

Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos



# Golimumabe para Espondilite Anquilosante

Março de 2013

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 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.....	2
2.	A TECNOLOGIA.....	6
3.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE .....	8
3.1	EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	8
3.2	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE .....	11
3.3	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	14
4.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	16
5.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC .....	19
6.	CONSULTA PÚBLICA.....	19
7.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	21
8.	DECISÃO.....	22
9.	REFERÊNCIAS .....	23

## 1. A DOENÇA

### 1.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da espondilite anquilosante:

A espondilite anquilosante é uma doença inflamatória crônica que acomete preferencialmente a coluna vertebral, podendo evoluir com rigidez e limitação funcional progressiva do esqueleto axial<sup>1,2</sup>.

Em 2008, foi proposto e globalmente aceito o nome “espondiloartrites”, que enfatiza a natureza axial (“espondilo”) e periférica (“artrite”) de um grupo de doenças reumáticas articulares. O conjunto das espondiloartrites compreende a **espondilite anquilosante**, a artrite psoriásica, a artrite reativa, as espondiloartrites indiferenciadas e as artrites associada às doenças inflamatórias do intestino, em especial a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa<sup>1,2</sup>. Neste parecer, apenas serão abordados aspectos relativos à **espondilite anquilosante**.

Geralmente a espondilite anquilosante se inicia na segunda a quarta décadas da vida, predominando em indivíduos do sexo masculino, sendo cerca de seis vezes mais frequente nos homens do que nas mulheres, que, por sua vez, apresentam melhor prognóstico, ou seja, menor gravidade da doença<sup>1,2</sup>. De forma característica, a EA envolve adultos jovens com pico de incidência entre homens dos 20 aos 30 anos, especialmente aqueles portadores do HLA-B27, que, no Brasil, representam cerca de 60% dos pacientes (PCDT).

Tem predomínio em indivíduos da cor branca e HLA-B27 positivos (AMB). Assim, enquanto 6 a 8% da população branca normal apresenta o referido gene, cerca de 90% dos pacientes espondilíticos brancos são HLA-B27 positivos<sup>1,2</sup>. Como tal gene é mais frequente na raça branca do que na amarela e, por sua vez, do que na raça negra, compreende-se ser a espondilite anquilosante mais frequente na raça branca e menos frequente na raça negra<sup>2</sup>. Nobre<sup>3</sup>, ao estudar espondilíticos brasileiros, encontrou frequência antigênica de 81% do HLA-B27.

A prevalência da espondilite anquilosante, embora não relatada em nosso meio, foi de 0,5% em uma população masculina inglesa investigada por Wright e Moll em 1973<sup>4</sup>.

Apresenta forte agregação familiar, de tal forma que parentes de primeiro grau de pacientes espondilíticos apresentam um risco cerca de 20 vezes maior de vir a manifestá-la, quando comparados com a população geral<sup>5</sup>. Essa predisposição genética está ligada direta ou indiretamente ao gene HLA-B27.

O diagnóstico de certeza da espondilite anquilosante envolve achados clínicos de história ou exame físico, laboratoriais e de métodos de imagem. O diagnóstico clínico precoce baseia-se no reconhecimento da sacroilialgia bilateral, com possível irradiação até os joelhos

(pseudociática), acompanhada de dorsolombalgia com características inflamatórias, ou seja, início insidioso e natureza crônica (duração maior que três meses), acompanhada de rigidez matinal e aliviada com a mobilidade da coluna dorsolombar<sup>1</sup>.

Desta forma, considera-se comprometimento axial o envolvimento das estruturas do esqueleto axial (vértebras, articulações sacroilíacas, pelve), enquanto o comprometimento periférico refere-se ao envolvimento das estruturas do esqueleto apendicular (dedos, calcâneo, joelhos)<sup>6</sup>.

Todos os pacientes portadores de espondilite anquilosante apresentam, na evolução da história natural de sua doença, acometimento do esqueleto axial, sendo característico o envolvimento bilateral e precoce das articulações sacroilíacas (sacroiliite)<sup>1,2</sup>. Os pacientes apresentam limitação da mobilidade lombar. Por outro lado, cerca de 36% de seus portadores apresentam artropatia periférica proximal (quadril e ombros) ou distal no decorrer da sua história natural<sup>7</sup>. A talalgia, quando presente, pode ser secundária a fasciite plantar, a tendinite aquiliana ou mesmo a bursite retrocalcânea. Como manifestações extra-articulares da doença, o paciente pode apresentar dor ocular unilateral, com irregularidade da pupila e hiperemia periciliar, que configuram a uveíte anterior aguda, presente em cerca de 25% dos pacientes portadores de espondilite anquilosante<sup>1,2,7</sup>. O acometimento cardiovascular é raro, podendo fazer-se através de aortite, insuficiência aórtica e defeitos de condução cardíaca. O envolvimento renal primário também é infrequente e na forma de nefropatia por IgA ou amiloidose<sup>1,7</sup>.

A história natural da espondilite anquilosante não tratada apresenta importante variação interindividual de gravidade clínica, sendo a potencial evolução incapacitante da artropatia axial e justaxial (ombros e quadril) encontrada em cerca de 41% dos pacientes<sup>1,7</sup>. Embora seja artropatia de curso crônico, com oscilações temporais entre exacerbações e remissões, os pacientes com pior prognóstico são revelados nos dez primeiros anos de evolução, sendo este pior prognóstico associado ao sexo masculino, ao início juvenil, ou seja, antes dos 16 anos de idade, e à presença precoce de artrite periférica ou uveíte<sup>2</sup>.

Embora cerca de 36% dos espondilíticos apresentem artropatia periférica proximal (ombros e quadril) ou distal, no caso das articulações periféricas distais esta artropatia é usualmente benigna, não causando deformidades ou limitações articulares. Entretanto, a artropatia periférica de ombro e, principalmente, de quadril, apresenta, em regra, pior prognóstico, requerendo frequentemente artroplastias totais<sup>1,2</sup>.

A gravidade da doença pode ser avaliada através da limitação da mobilidade lombar medida pelo teste de Schöber, da limitação da expansibilidade torácica, da intensidade das

alterações radiográficas axiais e justaaaxiais (quadril e ombros), da realização anterior de artroplastia total de quadril ou osteotomia corretiva de coluna vertebral e, por fim, da capacidade funcional física<sup>1,2</sup>.

O escore global de Bath avaliado pelo paciente<sup>8</sup> é uma medida global auto-administrada, que reflete o efeito da espondilite anquilosante em seu bem-estar e, portanto, em sua qualidade de vida. A espondilite anquilosante, portanto, dependendo de sua atividade e gravidade, altera a qualidade de vida do paciente, acarretando diferentes graus de incapacidade física, social, econômica ou psicológica.

Segundo Khan et al.<sup>9</sup>, a mortalidade na espondilite anquilosante é maior do que a esperada para a população geral. Essa maior mortalidade está, segundo Carrette et al.<sup>7</sup>, relacionada à presença de subluxação cervical, insuficiência aórtica e amiloidose.

### **1.2. Tratamento recomendado:**

Atualmente, não existe uma terapia padrão ou eficaz para a AS. Manejo convencional é composto de fisioterapia, anti-inflamatórios não esteróides (AINE) e medicamentos anti-reumáticos modificadores do curso da doença (DMARDs). Nenhum destes agentes tem demonstrado alterar a progressão da doença, mas podem oferecer alívio da dor e dos sintomas<sup>10</sup>. Os anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte e infliximabe têm como alvo a ativação do fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e a subsequente ativação de processos inflamatórios, e, como tal, têm o potencial de oferecer alívio dos sintomas bem como alterar a progressão da doença<sup>10</sup>.

