

Certolizumabe pegol para o
tratamento de artrite psoriásica em
pacientes adultos com resposta
inadequada a medicamentos
modificadores do curso da doença

Nº 338
Janeiro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2018 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, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



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.



Cabem à Secretaria-Executiva –exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/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.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	A CONDIÇÃO CLÍNICA	4
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA CONDIÇÃO CLÍNICA	4
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	6
3.	A TECNOLOGIA	10
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	12
4.1.	EVIDÊNCIA CLÍNICA	13
4.1.1.	DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	17
4.1.2.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	27
4.2.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	28
4.2.1	Estimativa do custo do tratamento.....	29
4.2.2	Limitações da análise de custo-minimização	32
4.3.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	33
4.3.1.	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA.....	36
4.3.2.	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA	37
4.3.3.	LIMITAÇÕES DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO:	38
5.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	38
6.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	40
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
8.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	42
9.	CONSULTA PÚBLICA	42
10.	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	51
11.	DECISÃO	52
12.	REFERÊNCIAS.....	53
13.	APÊNDICES	57



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Certolizumabe pegol (CIMZIA®)

Indicação: Artrite Psoriásica

Demandante: UCB Biopharma S/A

Contexto: O tratamento medicamentoso da AP inclui anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), glicocorticoides e medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos e biológicos (medicamentos anti-TNF). Os medicamentos biológicos são indicados em caso de falha ao tratamento prévio com os AINEs e MMCD sintéticos (AP periférica) ou AINEs (AP axial), constituindo a última linha de tratamento da doença.

Pergunta: O uso do certolizumabe pegol é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com AP moderada a grave resistente a MMCD sintéticos quando comparado aos medicamentos adalimumabe, infliximabe, etanercepte e golimumabe?

Evidências científicas: Foram incluídas oito publicações, sendo duas revisões sistemáticas e seis relatos do ensaio clínico randomizado RAPID-PsA. O estudo RAPID-PsA demonstrou que certolizumabe pegol (CP) foi melhor do que o placebo para os desfechos de eficácia ACR 20, ACR50 e ACR70, HAQ-DI, PASI75, PsARC e fadiga. Não houve diferenças entre certolizumabe pegol e placebo para a segurança. A revisão sistemática com comparação indireta mostrou que CP foi menos eficaz que etanercepte, infliximabe e golimumabe e demonstrou eficácia semelhante ao adalimumabe para o desfecho ACR 20.

Avaliação econômica: O demandante realizou estudo de custo-minimização, partindo do princípio de que o certolizumabe pegol apresenta eficácia clínica e segurança equivalentes aos comparadores: adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe. Tanto no primeiro ano de tratamento como nos anos subsequentes, o CP terá custo inferior aos medicamentos adalimumabe, infliximabe, etanercepte e golimumabe.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Levando em consideração o custo anual das intervenções e a projeção do número de pacientes por intervenção, a incorporação do CP geraria uma economia acumulada de cerca de 8,8 milhões de reais entre 2018 e 2022.

Experiência Internacional: SMC/Escócia, CADTH/Canadá, NICE/Reino Unido e PBAC/Austrália incluíram o certolizumabe pegol para o tratamento da AP em seus sistemas de saúde.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Alguns medicamentos estão em fase de desenvolvimento clínico para o tratamento da artrite psoriásica (abatacepte, apremilaste, brodalumabe, guselkumabe, ixequizumabe, tofacitinibe e upadacitinibe). Essas novas tecnologias ainda não tiveram seu registro aprovado pela Anvisa para a AP.

Considerações: Não existem estudos que avaliam o CP com outros medicamentos disponíveis pelo SUS por comparação direta. No RAPID-PsA o CP foi melhor do que o placebo considerando os desfechos de eficácia. A RS de comparação indireta relatou que CP foi menos eficaz que etanercepte, infliximabe e golimumabe e demonstrou eficácia semelhante ao adalimumabe para o desfecho ACR 20. Na comparação indireta do demandante são relatadas apenas a probabilidade de atingir a resposta ACR para cada medicamento, sem apresentar as



comparações entre eles. Entretanto, é possível observar que para o certolizumabe pegol resultados para os desfechos ACR 20, 50 e 70 foi menor quando comparado a maioria dos anti-TNF. Certolizumabe pegol possui menor custo, portanto, devido a menor eficácia e menor custo do CP em comparação com outros anti-TNF, uma avaliação de custo-efetividade é recomendada.

Conflito de interesses: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Recomendação preliminar: Com base nas evidências científicas, considerou-se que o certolizumabe pegol tem eficácia inferior em relação aos medicamentos anti-TNF já disponíveis pelo SUS. Assim, a CONITEC em 03/08/2017, recomendou a não incorporação no SUS do Certolizumabe pegol para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa moderada a grave.

Consulta pública: Foram recebidas 10 contribuições técnico-científicas e 15 contribuições de experiência ou opinião, sendo a maioria discordante com a recomendação preliminar da CONITEC. Foram apresentadas novas evidências pelo demandante. Entretanto, não foi possível ter conclusões definitivas sobre a eficácia de CP em comparação com os medicamentos biológicos adalimumabe, etanercepte e infliximabe disponibilizados pelo SUS. Um ensaio clínico randomizado com comparações diretas é importante para minimizar as incertezas das evidências apresentadas. A CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.

Recomendação final: Os membros da CONITEC em 07/12/2017, deliberaram por recomendar a não incorporação do certolizumabe para o tratamento da artrite psoriásica em pacientes adultos com resposta inadequada a MMCD sintéticos. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 319/2017.

Decisão: Não incorporar o certolizumabe pegol para o tratamento de artrite psoriásica em pacientes adultos com resposta inadequada a medicamentos modificadores do curso da doença no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, dada pela Portaria nº 7, publicada no DOU nº 18, do dia 25 de janeiro de 2018, seção 1, pág. 123.



2. A CONDIÇÃO CLÍNICA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição clínica

A artrite psoriaca (AP), comumente chamada de psoriásica ou psoriática, é uma artrite inflamatória crônica que afeta ligamentos, tendões, fâscias, articulações axiais e periféricas e que está associada à psoríase cutânea (BRASIL, 2014; CARNEIRO et al., 2013; CONSENSO BRASILEIRO DA PSORÍASE, 2012). A psoríase cutânea é caracterizada pela presença de placas eritemato-escamosas de bordas bem definidas, que variam em número e tamanho, presentes particularmente nas superfícies extensoras de membros e do couro cabeludo (CONSENSO BRASILEIRO DA PSORÍASE, 2012). A artrite associada à psoríase foi descrita pela primeira vez em 1956 por Wright e é considerada como a manifestação extracutânea mais comum da psoríase (BARNAS & RITCHLIN, 2015, CARNEIRO et al., 2013).

A AP pertence ao grupo das espondiloartropatias soronegativas que inclui também a espondilite anquilosante (EA), a artrite reativa, a síndrome de Reiter e as artropatias enteropáticas. Possuem diversas características comuns em pacientes com predisposição genética, entre elas, aspectos clínicos como dor axial inflamatória associada à artrite e entesopatias periféricas, aspectos radiológicos e aspectos laboratoriais (BOEHNCKE et al., 2014; BRASIL, 2014).

