15, n. 10, p. i-xxi, Feb 2011.

RUIZ, D. G.; AZEVEDO, M. N. L. D.; SANTOS, O. L. D. R. Artrite psoriásica: entidade clínica distinta da psoríase?

Psoriatic arthritis: a clinical entity distinct from psoriasis? *Rev. bras. reumatol*, v. 52, n. 4, p. 630-638, 2012/08/ 2012. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042012000400012 >.

SAMPAIO-BARROS, P. D. et al. Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: espondilite anquilosante e artrite psoriásica diagnóstico e tratamento - primeira revisão

First update on the Brazilian Consensus for the diagnosis and treatment of spondyloarthropathies: ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rev. bras. reumatol*, v. 47, n. 4, p. 233-242, 2007/08/ 2007. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042007000400001 >.

TAYLOR, W. et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.*, v. 54, n. 8, p. 2665-73., Aug 2006.

ZOCHLING, J.; SMITH, E. U. Seronegative spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.*, v. 24, n. 6, p. 747-56., Dec 2010.

Bula do medicamento SIMPIONI.

12. ANEXOS

Questionário de Avaliação da Saúde (HAQ)

HAQ – Health Assessment Questionnaire (Questionário de Avaliação de Saúde)

Você é capaz de:	Nível de Dificuldade			
	Sem qualquer	Com alguma	Com muita	Incapaz de fazer
1 - Vestir-se, inclusive amarrar os cadarços dos sapatos e abotoar suas roupas?	0	1	2	3
2 - Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
3 - Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braço?	0	1	2	3
4 - Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
5 - Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
6 - Levantar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
7 - Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
8 - Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
9 - Subir 5 degraus?	0	1	2	3
10 - Lavar e secar seu corpo após o banho?	0	1	2	3
11 - Tomar banho de chuveiro?	0	1	2	3
12 - Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
13 - Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5 kg, que está posicionado pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
14 - Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
15 - Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
16 - Abrir potes ou vidros de conservas, que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
17 - Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
18 - Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
19 - Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
20 - Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e rodo para água?	0	1	2	3

Escores dos componentes:

Componente 1, perguntas 1 e 2: Maior escore =

Componente 2, perguntas 3 e 4: Maior escore =

Componente 3, perguntas 5, 6 e 7: Maior escore =

Componente 4, perguntas 8 e 9: Maior escore =

Componente 5, perguntas 10, 11 e 12: Maior escore =

Componente 6, perguntas 13 e 14: Maior escore =

Componente 7, perguntas 15 e 16: Maior escore =

Componente 8, perguntas 18, 19 e 20: Maior escore =

:

Escore do HAQ = _____

(Média aritmética dos escores dos componentes)

**PASI (Psoriasis Area and Severity Index)–
Índice de Área Afetada pela Psoríase e Severidade**

UNIDADE	Eritema	Infiltração	Descamação	Soma	x área % C	Produto	X Constante	Total
Cabeça	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,1	
Tronco	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,3	
MMSS	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,2	
MMII	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,4	
TOTAL								PASI = 0 a 72

Escala de avaliação de eritema, infiltração e descamação

- 0 = Ausente
- 1 = Leve
- 2 = Moderado
- 3 = Grave
- 4 = Muito grave

Escala de avaliação de área:

- 1- <10%
- 2- >10 e <30%
- 3- >30 e <50%
- 4- >50 e <70%
- 5- >70 e <90%
- 6- >90%

NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) - Índice de Gravidade de Psoríase Ungueal

Table I . Instructions for grading psoriatic nails using NAPSI*

The nail is divided with imaginary horizontal and longitudinal lines into quadrants. Each nail is given a score for nail bed psoriasis (0-4) and nail matrix psoriasis (0-4) depending on the presence of *any* of the features of nail psoriasis in that quadrant.

1. Evaluation 1: Nail matrix. In each quadrant of the nail, nail matrix psoriasis is evaluated by presence of *any* of the nail matrix features (pitting, leukonychia red spots in the lunula, crumbling): 0 for none, 1 if present in 1 quadrant of the nail, 2 if present in 2 quadrants of the nail, 3 if present in 3 quadrants of the nail, and 4 if present in 4 quadrants of the nail.
2. Evaluation 2: Nail bed. Nail bed psoriasis is evaluated by the presence of *any* of the nail bed features (onycholysis, splinter hemorrhages, subungual hyperkeratosis, "oil drop" (salmon patch dyschroma): 0 for none, 1 for 1 quadrant only, 2 for 2 quadrants, 3 for 3 quadrants, and 4 for 4 quadrants.
3. Each nail gets a matrix score and a nail bed score, the total of which is the score for that nail (0-8).
4. Each nail is evaluated, and the sum of all the nails is the total NAPSI score. The sum of the scores from all nails is 0-80; or 0-160 if toenails are included. At any time the matrix or nail bed score can be assessed independently if desired.

If a target nail scale is desired, the same technique can be used to evaluate all 8 parameters (pitting, leukonychia, red spots in lunula, crumbling, oil drop, onycholysis, hyperkeratosis, and splinter hemorrhages) in each quadrant of the nail, giving that 1 nail a score of 0-32.



PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) - Critério de Resposta da Artrite Psoriásica

****PsARC Components in PsA**

Tender Joints (0-78)
Swollen Joints (0-76)
Patient global assessment of disease activity (0-5)
Physician global assessment of disease activity (0-5)

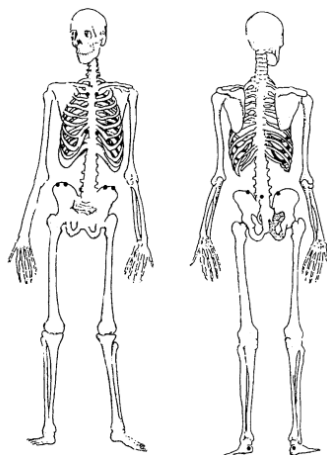
DAS28 (Escore de Atividade de Doença em 28 Articulações)



	ESQUERDO		DIREITO	
	EDEMA	DOR	EDEMA	DOR
Ombro				
Cotovelo				
Punho				
MCF 1				
2				
3				
4				
5				
IFP 1				
2				
3				
4				
5				
Joelho				
Subtotal				
Total	Edema		Dor	

MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score)

Pontos avaliados por esse critério:



Questionário de saúde SF-36 (36 Item Short-Form Survey)

O SF-36 é um instrumento de avaliação de qualidade de vida, multidimensional com 36 itens, englobados em 8 escalas ou componentes: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Apresenta um escore final de 0 a 100, sendo 0 o pior estado geral de saúde e 100 o melhor estado de saúde.