De acordo com o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para tratamento da espondilite anquilosante**, que esteve em consulta pública até 19/06/2012 no site do Ministério<sup>6</sup>, os objetivos do tratamento da EA são aliviar a dor, a rigidez e a fadiga, preservar a postura adequada e a função física e psicossocial.

Um dos focos do tratamento deve ser o controle da atividade da doença. Na avaliação do paciente com EA, a avaliação de atividade da doença pode ser feita pelo escore BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index). Um escore BASDAI maior ou igual a 4 numa escala de 0 a 10 indica doença ativa. Na artrite periférica ou entesite da EA a atividade da doença depende essencialmente da avaliação médica, já que o BASDAI se refere, principalmente, ao envolvimento axial. Novos critérios, como o ASDAS, têm sido validados, contemplando diversos domínios da doença, mas ainda sem adoção rotineira na prática assistencial<sup>6</sup>.

De maneira geral, a resposta ao tratamento ocorre quando há redução de pelo menos 50% ou 2 pontos absolutos no BASDAI num período mínimo de 12 semanas. O tratamento medicamentoso da EA inclui anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), sulfassalazina,



metotrexato, glicocorticoides e agentes bloqueadores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF).

Cerca de 75% dos pacientes com EA irão responder a AINEs, não havendo evidência de superioridade de um agente sobre os demais, recomendando-se o uso contínuo somente para aqueles pacientes persistentemente sintomáticos e ativos<sup>11</sup>.

O uso de anti-TNF deve ser considerado, se houver doença axial ativa e falha terapêutica inicial com AINEs<sup>12</sup>. Em meta-análise<sup>13</sup> sobre a eficácia dos anti-TNFs adalimumabe, etanercepte e infliximabe na EA, 60% dos pacientes recebendo anti-TNFs apresentaram melhora de pelo menos 20% no desfecho composto, incluindo dor, limitação funcional, atividade de doença e inflamação, num período inferior a 24 semanas, não havendo superioridade de nenhum dos agentes sobre os demais. Até o momento, consideram-se esses anti-TNF igualmente eficazes, não havendo recomendação baseada em evidência do uso de um agente antes dos outros.

O tratamento da EA axial no Sistema Único de Saúde deve respeitar o seguinte protocolo<sup>6</sup>:

1) No diagnóstico, se BASDAI abaixo de 4, considerar tratamento medicamentoso sintomático (p. ex., AINE) e implementar medidas não medicamentosas.

2) No diagnóstico, se BASDAI maior ou igual a 4, considerar AINE em dose preconizada.

3) Se houver falha com AINE em dose adequada por 1 mês, substituí-lo por outro AINE.

**4) Se houver falha com 2 AINEs diferentes em doses adequadas por 3 meses no total, considerar anti-TNF.**

5) Se houver hipersensibilidade com anti-TNF, considerar substituição por outro anti-TNF.

6) Se houver falha com anti-TNF em dose adequada por 6 meses, considerar substituição por outro anti-TNF.

O tratamento da artrite periférica ou entesite da EA no Sistema Único de Saúde deve respeitar o seguinte protocolo<sup>6</sup>:

1) Implementar as medidas não medicamentosas.

2) Com artrite ou entesite, considerar sempre infiltração com glicocorticoide ao longo do acompanhamento do paciente.

3) Se artrite ou entesite não-controláveis com infiltração, usar AINE em dose preconizada.

4) Se artrite ou entesite persistentes, incontroláveis com infiltração, com AINE em dose adequada por 1 mês, substituí-lo por outro AINE.

5) Se artrite ou entesite persistentes, não-controláveis com infiltração, com 2 AINEs diferentes em doses adequadas por 3 meses no total, considerar, preferencialmente, sulfassalazina. Metotrexato pode ser considerado na contraindicação de uso de sulfassalazina.

6) Se o uso de AINE estiver contraindicado, considerar, preferencialmente, sulfassalazina. Metotrexato pode ser considerado na contraindicação de uso de sulfassalazina.

7) **Se artrite ou entesite persistentes, não-controláveis com infiltração, com 2 AINEs diferentes em doses adequadas por 3 meses no total, e sulfassalazina (ou metotrexato) em dose adequada por 6 meses, considerar anti-TNF.**

## 2. A TECNOLOGIA

**Tipo:** Medicamento.

**Princípio Ativo:** Golimumabe.

O golimumabe é um anticorpo monoclonal humano IgG1κ produzido por uma linhagem celular de hibridoma murino com tecnologia de DNA recombinante. O golimumabe é um anticorpo monoclonal humano que forma complexos de alta afinidade e estabilidade junto com formas bioativas solúveis e transmembranais do fator de necrose tumoral humano (TNF), que impede a ligação do TNF com seus receptores. Uma expressão elevada de TNF foi associada com doenças inflamatórias crônicas, como artrite reumatoide (AR) e espondiloartrites, como artrite psoriásica (AP) e espondilite anquilosante (EA), e é um importante mediador da inflamação articular e do dano estrutural (característicos dessas doenças)<sup>14</sup>.

Foi demonstrado que a ligação do TNF humano com golimumabe neutraliza a expressão na superfície celular induzida pelo TNF das moléculas de adesão E-selectina, da molécula de adesão celular vascular (VCAM)-1 e da molécula de adesão intercelular (ICAM)-1 por células endoteliais humanas. A secreção induzida por TNF da interleucina (IL)-6, IL-8 e do fator estimulante da colônia de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) por células endoteliais humanas também foi inibida pelo golimumabe<sup>14</sup>.

**Nome comercial:** Simponi®.

**Fabricante:** Janssen-Cilag Farmaceutica SA.

**Indicação aprovada na Anvisa<sup>14</sup>:**

É indicado para: tratamento da artrite reumatoide ativa em pacientes adultos, quando a resposta à terapia com medicamentos modificadores do curso da doença (DMARD), incluindo MTX, for inadequada; tratamento da artrite reumatoide ativa em pacientes adultos

não tratados previamente com MTX; tratamento da artrite psoriásica (AP) ativa em pacientes adultos, quando a resposta à terapia prévia com DMARD for inadequada; **tratamento da espondilite anquilosante (EA) ativa em pacientes adultos quando a resposta à terapia convencional for inadequada.**

**Indicação proposta pelo demandante:** Tratamento da *espondilite anquilosante ativa* em pacientes adultos quando a resposta à terapia convencional for inadequada.

**Posologia e Forma de Administração:**

Golimumabe 50 mg é administrado na forma de uma injeção subcutânea uma vez ao mês, no mesmo dia do mês.

**Preço proposto para incorporação:**

APRESENTAÇÃO	Preço
Solução injetável de 50mg em embalagem com 1 caneta aplicadora SmartJect ou em seringa preenchida.	R\$ 3.371,85*
	R\$ 2.107,54**

\* Preço Fábrica aprovado pela CMED<sup>15</sup> (ICMS 18%). \*\* Preço proposto para incorporação.