Em relação à patogênese, a AP é uma doença autoimune poligênica, com alta influência hereditária, de etiologia indefinida, na qual as citocinas pró-inflamatórias relacionadas ao linfócito T desempenham papel central, incluindo a produção do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)(caminho de sinalização do linfócito Th-1 e Th-17), de interleucina-12 (induz diferenciação de linfócito Th-1) e a produção de interleucina-17 (caminho de sinalização do linfócito Th-17; induzido por IL-23), os quais são alvos de tratamento com os medicamentos biológicos (BARNAS & RITCHLIN, 2015; BOEHNCKE et al., 2014). Em síntese, a ocorrência da AP está ligada a uma suscetibilidade genética complexa, associada a fatores ambientais e a mecanismos imunológicos (BOEHNCKE et al., 2014; BRASIL, 2014).

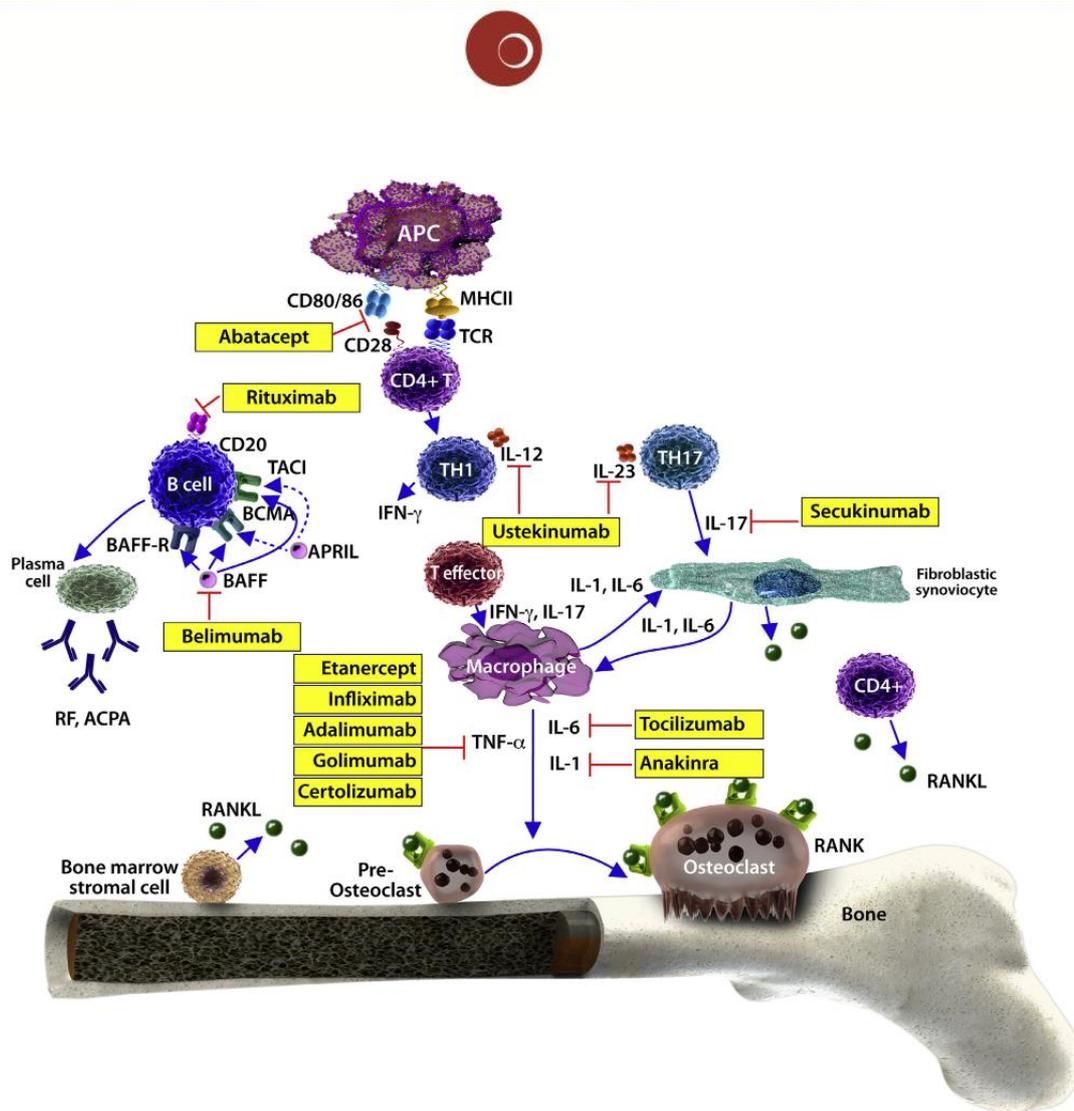


Figura 1 - Medicamentos biológicos para as doenças reumáticas e seus alvos.

Fonte: HER & KAVANAUGH, 2016.

ACPA = anticorpo anti-peptídeo-citrulinado; APC = célula apresentadora de antígeno; APRIL = indutor de proliferação; BAFF = fator ativador de células B; BAFF-R = receptor do fator ativador de células B; BCMA = proteína de maturação de células B; MHC II = complexo de histocompatibilidade classe II; RANK = receptor ativador do fator nuclear K_b; RANKL = ligante do RANK; RF = fator reumatoide; TACI = ativador transmembrana e receptor CAML (ligante modulador de cálcio); TCR = receptor de células T.

A AP está geralmente associada à psoríase cutânea, e esta acomete de 2 a 3% da população. Estudos mostram que o acometimento articular aparece após a psoríase cutânea em 75% dos pacientes, 10% concomitantemente e em 15% pode preceder o aparecimento de lesões cutâneas (CARNEIRO et al., 2013; CONSENSO BRASILEIRO DA PSORÍASE, 2012).

Vários estudos têm analisado a prevalência da AP na população geral. Em uma revisão sistemática de prevalência, foi observado nos Estados Unidos uma prevalência de AP de 0,06 a 0,25%. Na Europa, foram observados valores de 0,05% na Turquia e República Tcheca e de 0,21% na Suécia. Existem poucos relatos da prevalência de AP para a América do Sul e Ásia. Em Buenos Aires, Argentina, a prevalência de AP foi estimada em 0,07% e na China em 0,02%. A baixa prevalência observada na China pode estar associada a um sub-diagnóstico da doença.



Um fator que ajuda a explicar a variabilidade das prevalências observadas nos diferentes países está relacionado às diferentes formas de se classificar a doença, ou seja, a utilização da classificação internacional da doença 9 ou 10 (CID), o uso de códigos médicos ou o uso de classificações clínicas (OGDIE & WEISS, 2015).

A incidência de AP na população geral foi examinada por relativamente poucos estudos. A incidência relatada em publicações recentes varia de 3,6 a 7,2 indivíduos por 100.000 pessoas ao ano. Entretanto, as publicações entre 2001 e 2003 relataram uma faixa de incidência maior, de 0,1 a 23,1 por 100.000 pessoas/ano (OGDIE & WEISS, 2015).

No Brasil, um estudo epidemiológico constatou que a AP é a segunda espondiloartropatia mais frequente, com prevalência de 13,7% em relação às espondiloartrites. A idade média do diagnóstico foi de 39,7 anos ($\pm 12,2$ anos). Outros dados demonstrados foram a predominância de ocorrência no sexo masculino (59% versus 41%) e a manifestação periférica da doença (SAMPAIO-BARROS, 2011).

Embora a AP tenha uma baixa prevalência na população em geral, ela é comum entre os pacientes com psoríase. Novamente, as estimativas de prevalência variam consideravelmente, de 6% a 41%, dependendo das definições usadas (OGDIE & WEISS, 2015).

A AP causa diminuição na função ocupacional e morbidade psicossocial. Observa-se uma diminuição da qualidade de vida (QV), comprometimento funcional, incapacidade psicossocial e um aumento significativo na mortalidade em comparação com a população em geral (BOEHNCKE et al., 2014; OLIVIERI et al., 2012). A AP também está associada ao aumento do risco de doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo II, hiperlipidemia, hipertensão, hipotireoidismo, aterosclerose, doenças gastrointestinais, respiratórias, neuropsiquiátricas e uveíte (BOEHNCKE et al., 2014.; CARNEIRO et al., 2013).

2.2. Tratamento recomendado

No Brasil, o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) do Ministério da Saúde de 2017 estabelece o tratamento não medicamentoso e medicamentoso para a AP (BRASIL, 2017).

Como medidas não farmacológicas no tratamento de pacientes com AP estão o controle dos fatores de risco cardiovascular tradicionais, o abandono do fumo e outras drogas, a suspensão do uso abusivo de álcool, bem como estímulo à prática de exercícios físicos e à



perda de peso. Também sugere-se a adoção de terapia física supervisionada como tratamento (BRASIL, 2017).

O tratamento medicamentoso da AP inclui anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), glicocorticoides e medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD). Os medicamentos disponíveis pelo Sistema Único de Saúde (SUS) são (BRASIL, 2014):

- Ibuprofeno: comprimidos revestidos de 200, 300 e 600 mg.
- Naproxeno: comprimidos de 250 e 500 mg.
- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral 100 mg/mL em frasco de 50 mL.
- Leflunomida: comprimidos de 20 mg.
- Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg.
- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; frasco de 50 mg/2 mL.
- Metilprednisolona: frasco de 40 mg/2 mL.
- Adalimumabe: seringa preenchida de 40 mg.
- Etanercepte: frasco-ampola de 25 mg e 50 mg, seringa preenchida de 50 mg.
- Infliximabe: frasco-ampola de 100 mg/10 mL.
- Golimumabe: solução injetável com 50 mg/0,5 mL com caneta aplicadora.

O tratamento da AP é realizado conforme a manifestação musculoesquelética predominante: periférica (artrite, entesite ou dactilite) ou axial (dor em coluna de padrão inflamatório ou sacroileíte) (BRASIL, 2017).

AP periférica

a) Devem ser implementadas medidas não medicamentosas e iniciar AINE.

b) Se a doença for persistente após um mês da instituição de AINE em dose tolerável pelo paciente, deve-se substituí-lo por outro AINE ou considerar o uso de glicocorticoide. [Nos casos de monoartrite ou oligoartrite, deve-se considerar a aplicação intra-articular de glicocorticoide (até três aplicações ao ano) como alternativa ao uso de AINE. Nos casos de poliartrite com sinovite exuberante sem resposta ou com contraindicação ao uso de AINE, deve-se considerar o uso de glicocorticoide sistêmico por via oral na menor dose e pelo menor tempo possível].

c) Se a doença for persistente após o uso de dois AINEs diferentes ou de um AINE e glicocorticoide, em doses preconizadas, por três meses no total, deve-se considerar a associação ou a substituição por MMCD não biológico até a dose máxima tolerada. Recomenda-se inicialmente a utilização de um MMCD não biológico associado a AINE por três



meses, com possibilidade de associação de um segundo MMCD não biológico se a doença for persistente.

d) Se a doença for persistente mesmo com o uso de MMCD não biológico administrado de forma isolada ou em associação, em doses máximas toleradas, por seis meses, deve-se considerar o uso de anti-TNF-alfa isolado ou associado. Com base nos estudos publicados, admitir-se-á a associação de metotrexato ou ciclosporina com anti-TNF-alfa.

e) Deve-se considerar o uso de anti-TNF-alfa para artrite periférica, se uma ou mais articulações estiverem inflamadas, se o BASDAI for igual ou superior a 4 ou se houver três ou mais articulações doloridas, mesmo com o uso prévio de AINE e de dois MMCD administrados de forma isolada ou em associação por no mínimo seis meses.

f) Deve-se considerar o uso de anti-TNF-alfa para entesite, se o BASDAI for igual ou superior a 4 e se houver enteses doloridas à pressão, se a avaliação pela Escala Visual Analógica (EVA) for igual ou superior a 5, mesmo com o uso prévio de AINE e de dois MMCD administrados de forma isolada ou em associação por no mínimo seis meses.

g) Deve-se considerar o uso de anti-TNF-alfa para dactilite, se o BASDAI for igual ou superior a 4 e se houver dígitos edemaciados e doloridos difusamente (EVA igual ou superior a 5), mesmo com o uso prévio de AINE e de dois MMCD administrados de forma isolada ou em associação por no mínimo seis meses (BRASIL, 2017).

AP axial

a) Ao diagnóstico, se o BASDAI for inferior a 4, deve-se considerar tratamento medicamentoso sintomático com AINE e implementar medidas não medicamentosas. Se o BASDAI for igual ou superior a 4, deve-se utilizar AINE.

b) Se houver falha (persistência de BASDAI igual ou superior a 4), mesmo com o uso de AINE por um mês, substituí-lo por outro AINE.

c) Se houver falha (persistência de BASDAI igual ou superior a 4) com dois AINEs diferentes em doses adequadas por três meses no total, deve-se considerar o uso de anti-TNF-alfa.

d) Nos casos de hipersensibilidade, intolerância ou falha terapêutica ao anti-TNF-alfa, deve-se considerar a substituição por outro anti-TNF-alfa. Se houver novamente falha do



segundo anti-TNF-alfa em dose adequada por três meses, deve-se considerar a substituição por um terceiro (BRASIL, 2017).