**Contraindicações<sup>14</sup>:** Golimumabe é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Além disso, não deve ser utilizado por grávidas ou lactantes sem orientação médica. Não foram conduzidos estudos específicos de golimumabe em pacientes pediátricos, por isso não deve ser utilizado nesses pacientes. Não foi observada nenhuma diferença geral nos eventos adversos, eventos adversos sérios e infecções sérias em pacientes idosos, com 65 anos ou mais, que receberam golimumabe em comparação com pacientes mais jovens.

**Precauções<sup>14</sup>:** Golimumabe não deve ser administrado a pacientes com infecção ativa e clinicamente importante. Deve-se ter precaução quando considerar seu uso em pacientes com infecção crônica ou histórico de infecção recorrente. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar exposição a fatores de risco em potencial para infecção quando apropriado. Os pacientes devem ser avaliados quanto a fatores de risco para tuberculose (incluindo contato próximo com uma pessoa com tuberculose ativa) e testados quanto à tuberculose latente antes do tratamento. O tratamento da tuberculose latente deve ser iniciado antes da terapia com golimumabe.

**Eventos adversos da classe medicamentosa<sup>14</sup>:** Casos de agravamento da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e aparecimento de ICC foram relatados com o uso de bloqueadores de TNF. O uso de agentes bloqueadores de TNF, incluindo golimumabe, foi associado (em casos raros) com novo início ou exacerbação de sintomas clínicos e/ou evidência radiográfica

de distúrbios desmielinizantes do sistema nervoso central, incluindo esclerose múltipla. Foram relatadas pancitopenia, leucopenia, neutropenia e trombocitopenia em pacientes tratados com agentes bloqueadores de TNF incluindo golimumabe.

### 3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

**Demandante:** Janssen-Cilag Farmaceutica SA.

Esta seção resume os resultados de eficácia do único estudo clínico Fase III apresentado pelo demandante (GO-RAISE) e suas extensões.

#### 3.1 Evidência Clínica:

**Estudo GO-RAISE<sup>16</sup>:**

A eficácia e a segurança da utilização de golimumabe no tratamento da espondilite anquilosante foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (GO-RAISE). Participaram 356 pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa (definida por um escore de Índice de Atividade de Espondilite Anquilosante de Bath (BASDAI)  $\geq 4$  e um escore analógico visual (VAS) para dor nas costas total  $\geq 4$ , em uma escala de 0 a 10). Os pacientes recrutados para esse estudo tinham sintomas de doença ativa por pelo menos 3 meses antes da início do estudo, uma **resposta inadequada ou refratariedade à terapia atual ou prévia com antiinflamatórios não esteroidais (AINE) ou medicamentos modificadores do curso da doença (DMARD)**, e não haviam recebido tratamento prévio com anti-TNF.

O medicamento foi administrado via subcutânea em doses de 50 mg ou 100 mg a cada 4 semanas. Os pacientes foram randomizados para receber placebo (n=78), golimumabe 50 mg (n=138) ou golimumabe 100 mg (n=140). **O uso concomitante de metotrexato, sulfassalazina, hidroxicloroquina, corticosteróides e AINEs em doses estáveis foi permitido.** O desfecho primário foi o percentual de pacientes que conseguiram uma melhora de 20% nos critérios de resposta para Avaliação da Espondilite Anquilosante (ASAS20) na semana 14. Os dados de eficácia controlados por placebo foram coletados e analisados até a semana 24<sup>16</sup> e, posteriormente, até a semana 104<sup>17</sup>.

Na semana 16, os pacientes com melhora inferior a 20% em comparação ao *baseline* nos critérios dores nas costas e rigidez matinal entraram num escalonamento de dose. Os pacientes não respondedores do grupo 1 iniciaram tratamento com golimumabe 50 mg em vez

de injeções de placebo, os pacientes não respondedores do grupo 2 tiveram sua dose de golimumabe aumentada de 50 para 100 mg e os pacientes não respondedores do grupo 3 não tiveram ajustes, mesmo se preenchessem os critérios de escape iniciais. Após a análise da semana 24, todos os outros pacientes do grupo 1 que haviam recebido injeções de placebo começaram a receber golimumabe 50 mg, e todos os outros pacientes continuaram a receber golimumabe no esquema de tratamento designado. O medicamento continuou a ser administrado por via subcutânea a cada 4 semanas até a semana 100, sendo a avaliação final do estudo na semana 104 – 2 anos de acompanhamento<sup>17</sup>. As análises foram realizadas por protocolo.

**Resultados:** Comparado com o placebo, o tratamento com golimumabe resultou em melhora significativa nos sinais e sintomas da EA, conforme demonstrado pelos escores ASAS e BASDAI nas semanas 14 e 24. Os pacientes tratados com golimumabe conseguiram uma melhora significativamente maior em todos os componentes de ASAS20 em comparação ao placebo. Foram observadas melhoras nas principais medidas de atividade da doença na primeira avaliação (semana 4) após a administração inicial de golimumabe, mantidas até a semana 24. Um percentual maior de pacientes tratados com golimumabe atingiu um nível baixo de atividade da doença na semana 14 (23%) em comparação com os pacientes tratados com placebo (5%,  $p < 0,001$ ), mantida até a semana 24.

Na semana 14, **21,8%, 59,4 % e 60,0%** dos doentes dos grupos 1, 2 e 3, respectivamente, foram respondedores aos critérios do ASAS20 ( $p < 0,001$ ). Uma melhoria de 40% no critério de ASAS (ASAS40) na semana 24 ocorreu em **15,4%, 43,5% e 54,3%** dos doentes, respectivamente.

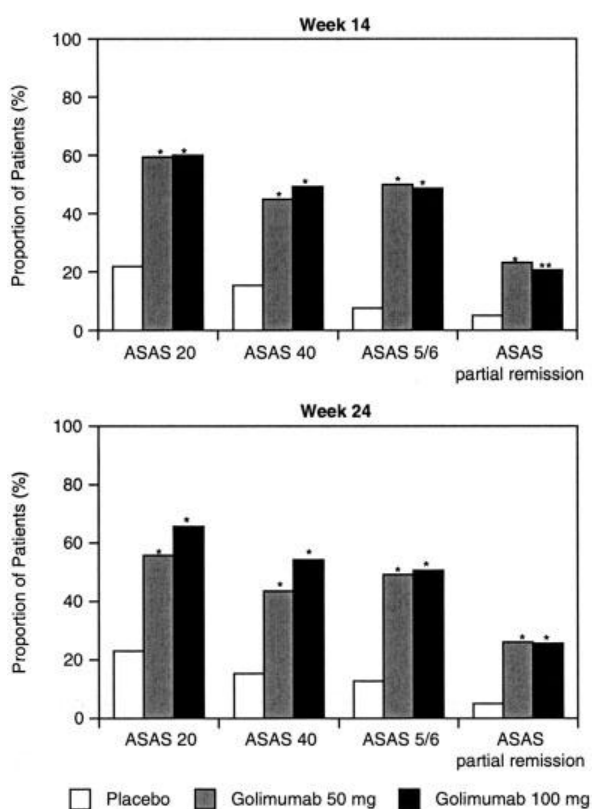
Dos 41 pacientes do grupo placebo que entraram no escalonamento de dose na semana 16 para a dose de 50 mg do golimumabe (52,5% do grupo placebo), 50,0% apresentaram uma resposta ASAS20 na semana 24. Dos 25 pacientes do grupo golimumabe 50 mg que entraram no *cross-over* na semana 16, passando para uma dose de 100 mg, 16,0% apresentaram resposta ao ASAS20 na semana 24.