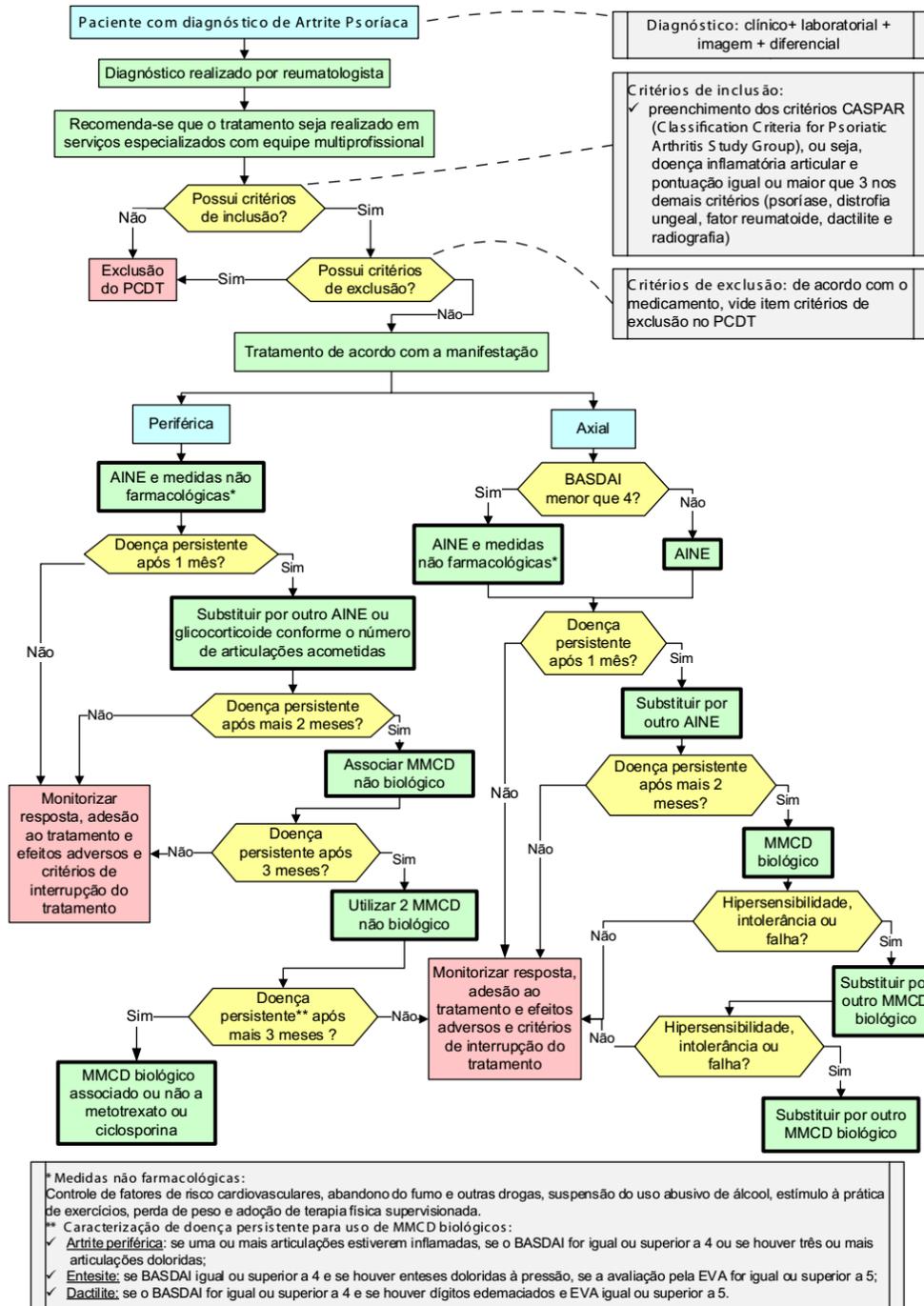


Figura 2 - Fluxograma de tratamento para a artrite psoriática
Fonte: Brasil, 2017



3. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Certolizumabe pegol

Nome comercial: Cimzia®

Fabricante: UCB Biopharma S/A

Indicação aprovada na Anvisa: Indicado em combinação com metotrexato para o tratamento com artrite psoriásica ativa em adultos quando a resposta anterior a terapia com MMCD tenha sido inadequada. Pode ser administrado como monoterapia em casos de intolerância ao metotrexato, ou quando o tratamento contínuo com metotrexato for inadequado.

Indicação proposta pelo demandante: Indicado para o tratamento de pacientes com artrite psoriásica moderada a grave resistente a MMCD sintéticos, associado ou não a metotrexato.

Mecanismo de ação: O certolizumabe pegol é um medicamento biológico composto por um fragmento Fab' humanizado de anticorpo monoclonal anti-TNF-alfa conjugado com duas moléculas de polietilenoglicol – PEG. Segundo o fabricante, o processo de PEGuilação resulta em melhor perfil farmacocinético do medicamento, tais como menor imunogenicidade, maior solubilidade, maior estabilidade e maior tempo de meia-vida, o que permite administrar o fármaco com menor frequência. Outra característica importante é a ausência da região Fc, presente nos demais anticorpos monoclonais da mesma classe terapêutica (Figura 3), que reduz a transferência do fármaco pela placenta e pelo leite materno e diminui a ativação dos demais processos inflamatórios.

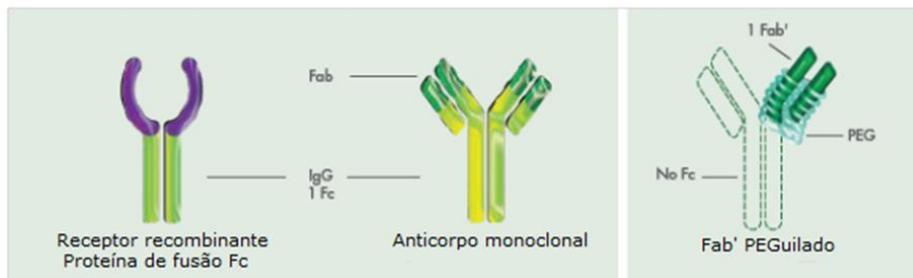


Figura 3 - Estrutura de molécula anti-TNF

O medicamento atua inibindo seletivamente o TNF-alfa nas formas solúvel e também associada à membrana celular. Uma variedade de doenças, dentre elas a AP, apresentam



desregulação da produção de TNF-alfa. Dessa forma, constatou-se que a inibição de TNF-alfaleva a melhorias clínicas e redução dos danos associados à progressão destas doenças. Por outro lado, a ausência de TNF-alfa ou seu bloqueio também ocasiona problemas na fisiologia e imunologia do indivíduo, com conseqüente aumento da susceptibilidade à infecções.

Posologia e Forma de Administração:É disponibilizado como uma solução para injeção subcutânea em seringas preenchidas de 1 mL de solução contendo 200 mg/mL de certolizumabe pegol. .

A dose de indução recomendada para pacientes adultos é de 400 mg inicialmente (semana 0) e nas semanas 2 e 4. Após a dose de indução, a dose de manutenção recomendada é de 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas. O metotrexato(MTX) deve ser administrado continuamente durante o tratamento, quando apropriado.

Patente:Nº do pedido: PI 0106682-0. Data do depósito: 05/06/2001. País: Reino Unido. Número 0013810.7. Data: 06/06/2000. Pedido em tramitação (Brasil)

Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 0%) **
Solução injetável com 200 mg/mL de certolizumabe pegol para uma seringa preenchida de 1 mL	R\$ 459,10	R\$ 630,96

*Preço apresentado pelo demandante. ** PMVG = PMVG 0% aprovado pela CMED e atualizado em 21/07/2017

Contraindicações: Hipersensibilidade ao certolizumabe pegol oua qualquer outro componente da formulação. Presença de tuberculose ativa ou outras infecções graves (como sepse, abscessos e infecções oportunistas) e presença de insuficiência cardíaca moderada a grave.