O tratamento com golimumabe resultou em melhoras significativas na função física, conforme avaliado pelas alterações desde o período inicial no Índice Funcional de Espondilite Anquilosante de Bath (BASFI) nas Semanas 14 e 24. A melhora mediana em BASFI na semana 14 foi de 1,4 no grupo que recebeu golimumabe 50 mg, em comparação com agravamento de 0,1 no grupo placebo ( $p < 0,001$ ). A melhora na função física foi mantida até a semana 24 nos pacientes tratados com golimumabe. A qualidade de vida relacionada à saúde, conforme

escore do componente físico do SF-36, também teve uma melhora significativa nas semanas 14 e 24. Melhoras significativas também foram observadas no sono<sup>18</sup> (segundo medição pelo Questionário de Avaliação do Sono de Jenkins) e produtividade autorrelatada.

A proporção de pacientes que tiveram pelo menos 1 evento adverso grave até à semana 24 foi de 6,5% no grupo placebo, 3,6% no grupo de 50 mg, 6,4% no grupo de 100 mg e 5,4% no grupo combinado de golimumabe. Até a semana 24, 85,6% dos pacientes tratados com golimumabe e 76,6% dos pacientes no grupo placebo tiveram pelo menos 1 evento adverso. Um paciente no grupo de 50 mg teve um infarto do miocárdio. Um paciente no grupo de 100 mg apresentou fadiga grave, depressão e hipertensão. **Uma maior proporção de pacientes nos grupos do golimumabe (46,4% e 48,6% nos grupos de 50 mg e 100 mg, respectivamente) teve pelo menos uma infecção até a semana 24 em comparação com o grupo placebo (36,4%). Três pacientes tiveram infecções graves até a 24ª semana, todos dos grupos do golimumabe.**

**Figura 1. Resultados do estudo GO-RAISE para as semanas 14 e 24.**



### Limitações:

- Este é o único estudo randomizado sobre a utilização do golimumabe para espondilite anquilosante.

- O medicamento é novo, seu registro na ANVISA é datado de 2011.
- Escalonamento de doses: comprometeu a análise de resultados no final do acompanhamento (semana 24), pois 53% dos pacientes do grupo placebo receberam doses de 50 mg de golimumabe e 18% dos pacientes no grupo de 50 mg receberam doses de 100 mg. Por isso, os resultados das comparações na semana 24 (após o escalonamento de doses) devem ser analisados criteriosamente.
- A dose de 100 mg de golimumabe, a menos que o paciente exceda 100 kg de massa corporal, não é licenciada. Os resultados de eficácia clínica observados no grupo de 100 mg são de pouca relevância clínica.
- O estudo de 24 semanas não apresenta análise de eficácia separadamente para os grupos respondedores e não-respondedores (que cruzaram ou não na etapa de escalonamento de doses), não permitindo analisar adequadamente os grupos.

### 3.2 Análise de Custo-efetividade:

Os autores afirmam que, “por falta de estudos de comparação direta entre os medicamentos biológicos anti-TNFa para o tratamento da EA, várias metanálises comparam estes medicamentos no tratamento da EA<sup>10</sup>. **Os resultados demonstram eficácia similar entre os tratamentos biológicos anti-TNFa** (não demonstram diferenças significantes nas respostas estudadas)”.

**Tomando como base estas evidências, assumiu-se que não existem diferenças estatisticamente significantes nas respostas de ASAS20 ou BASDAI entre os anti-TNFa.** Desta forma, a comparação farmacoeconômica apropriada é uma análise de **custo-minimização**. O objetivo desta análise é identificar o medicamento anti-TNF com menor custo de tratamento. **Esta análise considera somente o custo de aquisição dos medicamentos**, desconsiderando custos diretos como custos de infusão ou indiretos como de transporte ou deslocação.

O cálculo de custo de tratamento tem como base a posologia de bula de cada biológico, e o peso médio do paciente com EA de 70 kg. Com base na bula aprovada pela ANVISA, o tratamento de golimumabe é o menos frequente com 12 aplicações/ampolas por ano, seguido por adalimumabe (24 aplicações), infliximabe (24 ampolas) e etanercepte (104 ampolas de 25mg). É importante apontar que **tanto golimumabe como etanercepte não necessitam de dose de indução de tratamento**, e por isto **o custo de tratamento é estável ao longo do tempo. Os demais tratamentos apresentam um custo maior de tratamento no chamado ano de indução, considerado nesta análise.**

A análise de custo-minimização demonstra que golimumabe apresenta o menor custo de tratamento, cerca de **R\$ 25.290,49 por paciente por ano**, incluso os tributos; seguido por infliximabe com um custo de cerca de **R\$ 27.280,80 por paciente no ano de indução** (8% acima). Adalimumabe apresenta o segundo maior custo de tratamento, cerca de **R\$ 29.211,00 por paciente no ano de indução**, 16% acima do custo proposto para golimumabe. Etanercepte apresenta o maior custo de tratamento entre os tratamentos anti-TNF, cerca de **R\$ 36.400,00 por paciente no ano de indução**, 44% acima do custo de tratamento de golimumabe.

Para cálculo de custo de tratamento, consideraram-se os preços dos anti-TNFs já previstos no SUS como negociados pelo Ministério da Saúde e publicado no site [www.comprasnet.gov.br](http://www.comprasnet.gov.br). Uma ampola de 100 mg de infliximabe foi negociada em R\$ 1.136,00 em dezembro de 2011. O preço negociado para adalimumabe foi de R\$ 1.217,30 para uma ampola de 40mg. O preço negociado para etanercepte foi de R\$ 350,00 para uma ampola de 25mg, ou R\$ 700,00 para uma ampola de 50 mg. Todos estes medicamentos encontram-se isento de tributos, tanto ICMS como PIS/Cofins.

Para golimumabe, o preço proposto foi calculado com base no **Preço Fábrica (18% ICMS, lista negativa) aplicando-se o CAP e um desconto comercial para incorporação**. O preço fábrica de golimumabe é de R\$ 3.371,58 por ampola/caneta preenchida de 50mg como publicado pela CMED. O Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) de golimumabe é de R\$ 2.634,43 por ampola/caneta preenchida, aplicando-se o CAP de 21,87%. Conforme a incorporação, a JANSSEN-CILAG se propôs a um desconto de 20% sobre o PMVG, o que resulta num preço de **R\$ 2.107,54 por unidade de golimumabe**.

**Figura 2. Resultados do cálculo de custo anual do tratamento com biológicos, considerando o preço de compra centralizada (para os comparadores) e o preço proposto para incorporação do golimumabe à CONITEC.**

Tratamento	Apresentação		Unidades /apresentação	Preço compra centralizada (R\$)/ unidade	Unidades /ano	Custo anual (R\$)	Diferença vs SIMPONI (%)
<b>Golimumabe</b>	50 mg	Caneta aplicadora	1	R\$ 2.107,54*	12	R\$ 25.290,49	0%
<b>Infliximabe</b>	100 mg	ampola para infusão	1	R\$ 1.136,70**	24	R\$ 27.280,80	8%
<b>Adalimumabe</b>	40 mg	Seringa preenchida	2	R\$ 1.217,13**	24	R\$ 29.211,12	16%
<b>Etanercepte</b>	25 mg	Seringa preenchida	4	R\$ 350,00**	104	R\$ 36.400,00	44%

\* Preço proposto incluso de tributos (18% ICMS e PIS/Cofins)

\*\* Preço de última compra centralizada, como publicado no [comprasnet.gov.br](http://comprasnet.gov.br)



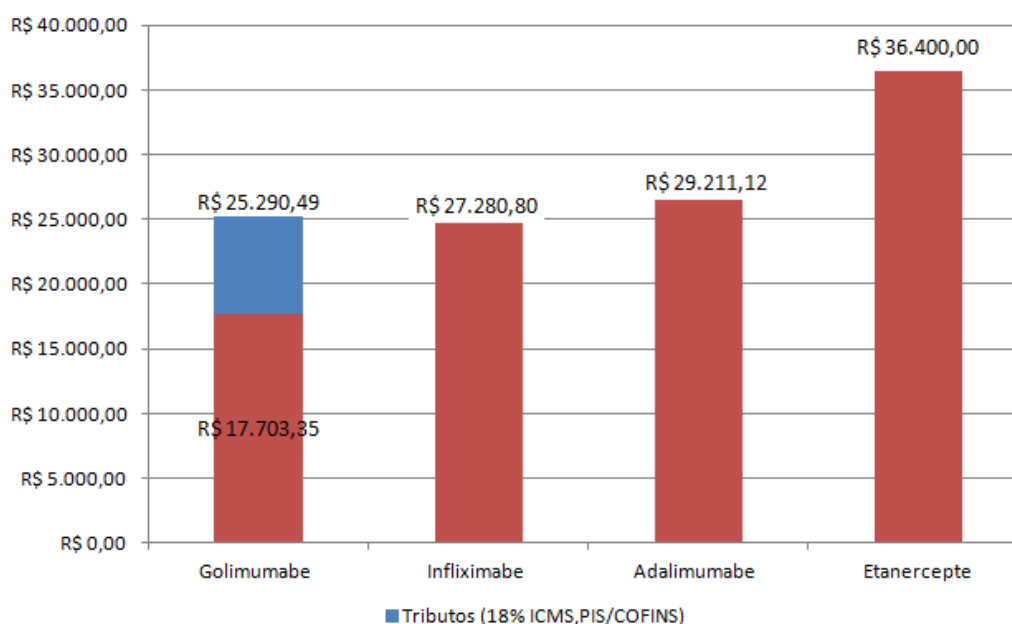
**Figura 3. Custo de tratamento anual com biológicos considerando os preços isentos de tributos.**

Tratamento	Preço por Ampola (isento de tributos)	N. de Ampolas por ano	Custo de tratamento anual	Diferença vs. GOLIMUMABE (%)
<b>Golimumabe</b>	R\$ 1.475,28*	12	R\$ 17.703,35	0%
<b>Infliximabe</b>	R\$ 1.136,70**	24	R\$ 27.280,80	54%
<b>Adalimumabe</b>	R\$ 1.217,13**	24	R\$ 29.211,12	65%
<b>Etanercepte</b>	R\$ 350,00**	104	R\$ 36.400,00	106%

\* Preço proposto de incorporação de SIMPONI®, isento de tributos

\*\*Preço dá última compra centralizada, publicado no [comprasnet.gov.br](http://comprasnet.gov.br)

**Figura 4. Custo anual de tratamento de EA com biológicos no SUS.**



### Limitações do estudo:

- Os autores da análise mencionam que, “*por falta de estudos comparativos entre os medicamentos biológicos anti-TNFα para o tratamento da EA, várias metanálises comparam estes medicamentos no tratamento da EA*”. Porém, a referência apresentada é de apenas 1 revisão sistemática com meta-análise<sup>10</sup> (1 meta-análise para cada medicamento) que avalia os **3 biológicos comparadores, adalimumabe, infliximabe e etanercepte**, versus placebo e realiza comparação indireta entre eles. **Os resultados demonstram eficácia similar entre esses 3 medicamentos biológicos anti-TNF**, mas não inclui nessa comparação o golimumabe. Por isso, considera-se

inadequado que os autores assumam a equivalência entre a eficácia dos 4 medicamentos biológicos baseados nesse estudo.

- Com base nessa falta de evidência de equivalência entre os medicamentos analisados, a análise adequada seria a de custo-efetividade, e não de custo-minimização apenas.
- O número de semanas contidas em 1 ano, para cálculo do nº de ampolas necessárias ao tratamento e custo de tratamento medicamentoso anual, foi diferente entre os medicamentos (menor para o golimumabe).
- Os autores apontam que **tanto golimumabe como etanercepte não necessitam de dose de indução de tratamento**, e por isto **o custo de tratamento é estável ao longo do tempo: só consideraram 1 ano de tratamento**.
- **Os demais tratamentos apresentam um custo maior de tratamento no chamado ano de indução**: os autores consideraram um horizonte temporal de 1 ano, ignorando que, nos anos posteriores de tratamento, os custos dos comparadores seriam menores.

### 3.3 Análise de Impacto Orçamentário:

Como apresentado anteriormente, cerca de 5.495 pacientes receberam tratamento anti-TNF para EA no SUS entre março de 2011 e fevereiro de 2012, com um gasto de R\$ 135 milhões, uma média de **R\$ 24.649,43 por paciente de EA por ano** (baseado no número de APACs dispensadas no DATASUS para o CID de EA (M45)).

Considerando golimumabe como mais uma opção terapêutica subcutânea, assumiu-se a incorporação em 30% dos pacientes que já recebiam terapia SC com adalimumabe e etanercepte. Desta forma, o cenário base inclui golimumabe em 21% (1.164) de todos os pacientes, o que resulta numa **economia de R\$ 11,6 milhões no primeiro ano**.

A incorporação de golimumabe no tratamento anti-TNF da EA apresenta uma **redução de 8,6% no gasto público com anti-TNFs** nos últimos doze meses. Assim o gasto do SUS no primeiro ano de incorporação com tratamentos biológicos anti-TNF na EA é de cerca de R\$ 123 milhões (R\$ 22.532,00 por paciente), assumindo que golimumabe também terá seu preço desonerado de impostos no primeiro ano.

Considerando a economia anual, a incorporação de golimumabe representa um aumento de cerca de 658 novos pacientes com este tratamento por ano, um aumento significativo no acesso ao tratamento anti-TNF no SUS.

Considerando que o número de pacientes em tratamento se mantém estável ao longo de cinco anos, o gasto público com anti-TNFs na EA será de R\$ 619 milhões, acumulando uma

economia de cerca R\$ 58 milhões no mesmo período com a incorporação de golimumabe no cenário base.

Tabela 15. Impacto orçamentário de incorporação de SIMPONI® em 30% dos pacientes recebendo tratamento S.C. no SUS para EA no 1º ano.