Precauções: O tratamento com certolizumabe pegol não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas, incluindo infecções crônicas ou localizadas. Pacientes em uso de certolizumabe pegol devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de infecção durante o tratamento e por pelo menos cinco meses após o término deste. Pacientes que desenvolvem novas infecções durante o tratamento devem ser monitorados e o uso do medicamento deve ser interrompido em casos de infecções graves.



Eventos adversos da classe medicamentosa: Dentre as reações adversas, as mais comuns são infecções do trato respiratório superior e nasofaringite (20%), infecções do trato urinário (7%) e artralgia (6%). Reações adversas graves incluem disritmia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, infarto do miocárdio, derrame pericárdico, pericardite, efeitos dermatológicos e renais, dentro outros (BULA).

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: UCB Biopharma S/A

Data da solicitação: 10/04/2017

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante UCB Biopharma S/A sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento certolizumabe pegol, para o tratamento da AP em pacientes adultos com resposta inadequada a MMCD, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

O demandante avaliou somente os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta estruturada, formato PICO, apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 - Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

População	Pacientes com artrite psoriásica moderada a grave resistente a MMCD sintéticos
Intervenção (tecnologia)	Certolizumabe pegol
Comparação	Adalimumabe, infliximabe, etanercepte e golimumabe
Desfechos (Outcomes)	Eficácia: Resposta ao tratamento (critérios ACR, PASI e PsARC) Funcionalidade (HAQ-DI) Segurança
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR)

ACR20, 50, 70: pelo menos 20, 50 ou 70% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology; PASI: índice de severidade e área de psoríase; PsARC: critério de resposta para a artrite psoriásica; HAQ-DI questionário de avaliação de saúde índice de incapacidade.

Pergunta: O uso do certolizumabe pegol é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com AP moderada a grave resistente a MMCD sintéticos quando comparado aos medicamentos adalimumabe, infliximabe, etanercepte e golimumabe?



4.1. Evidência Clínica

O demandante realizou uma busca nas bases de dados Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Centre for Reviews and Dissemination (CRD) utilizando os termos “Certolizumab pegol” e “psoriatic arthritis”. Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas.

Após a realização da busca nas bases de dados, 99 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Quando aplicados os critérios de elegibilidade, 23 estudos foram selecionados para leitura na íntegra, dos quais, doze estudos foram incluídos pelo demandante, sendo dez oriundos de ensaios clínicos, uma revisão não sistemática e uma revisão sistemática de comparação indireta com meta-análise (Figura 4).

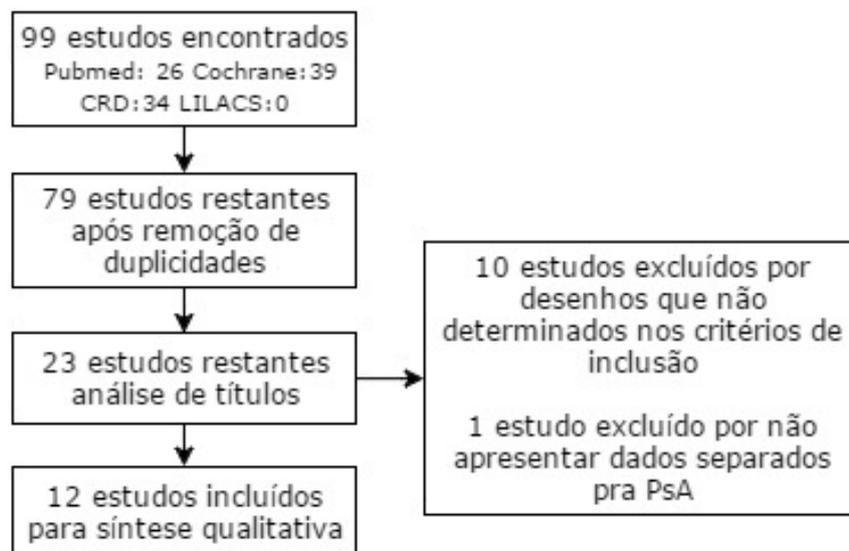


Figura 4 -Fluxograma de seleção de estudosrealizadopelo demandante

Afim de confirmar as evidências apresentadas e localizar evidências complementares sobre o tema, foi realizada uma nova busca, em 05/06/2017, utilizando termos mais abrangentes, nas bases de dados PubMed, EMBASE, Cochrane e LILACS, baseada nos critérios estabelecidos na pergunta no formato PICO (Tabela 1) definida pelo demandante. A estratégia de busca encontra-se na tabela 2.



Tabela 2 - Nova busca de evidências

Base de Dados	Estratégia de Busca Data = 05/06/2017	Estudos Recuperados
Medline(Pubmed)	((((((((((("Arthritis, Psoriatic"[Mesh]) OR "Arthritis, Psoriatic"[Text Word]) OR "Psoriasis, Arthritic") OR Arthritic Psoriasis) OR Psoriatic Arthritis) OR Psoriasis Arthropathica) OR Psoriatic Arthropathy) OR Arthropathies, Psoriatic) OR Arthropathy, Psoriatic) OR Psoriatic Arthropathies)) AND (((((((((((("Certolizumab Pegol"[Mesh]) OR Certolizumab Pegol) OR Certolizumab Pegols) OR "Pegol, Certolizumab") OR "Pegols, Certolizumab") OR Cimzia) OR Cimzias) OR CDP870) OR CDP870s) OR "CDP 870") OR "870, CDP") OR "870s, CDP") OR "CDP 870s"	82
EMBASE	#1 'psoriatic arthritis'/exp OR 'alibert bazin disease' OR 'arthritis psoriatica' OR 'arthritis, psoriatic' OR 'arthropathic psoriasis' OR 'arthropathy, psoriatic' OR 'polyarthritis, psoriatic' OR 'psoriasis, arthritis' OR 'psoriatic polyarthritis' #2'certolizumab pegol'/exp OR 'cdp 870' OR 'cdp870' OR 'cimzia' OR 'certolizumab' OR 'certolizumabe' #3 #1 AND #2	708
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees, #2 "Arthritis, Psoriatic" (Word variations have been searched) #3 "psoriatic arthritis" (Word variations have been searched) #4 "psoriatic arthropathy" (Word variations have been searched) #5 Arthropathies, Psoriatic (Word variations have been searched) #6 Arthropathy, Psoriatic (Word variations have been searched) #7 Psoriatic Arthropathies (Word variations have been searched) #8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 / #9 MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees #10 "certolizumab pegol" (Word variations have been searched) #11 "Certolizumab Pegols" (Word variations have been searched) #12 "Pegol, Certolizumab" (Word variations have been searched) #13 Pegols, Certolizumab (Word variations have been searched) #14 Cimzia (Word variations have been searched) #15 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 #16 #8 and #15	57
LILACS	("artrite psoriásica" or "arthritis, psoriatic" or "artritis psoriásica" or "psoríase artrítica" or "psoríase artropática" or "artrite psoriática" or mh:c05.116.900.853.625.800.424 or mh:c05.550.114.145 or mh:c05.550.114.865.800.424 or mh:c17.800.859.675.175) and ("certolizumabe" or "certolizumab")	2
Total de Estudos		849

Após a realização da nova busca nas bases de dados, 849 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicando os critérios de elegibilidade, dois revisores independentes selecionaram 67 estudos para leitura na íntegra, e para os casos de divergências, um terceiro revisor realizou a avaliação. Dos 67 estudos, oito estudos foram selecionados e incluídos (Figura 5).