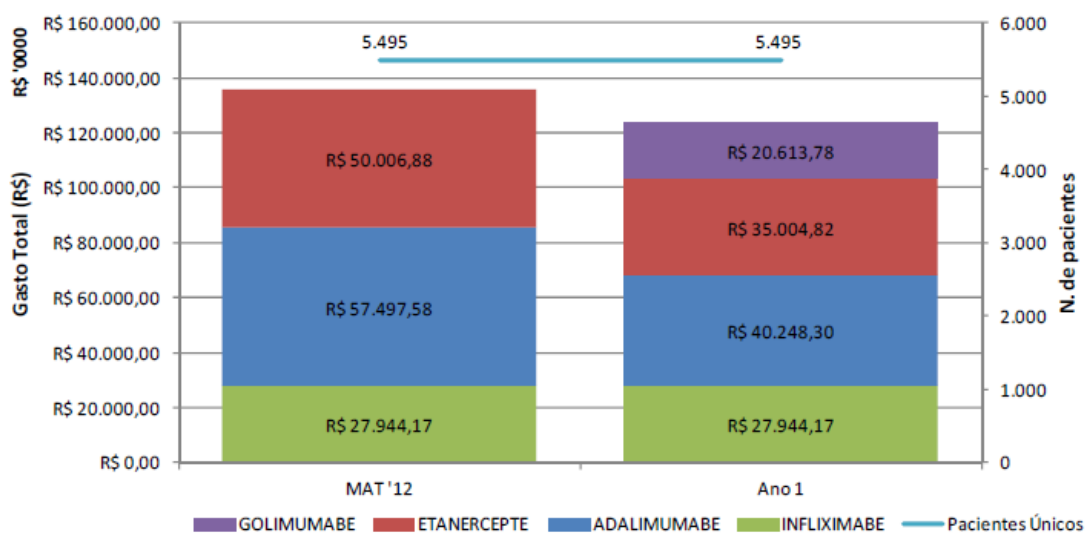
	<u>Cenário Atual</u>	<u>Cenário C/ SIMPONI®</u>	
<b>Gasto total</b>	<b>R\$ 135.448.623,00</b>	<b>R\$ 123.811.062,23</b>	<b>R\$ 11.637.560,77</b>
<b>ADALIMUMABE</b>	R\$ 57.497.575,00	R\$ 40.248.302,50	
<b>ETANERCEPTE</b>	R\$ 50.006.879,00	R\$ 35.004.815,30	
<b>INFLIXIMABE</b>	R\$ 27.944.169,00	R\$ 27.944.169,00	
<b>GOLIMUMABE</b>		R\$ 20.613.775,43	
<b>N. total de pacientes: 5.495</b>			
<b>ADALIMUMABE*</b>	2.574	1.802	
<b>ETANERCEPTE*</b>	1.934	1.354	
<b>INFLIXIMABE**</b>	1.175	1.175	
<b>GOLIMUMABE+</b>		1.164	

\*Redução de 30% do número de pacientes sob tratamento anti-TNF de aplicação subcutânea

\*\* Assumindo que os pacientes que recebem tratamento de aplicação intravenosa se mantêm nesta terapia após incorporação de SIMPONI®

+ Número da pacientes com SIMPONI® é a diferença entre o número total de pacientes e os pacientes que recebem as demais terapias anti-TNF no SUS após a incorporação.

Figura 5. Impacto orçamentário da incorporação de golimumabe após 1 ano de tratamento de 30% dos pacientes com EA no SUS.



**Limitações do estudo:**

- Os autores consideraram como população-alvo o número de pacientes que já utilizam um medicamento biológico (cálculo do número de pacientes de acordo com informações do DATASUS), desconsiderando, portanto, pacientes virgens de tratamento com biológicos.
- Além disso, a análise considerou o número de usuários estável ao longo de 5 anos. Isso configura um erro na análise de impacto orçamentário, já que deveria-se considerar a incidência da doença ao longo dos anos. Sendo esse número crescente, configurando um aumento significativo no impacto orçamentário.
- Os autores consideraram que 30% dos pacientes que já utilizam um biológico (número total de pacientes de acordo com informações do DATASUS) passariam a utilizar o golimumabe, sendo o percentual inalterado ao longo dos 5 anos da análise. Depois, mencionam que o cenário base incluiu golimumabe em 21% dos pacientes (1.164). Qual o percentual que foi utilizado verdadeiramente?
- Considerando que o golimumabe entraria em 30% da parcela do mercado dos biológicos para EA, os autores ignoraram a tradicional utilização de *market share* na análise, que proporciona um cálculo de crescimento mais real da parcela de mercado.

**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 na

Tabela 1, tendo como principal critério de inclusão o tipo de estudo considerado a melhor evidência para avaliar a eficácia de uma tecnologia para tratamento, isto é, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR). Outro critério de inclusão foi estudos que avaliassem a eficácia e/ou segurança do golimumabe no tratamento da espondilite anquilosante.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, estudos sobre outros medicamentos que não o de interesse, estudos que incluam outras indicações do medicamento, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I/II, estudos sem grupo comparador,

relatos ou séries de casos, e estudos escritos em outro idioma que não inglês, português ou espanhol. Não houve restrições com relação à data de publicação.

**Tabela 1. Estratégia de busca utilizada na pesquisa por evidências científicas.**

Base	Termos	Encontrados	Selecionados	Utilizados
<i>The Cochrane Library</i> (via Bireme) <sup>i</sup>	(Ankylosing and spondylitis) and (golimumab) ECR + RS	6	3	0
<i>Medline</i> (via Pubmed) <sup>ii</sup>	("Spondylitis, Ankylosing"[Mesh]) AND "golimumab" [Supplementary Concept]	23	4	0
<i>Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD) <sup>iii</sup>	golimumab	19	2	0

RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado.

Além dos artigos obtidos com a estratégia de busca descrita na

Tabela 1, foram verificados os “artigos relacionados” dos estudos incluídos, por meio da ferramenta *related articles* do Pubmed, assim como as referências dos artigos incluídos, visando localizar estudos relevantes adicionais.

A busca realizada na Cochrane Library obteve como resultado 6 referências (entre revisões sistemáticas e ensaios clínicos): 2 revisões sistemáticas completas e 4 ensaios clínicos registrados na base CENTRAL. Destas, a partir da leitura dos títulos e resumos, foram pré-selecionadas 3: 1 revisão sistemática sobre efeitos adversos de medicamentos biológicos e 2 ensaios clínicos. Foram excluídas 2 referências sobre outras indicações e 1 devido ao tipo de estudo. Após exclusão de 2 referências duplicadas de estudos apresentados pelo demandante, a revisão sistemática sobre efeitos adversos<sup>19</sup> também foi excluída, após leitura do texto completo, por não acrescentar informações relevantes a esse parecer.

A busca realizada no Medline obteve como resultado 23 referências, entre as quais inicialmente foram pré-selecionadas 4: 3 ensaios clínicos e 1 revisão sistemática sobre eventos adversos. Foram excluídas a princípio 16 referências pelo tipo de estudo, 1 pela indicação e 2 estudos com desfechos inadequados. Após leitura do texto completo, foram excluídas 3 duplicidades do demandante (ensaios clínicos) e 1 referência da qual não obtivemos o texto completo, não sendo incluída nenhuma referência.

<sup>i</sup> *The Cochrane Library* (via Bireme). Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=pt>>. Acessado em: 11/09/2012.

<sup>ii</sup> *Medline* (via Pubmed). Disponível em: [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov). Acessado em: 11/09/2012.

<sup>iii</sup> *Center for Reviews and Dissemination* (CRD). Disponível em <[www.york.ac.uk/inst/crd](http://www.york.ac.uk/inst/crd)>. Acessado em: 20/09/2012.

A busca realizada no CRD retornou 19 resultados, sendo selecionadas previamente 2 referências. Foram excluídas 16 por tratarem de outra indicação e 1 pelo tipo de estudo (monitoramento do horizonte tecnológico). Dentre as selecionadas, após leitura do texto completo, 1 foi excluída por duplicidade de busca anterior e 1 por não estar contemplada nos critérios de inclusão deste relatório.

Logo, com base nos critérios de inclusão e exclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório.

## 5. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do golimumabe para tratamento da espondilite anquilosante é baseada em apenas 1 estudo clínico randomizado, com prejuízos metodológicos já apontados neste relatório, com nível de evidência 2B e grau de recomendação B.

Neste sentido, os resultados apresentados pelo estudo GO-REVEAL sugerem que o tratamento da espondilite anquilosante com golimumabe é mais eficaz que o **placebo** nos índices funcionais e de dor considerados para EA.

As análises econômicas apresentadas pelo demandante, cumprindo as exigências do Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011, mostram muitas limitações metodológicas, como já apresentadas nesse relatório. A principal delas foi a realização de uma análise de custo-minimização ao invés de uma análise de custo-efetividade, a qual seria mais adequada para o contexto avaliado.

Dessa forma, considerando todas as limitações metodológicas de eficácia, custo-minimização e impacto orçamentário já apresentadas, os resultados sugerem que golimumabe é mais eficaz que placebo. Pelo exposto, o plenário da CONITEC, em sua 10ª reunião ordinária, **não recomendou** a incorporação do golimumabe no SUS para o tratamento de espondilite anquilosante.

## 6. CONSULTA PÚBLICA

Foram enviadas 11 contribuições à consulta pública do medicamento golimumabe, 10 da empresa fabricante e uma de sociedade médica. Na Tabela 2 é possível observar a análise das principais contribuições da consulta pública.

**Tabela 2. Contribuições da consulta pública do golimumabe.**

RELATÓRIO	CONTRIBUIÇÕES	JUSTIFICATIVAS
Cross-over: comprometeu a análise de resultados no final do acompanhamento (semana 24), pois 53% dos pacientes do grupo placebo receberam doses de 50 mg de golimumabe e 18% dos pacientes no grupo de 50 mg receberam doses de 100 mg. Por isso, os resultados das comparações na semana 24 (após o cross-over) devem ser analisados criteriosamente.	Não existiu cross-over no estudo GO-RAISE, mas sim um escalonamento de dose, somente para pacientes não respondedores na semana 16. No caso de pacientes do grupo placebo, os não respondedores migraram para golimumabe 50mg. Os resultados até a semana 24 não foram comprometidos, pois somente pacientes não respondedores após 16 semanas de tratamento tiveram escalonamento de dose. Além disso já foram	O termo <i>crossover</i> será alterado.

	publicados os resultados de 104 semanas com análise ITT.	
A dose de 100 mg de golimumabe, a menos que o paciente exceda 100 kg de massa corporal, não é licenciada. Os resultados de eficácia clínica observados no grupo de 100 mg são de pouca relevância clínica	A dose de 100 mg de golimumabe, a menos que o paciente exceda 100 kg de massa corporal, não é licenciada. Os resultados de eficácia clínica observados no grupo de 100 mg são de pouca relevância clínica. <b>A bula aprovada no Brasil define a dose de SIMPONI em 50 mg ao mês</b>	A bula aprovada no Brasil não prevê o escalonamento de dose de SIMPONI acima de 50 mg ao mês.
O estudo de 24 sem não apresenta análise de eficácia separadamente para os grupos respondedores e não-respondedores (que cruzaram ou não na etapa de cross over), não permitindo analisar adequadamente os grupos	No estudo GO-RAISE somente 25 pacientes (18,1%) escalonaram da dose de 50 mg para 100 mg. <b>A bula aprovada no Brasil não prevê o escalonamento de dose de SIMPONI acima de 50 mg ao mês.</b>	A bula aprovada no Brasil não prevê o escalonamento de dose de SIMPONI acima de 50 mg ao mês.
A referência apresentada para justificar a análise de custo-minimização é apenas 1 revisão sistemática com meta-análise que avalia os 3 biológicos comparadores, adalimumabe, infliximabe e etanercepte, versus placebo e realiza comparação indireta entre eles. Os resultados demonstram eficácia similar entre esses 3 medicamentos biológicos, mas não inclui o golimumabe nessa comparação. Por isso, considera-se inadequado que os autores assumam a equivalência entre a eficácia dos 4 medicamentos biológicos baseados nesse estudo.	Na falta de uma metanálise publicada, o que prevalece são os níveis de evidência secundários presentes nos <i>guidelines</i> e consensos clínicos do tratamento da EA. Tanto os consensos médicos internacionais como o brasileiro, e as principais agências de avaliação de tecnologias em saúde, consideram a mesma eficácia para todos os anti-TNFs no tratamento da EA. De acordo com o próprio PCDT para a EA, colocado para consulta pública em Julho de 2012, “os anti-TNF (são) igualmente eficazes, não havendo recomendação baseada em evidência do uso de um agente antes dos outros.”	<i>Guidelines</i> e consensos podem não apresentar nível secundário de evidência. Não faziam parte dos critérios de inclusão do relatório. Tais estudos não foram mencionados pelo demandante.
Com base nessa falta de evidência de equivalência entre os medicamentos analisados, a análise adequada seria a de custo-efetividade, e não de custo-minimização apenas.	De acordo com as principais agências internacionais (Austrália, Canadá, Escócia, Inglaterra) de avaliação de tecnologias em saúde, a análise de custo-minimização entre os anti-TNFs é adequada e foi utilizada para a incorporação de golimumabe no tratamento da EA.	O único documento encontrado foi o do NICE → custo-efetividade
O nº de sem contidas em 1 ano, para cálculo do custo de tratamento anual, foi diferente entre os medicamentos (menor para o golimumabe).	Golimumabe é o único tratamento biológico com uma única aplicação mensal, e não a cada 4 semanas. Desta forma golimumabe apresenta 12 aplicações ao ano por paciente, independente do número de semanas consideradas num ano.	Essa observação será considerada no relatório.
Os autores apontam que tanto golimumabe como etanercepte não necessitam de dose de indução de tratamento, e por isto o custo de tratamento é estável ao longo do tempo: só consideraram 1 ano de tratamento. Os demais tratamentos apresentam um custo maior de tratamento no chamado ano de indução: os autores consideraram um horizonte temporal de 1 ano, ignorando que, nos anos posteriores de tratamento,	Mesmo considerando um tempo de análise mais longo, o custo de tratamento com golimumabe se mantém o menor entre os anti-TNFs.	De qualquer forma, a análise foi equivocada.