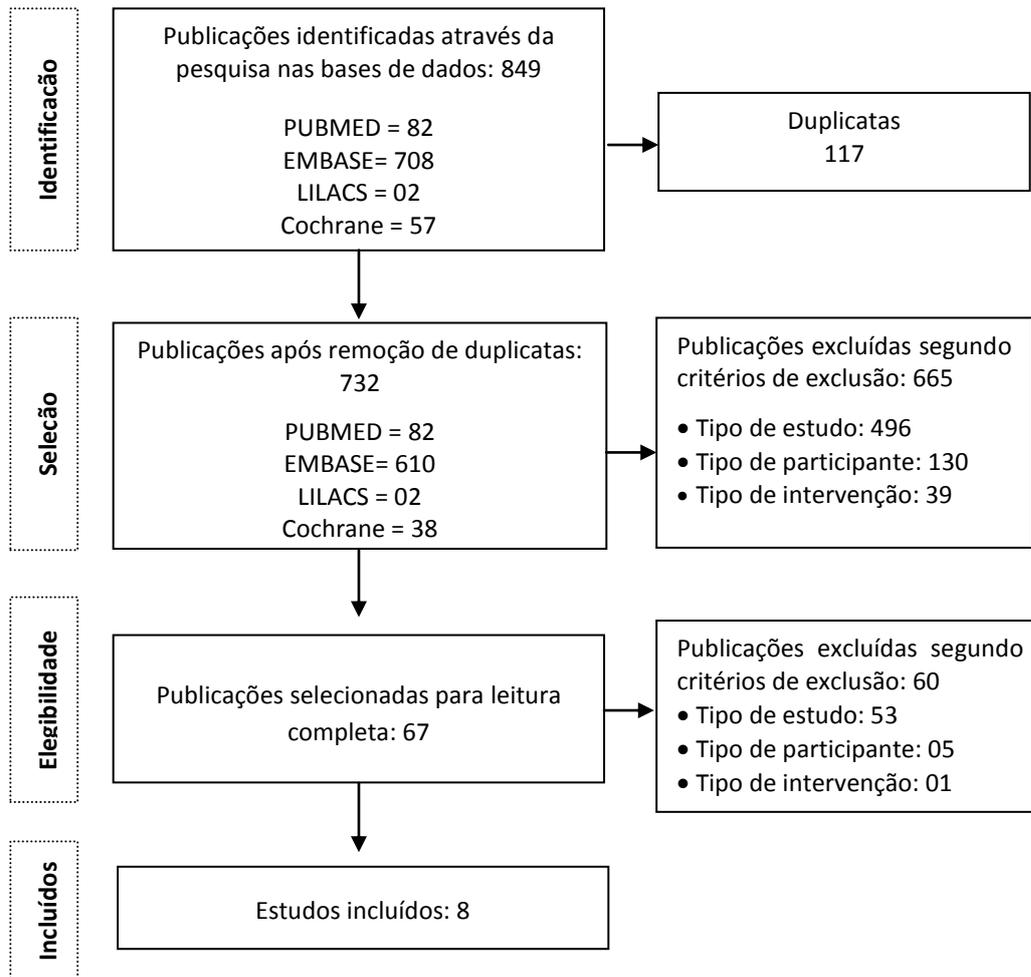


Figura 5 - Fluxograma da nova seleção dos estudos.

Utilizando os critérios de inclusão descritos na sessão anterior, um estudo adicional foi incluído. Quatro relatos do ensaio clínico randomizado e uma revisão não sistemática incluídos pelo demandante foram excluídos nessa nova seleção, e os motivos foram descritos na tabela 3.



Tabela 3 - Estudos incluídos na revisão da literatura feita pelo demandante e pela nova seleção.

Estudo	Tipo de estudo	Desfechos avaliados
Revisão sistemática		
Ungprasert, 2016	Revisão sistemática e meta-análise	Resultados de eficácia ACR 20
Dhillon, 2014*	Revisão não sistemática	Resultados de eficácia do estudo RAPID-PsA
Kingsley & Scott, 2015 †	Revisão sistemática e meta-análise	ACR 20, PsARC e descontinuação do tratamento devido a toxicidade
Ensaio clínico randomizado RAPID-PsA		
Kavanaugh, 2015**	Estudo duplo cego randomizado de fase 3	Resultados de produtividade
Mease, 2014	Resultados de 24 semanas de estudo duplo cego randomizado de fase 3	Resultados de eficácia e segurança ACR 20, ACR50, ACR 70, HAQ-DI, PASI, PsARC, LEI, MDA e eventos adversos
Van der Heijde, 2014	Resultados de 24 semanas de estudo duplo cego randomizado de fase 3	Resultados de eficácia: Progressão radiográfica
Gladman, 2014a	Resultados de 24 semanas de estudo duplo cego randomizado de fase 3	Resultados de funcionalidade e qualidade de vida HAQ DI, SF-36 PCS, SF-36 MCS, PsAQoL, DLQI
Extensão aberta de ensaio clínico randomizado RAPID-PsA		
Mease, 2015	Extensão aberta de 96 semanas de estudo clínico randomizado	ACR, PASI, HAQ-DI, MDA, Mtss
Extensão aberta de ensaio clínico randomizado RAPID-PsA (Resumos de congresso)		
Kavanaugh, 2013**	Resultados de 48 semanas de estudo clínico randomizado	Resultados de produtividade
Mease, 2013***	Resultados de 48 semanas de estudo clínico randomizado	ACR 20, ACR50, ACR 70, HAQ-DI, PASI, PsARC, LEI, MDA e eventos adversos
Kavanaugh, 2014**	Extensão aberta de 96 semanas de estudo clínico randomizado	Resultados de produtividade
Gladman, 2014b	Extensão aberta de 96 semanas de estudo clínico randomizado	Resultados de funcionalidade e qualidade de vida HAQ DI, SF-36 PCS, SF-36 MCS, PsAQoL, DLQI
Gladman, 2016	Extensão aberta de 216 semanas de estudo clínico randomizado	Resultados de funcionalidade e qualidade de vida HAQ DI, SF-36 PCS, SF-36 MCS, PsAQoL, DLQI

* Excluído na nova análise. Revisão não sistemática

**Excluído na nova análise. Avalia apenas desfechos de produtividade

** Excluído na nova análise. Resultados incorporados no relato completo publicado no ano seguinte pelo mesmo autor

† Estudo incluído na nova análise



4.1.1. Descrição dos estudos incluídos

Foram incluídas oito publicações, sendo duas revisões sistemáticas e seis relatos do ensaio clínico **RAPID-PsA**.

A. Revisões sistemáticas

Ungprasert et al. (2016)

Ungprasert et al. (2016) realizaram uma meta-análise de comparação indireta com o objetivo de avaliar a eficácia comparativa dos agentes biológicos no tratamento da AP em pacientes que não responderam previamente ao uso de MMCD sintéticos e AINEs. A estratégia de busca foi aplicada às bases de dados EMBASE, MEDLINE e CENTRAL com data de novembro de 2014. Busca manual também foi realizada. A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes e as discordâncias resolvidas por consenso. Foram incluídos pacientes com AP intolerantes ou não responsivos a tratamento prévio com MMCD sintéticos e/ou AINEs, que foram acompanhados por um período mínimo de 12 semanas e que avaliaram como desfecho primário ou principal o ACR20.

Um total de 12 estudos foram incluídos. A medida sumária de risco relativo para alcançar o ACR20 dos medicamentos anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe) foi de 4,42 (IC 95%; 3,54 – 5,51) em comparação com placebo (meta-análise direta de sete estudos). A meta-análise de comparação direta para certolizumabe pegol em comparação com o placebo não foi apresentada, pois apenas o estudo RAPID-PsA foi incluído, e este será descrito posteriormente de forma detalhada (MEASE et al., 2014). Na meta-análise de comparação indireta, os anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe) foram mais eficazes do que o certolizumabe pegol (RR 2,20; IC95% 1,48-3,26; $p < 0,001$), ustekinumabe e o apremilaste. Individualmente, os anti-TNF (etanercepte, infliximabe e golimumabe) foram superiores ao certolizumabe pegol, para ACR20 ($p < 0,05$). Porém não houve diferença entre o certolizumabe pegol e o adalimumabe. Quando comparado aos demais medicamentos (ustekinumabe, apremilaste e secuquinumabe), o certolizumabe pegol não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação à resposta ACR20 (Tabela 4).



Tabela 4 – Resultados para o desfecho ACR 20 comparando anti-TNF antigo (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe), certolizumabe, apremilaste, ustequinumabe e secuquinumabe no estudo Ungprasert et al. (2016).

Intervenções	ACR20 RR (IC95%)	Favorece	Valor p
Anti-TNF antigos agrupados			
Anti-TNF antigo x certolizumabe	2,20 (1,48–3,26)	Anti-TNF antigo	< 0,001
Anti-TNF antigos individualmente avaliados			
Etanercepte x Certolizumabe	2,18 (1,26 – 3,78)	Etanercepte	0,05
Infliximabe x Certolizumabe	2,84 (1,59 – 5,08)	Infliximabe	< 0,001
Adalimumabe x Certolizumabe	1,70 (0,94 – 3,09)	NS	0,08
Golimumabe x Certolizumabe	2,70 (1,37 – 5,33)	Golimumabe	0,004
Outros medicamentos			
Certolizumabe x apremilaste 20 mg	1,53 (0,88–1,53)	NS	0,13
Certolizumabe x apremilaste 30 mg	1,10 (0,66–1,82)	NS	0,71
Certolizumabe x ustequinumabe 45 mg	1,08 (0,71–1,64)	NS	0,72
Certolizumabe x ustequinumabe 90 mg	0,95 (0,63–1,44)	NS	0,81
Certolizumabe x secuquinumabe 75 mg	0,86 (0,42–1,79)	NS	0,68
Certolizumabe x secuquinumabe 150 mg	0,50 (0,25–1,00)	NS	0,05
Certolizumabe x secuquinumabe 300 mg	0,55 (0,28–1,09)	NS	0,08

RR: razão de risco; ACR20: pelo menos 20% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology.

Limitações:

- Ausência de estudos de comparação direta. Não foram encontrados estudos primários que realizassem comparação direta entre certolizumabe pegol e os anti-TNF.
- A comparação indireta pressupõe que os comparadores comuns (neste caso, placebo) são transitivos, ou seja, que os grupos de comparadores placebo são suficientemente similares em todos os ensaios. Entretanto, esta suposição pode não ser verdadeira se fatores de confusão ou modificadores de efeito se distribuírem de forma desigual nos grupos de comparações. No presente estudo, embora as principais características basais dos participantes tenham sido semelhantes nos estudos primários, não se deve ignorar a possibilidade de distribuição desigual de modificadores de efeito.

Kingsley & Scott (2015)

Kingsley & Scott (2015) realizaram uma revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados que analisaram o impacto das intervenções com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos ou biológicos para o tratamento da artrite psoriásica. Foram coletados dados de ACR 20, PsARC e descontinuação do tratamento devido a toxicidade. Embora o foco principal tenha sido em estudos publicados, também foram



examinados novos ensaios apresentados em forma de resumo em 2013-2014 que ainda não haviam sido publicados para evitar a omissão de informações importantes e atualizadas sobre o desenvolvimento de tratamentos.

Resultados: 28 ensaios clínicos foram incluídos com 5.177 pacientes. Quinze relataram resultados com MMCD biológicos, sendo que nove avaliaram anti-TNFs, três avaliaram ustequinumabe, um avaliou abatacepte, um avaliou secuquinumabe e um brodalimumabe. Todos esses ensaios relataram respostas ACR20 comparada ao placebo. No geral, estes resultados foram positivos (razão de risco 2,98; IC 95%: 2,22-4,01). Nos nove ensaios de anti-TNF, as respostas de ACR20 apresentaram razão de risco de 3,63 (IC 95%: 2,19-6,03) e nos três estudos de ustequinumabe, razão de risco de 2,06 (IC 95%: 1,64-2,59). Os outros ensaios de biológicos individuais apresentaram razões de risco variáveis; com abatacepte a razão de risco foi de 2,49 (IC 95%: 1,23-5,04), com secuquinumabe foi de 1,50 (IC 95%: 0,48-4,68) e com brodalimumabe foi de 2,16 (IC 95%: 1,31-4,13). Foram incluídos dois resumos na análise do secuquinumabe que apresentou razão de risco de 2,97 (IC 95%: 2,27-3,88) para ACR 20. Já o certolizumabe pegol apresentou uma razão de risco de 2,39 (IC 95%: 1,72-3,32) com um estudo incluído. Sete desses ensaios clínicos relataram respostas para o desfecho PsARC; que também foram positivos para o tratamento (razão de risco 2,64; IC 95%: 2,29-3,05). Uma série de toxicidades ocorreram nos vários ensaios clínicos. A comparação de grupos e ensaios clínicos para a descontinuação devido a toxicidade demonstrou um pequeno excesso de toxicidade com tratamento ativo (taxa de risco 1,49; IC 95%: 1,04-2,13). A toxicidade dos MMCD sintéticos em monoterapia (razão de risco 1,82, IC 95%: 1,14-2,89) foi maior do que a dos MMCD biológicos (razão de risco 1,11, IC 95% 0,63-1,95) quando comparado com o placebo.