os custos dos comparadores seriam menores.		
Os autores consideraram como população-alvo o número de pacientes que já utilizam um medicamento biológico (DATASUS), desconsiderando, portanto, pacientes virgens de tratamento com biológicos.	A análise considerou a população-alvo recebendo tratamento biológico no SUS para refletir o gasto real e estimar o impacto orçamentário imediato da incorporação. De qualquer forma a incorporação de golimumabe garante uma redução de custo-médio de tratamento.	Trecho será retirado do relatório.
Além disso, a análise considerou o número de usuários estável ao longo de 5 anos. Isso configura um erro na AIO, já que deveria se considerar a incidência da doença, sendo esse número crescente, configurando um aumento significativo no impacto orçamentário.	De acordo com dados disponíveis de incidência e diagnóstico, não há como prever o crescimento do número de pacientes novos ao longo dos próximos anos. No entanto, considerando um aumento no número de pacientes recebendo tratamento no SUS para EA, a incorporação de golimumabe resultará numa redução no impacto do orçamento do SUS.	Sempre há como calcular ou estimar o crescimento da população-alvo ao longo dos 5 anos de análise. Faz parte da metodologia de impacto orçamentário.
Os autores consideraram que 30% dos pacientes que já utilizam um biológico (número total de pacientes de acordo com informações do DATASUS) passariam a utilizar o golimumabe, sendo o percentual inalterado ao longo dos 5 anos da análise. Depois, mencionam que o cenário base incluiu golimumabe em 21% dos pacientes (1.164). Qual o percentual que foi utilizado verdadeiramente? Considerando que o golimumabe entraria em 30% da parcela do mercado dos biológicos para EA, os autores ignoraram a tradicional utilização de <i>market share</i> na análise, que proporciona um cálculo de crescimento mais real da parcela de mercado.	A análise de impacto orçamentário considerou a utilização de golimumabe em 30% dos pacientes recebendo tratamento subcutâneo para a EA constante ao longo dos 5 anos, o que equivale a 21% ( <i>market share</i> ) de todos os pacientes recebendo tratamento biológico para a EA.	Isso não estava claro no relatório. As considerações serão feitas. Não contribui para mudar a decisão.

## 7. 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 espondilite anquilosante. Foi recomendada pelos membros da CONITEC a revisão dos Anti-TNF já incorporados no SUS para espondilite anquilosante.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 34/2012.

## 8. DECISÃO

PORTARIA No- 5, DE 5 DE MARÇO DE 2013

Torna pública a decisão de não incorporar o medicamento Golimumabe para o tratamento da Espondilite Ancilosante 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 Espondilite Ancilosante 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](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. 43.

## 9. REFERÊNCIAS

- 
- <sup>1</sup> Sociedade Brasileira de Reumatologia. Sampaio-Barros PD, Carvalho MAP, Azevedo VF, Campos WR, Carneiro SCS, Giorgi RDN, Gonçalves CR, Hilário MOE, Keiserman MW, Leite NH, Pereira IA, Vieira WP, Vilela EG, Xavier RM, Ximenes AC. Espondiloartropatias: Espondilite Anquilosante e Artrite Psoriásica. Projeto Diretrizes. Disponível em: [http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto\\_diretrizes/049.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/049.pdf). Acessado em: 25/09/2012.
- <sup>2</sup> Meirelles ES, Kitadai F. Aspectos clínicos e epidemiológicos da espondilite anquilosante. Rev Bras Reumatol 1999;39(1):30-34.
- <sup>3</sup> Nobre MRC: Estudo dos antígenos HLA-A e HLA-B em portadores de espondilite anquilosante, Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1980, 70p apud Meirelles ES, Kitadai F. Aspectos clínicos e epidemiológicos da espondilite anquilosante. Rev Bras Reumatol 1999;39(1):30-34.
- <sup>4</sup> Wright V, Moll JMH: Ankylosing spondylitis. Br J Hosp Med 9: 331, 1973 apud Meirelles ES, Kitadai F. Aspectos clínicos e epidemiológicos da espondilite anquilosante. Rev Bras Reumatol 1999;39(1):30-34.
- <sup>5</sup> Emery AEH, Lawrence JS: Genetics of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 20: 215, 1961 apud Meirelles ES, Kitadai F. Aspectos clínicos e epidemiológicos da espondilite anquilosante. Rev Bras Reumatol 1999;39(1):30-34.
- <sup>6</sup> Ministério da Saúde. Disponível em: [http://200.214.130.94/consultapublica/index.php?modulo=display&sub=dsp\\_consulta](http://200.214.130.94/consultapublica/index.php?modulo=display&sub=dsp_consulta). Acessado em: 25/10/2012.
- <sup>7</sup> Currence S, Graham D, Little H, Rubinstein J, Rosen P: The natural disease course of ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 26: 186-190, 1983 apud Meirelles ES, Kitadai F. Aspectos clínicos e epidemiológicos da espondilite anquilosante. Rev Bras Reumatol 1999;39(1):30-34.
- <sup>8</sup> Jones SD, Steiner H, Garrett SL, Calin A: The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). Br J Rheumatol 35: 66-71, 1996 apud Meirelles ES, Kitadai F. Aspectos clínicos e epidemiológicos da espondilite anquilosante. Rev Bras Reumatol 1999;39(1):30-34.
- <sup>9</sup> Khan MA, Khan MB, Kushner I: Evidence of decreased survival in ankylosing spondylitis by life-table analysis. Arthritis Rheum 22: 365-369, 1979 apud Meirelles ES, Kitadai F. Aspectos clínicos e epidemiológicos da espondilite anquilosante. Rev Bras Reumatol 1999;39(1):30-34.
- <sup>10</sup> McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y et al.. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and evaluation. Health Technology Assessment. 2007;11(28):1-6.
- <sup>11</sup> Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2011 Jun;70(6):896-904 apud Ministério da Saúde. Disponível em: [http://200.214.130.94/consultapublica/index.php?modulo=display&sub=dsp\\_consulta](http://200.214.130.94/consultapublica/index.php?modulo=display&sub=dsp_consulta). Acessado em: 25/10/2012.
- <sup>12</sup> van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewe R, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2011 Jun;70(6):905-8 apud Ministério da Saúde. Disponível em: [http://200.214.130.94/consultapublica/index.php?modulo=display&sub=dsp\\_consulta](http://200.214.130.94/consultapublica/index.php?modulo=display&sub=dsp_consulta). Acessado em: 25/10/2012.
- <sup>13</sup> Montilla Salas J, Munoz Gomariz E, Collantes Estevez E. Meta-analysis of efficacy of anti-TNF alpha therapy in ankylosing spondylitis patients. Reumatologia Clinica. 2007;3(5):204-12 apud Ministério da Saúde. Disponível em: [http://200.214.130.94/consultapublica/index.php?modulo=display&sub=dsp\\_consulta](http://200.214.130.94/consultapublica/index.php?modulo=display&sub=dsp_consulta). Acessado em: 25/10/2012.
- <sup>14</sup> Bula

- 
- <sup>15</sup> Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista de preços de medicamentos - preços fábrica e preço máximo ao consumidor. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/LISTA+CONFORMIDADE\\_2012-07-23.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/LISTA+CONFORMIDADE_2012-07-23.pdf?MOD=AJPERES). Acessado em: 01/09/2012.
- <sup>16</sup> Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, Mack M, Han J, Visvanathan S, Xu Z, Hsu B, Beutler A, Braun J. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov;58(11):3402-12.
- <sup>17</sup> Braun Jürgen et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 week in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. 2012, 12: 661-667.
- <sup>18</sup> Deodhar A, Braun J, Inman RD, Mack M, Parasuraman S, Buchanan J, Hsu B, Gathany T, van der Heijde D. Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 Sep;62(9):1266-71.
- <sup>19</sup> Singh Jasvinder A, Wells George A, Christensen Robin, Tanjong Ghogomu Elizabeth, Maxwell Lara, MacDonald John K, Filippini Graziella, Skoetz Nicole, Francis Damian K, Lopes Luciane C, Guyatt Gordon H, Schmitt Jochen, La Mantia Loredana, Weberschock Tobias, Roos Juliana F, Siebert Hendrik, Hershan Sarah, Cameron Chris, 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 08, Art. No. CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.