Limitações:

- Pequeno número de estudos para cada medicamento, especialmente para MMCD sintéticos convencionais e para tratamento combinado.
- Muitos dos estudos anteriores são de tamanho relativamente pequeno (refletindo a raridade relativa da artrite psoriásica em comparação, por exemplo, com a artrite reumatoide) e que foram realizados antes do reconhecimento da importância de usar medidas de resultado predeterminadas padronizadas e claras.



- A qualidade dos estudos realizados recentemente é maior que a dos estudos anteriores, o que facilita a comparação de diferentes tratamentos. No entanto, esses estudos são quase inteiramente conduzidos pelo fabricante, suscitando possíveis preocupações sobre vieses e relatos seletivos.
- Muitos estudos ainda são relatados apenas em forma de resumo, o que significa que ainda não foram submetidos a uma revisão completa por pares.
- As meta-análises se concentraram nos resultados locomotores, entretanto a artrite psoriásica é uma doença complexa com múltiplos resultados considerados relevantes, que devem ser considerados em estudos de eficácia/efetividade.

A seguir está descrita uma síntese dos principais resultados (Tabela 5).

Tabela 5 – Resultados para o desfecho ACR 20 dos MMCD sintéticos e biológicos em comparação com o placebo.

Intervenções versus placebo	ACR20 - RR (IC95%)	Favorece	Estudos
Sulfasalazina	1,23 (0,67–2,28)	NS	1
Ciclosporina	1,25 (0,69–2,28)	NS	1
Clazaquizumabe	1,26 (0,72–2,18)	NS	1
Leflunomida	1,81 (1,10–2,96)	Leflunomida	1
Metotrexato	1,82 (0,97–3,40)	NS	1
Ustequinumabe	2,06 (1,64–2,59)	Ustequinumabe	3
Apremilaste	2,10 (1,75–2,51)	Apremilaste	5
Brodalimumabe	2,16 (1,13–4,13)	Brodalimumabe	1
Certolizumabe	2,39 (1,72–3,32)	Certolizumabe	1
Abatacepte	2,49 (1,23–5,04)	Abatacepte	1
Secuquinumabe	2,97 (2,27–3,88)	Secuquinumabe	3
Adalimumabe	3,41 (2,10–5,54)	Adalimumabe	2
Infliximabe	3,51 (0,88–13,98)	NS	3
Etanercepte	4,15 (2,71–6,36)	Etanercepte	2
Golimumabe	5,73 (3,10–10,57)	Golimumabe	1

RR: razão de risco; ACR20: pelo menos 20% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology.

B. Ensaios clínicos:

As evidências de eficácia apresentadas pelo demandante são provenientes do ensaio clínico randomizado, multicêntrico, fase 3, denominado RAPID-PsA (NCT01087788). Foram incluídos neste relatório três relatos completos referentes à fase duplo-cega deste estudo



(MEASE, 2014; HEIJDE, 2014; GLADMAN, 2014a) e um referente à fase aberta (MEASE, 2015). Os demais são resumos de congresso com relatos de desfechos da fase aberta do estudo (GLADMAN, 2014b; GLADMAN, 2016).

O estudo RAPID-PsA avaliou a eficácia e segurança do certolizumabe pegol para o tratamento de AP em pacientes com falha prévia a pelo menos um MMCD não biológico. Foram incluídos 409 pacientes com 18 ou mais anos de idade e diagnóstico de AP segundo os critérios CASPAR, com duração da doença de pelo menos seis meses. Os pacientes poderiam ter utilizado até um anti-TNF previamente e foi permitido o uso concomitante de metotrexato, sulfazalassina, leflunomida e glicocorticoides orais. Os pacientes foram randomizados em três grupos: placebo – solução salina 0,9% (n=136), certolizumabepgol 200 mg a cada duas semanas (n=138) ou certolizumabe pegol 400mg mensalmente (n=135). Ambos os grupos em uso de certolizumabe pegol receberam dose de ataque de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4. Na semana 14 e 16, de forma cega, 59 (43,4%) participantes do grupo placebo com menos de 10% de melhora com relação à contagem de articulações inflamadas ou edemaciadas foram novamente randomizados para receber certolizumabe pegol 200mg a cada 15 dias ou certolizumabe pegol 400mg uma vez ao mês. Na linha de base, aproximadamente 70% dos pacientes fazia uso concomitante de MMCD e 19% já havia apresentado falha a um anti-TNF.

Após a semana 24, todos os pacientes do grupo placebo receberam certolizumabe pegol, sendo que até a semana 48 o estudo foi cego para a dosagem recebida, e a partir da semana 48 até a semana 216 o estudo foi aberto. Os desfechos primários do estudo foram o ACR 20 na semana 12 e a mudança radiográfica na semana 24. Outros desfechos avaliados foram: pelo menos 20, 50 ou 70% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology (ACR 20, 50 ou 70), questionário de avaliação de saúde índice de incapacidade(HAQ-DI), índice de gravidade e área de psoríase(PASI), critérios de resposta na AP(PsARC), índice de entesite (LEI), atividade da doença mínima (MDA) e eventos adversos (MEASE, 2014; MEASE 2015), progressão radiográfica (HEIJE, 2014), avaliação da funcionalidade (HAQ -DI), da qualidade de vida (SF-36), qualidade de vida relacionada à AP (PsAQOL), fadiga, dentre outros índices reportados pelos pacientes (GLADMAN, 2014a). Os resultados sumarizados estão descritos na tabela 6 e os resultados detalhados podem ser consultados no apêndice 1. De maneira geral, os resultados de eficácia avaliados favorecem o uso de certolizumabe pegol comparado ao placebo, seja na dose de 200mg a cada 15 dias ou



400mg uma vez ao mês em até 24 semanas de seguimento. Após este período não há grupo controle, e a interpretação de que os resultados se mantêm ao longo do tempo devem ser feitas com cautela.

Limitações: Foram identificadas limitações no desenho do estudo e na avaliação dos resultados do estudo.

- O comparador utilizado no estudo RAPID-PsA é uma solução salina 0,9% (placebo) quando o comparador ideal seria algum dos medicamentos anti-TNF disponíveis no mercado.
- A randomização não foi estratificada segundo o uso concomitante de MMCD, o que acarretou desbalanceamento entre os grupos quanto à proporção de pacientes em uso destes medicamentos, embora a análise de sensibilidade do ACR20 e do PsARC não tenha revelado diferença nos resultados segundo o uso de MMCD.
- O cegamento dos participantes e dos investigadores pode ter sido comprometido pelas características organolépticas da solução salina e da solução de certolizumabe pegol (MEASE et al., 2014).
- A proporção de pacientes do grupo placebo (43,4%) que foram realocados para um dos grupos de intervenção acarretou em elevado aumento da proporção de imputação de dados para o grupo placebo nos desfechos avaliados em 24 semanas. Especificamente a avaliação da progressão radiográfica foi sensível a esta troca e, ao considerar os resultados da análise pré-especificada, não houve diferença entre os grupos placebo e intervenção devido à superestimação da progressão radiográfica (HEIJE et al., 2014).
- Finalmente, os resultados da fase aberta do estudo, de maior tempo de seguimento, não possuem grupo comparador e são, em sua maioria, provenientes de resumos de congresso. Isto dificulta a interpretação dos resultados e diminui a força da evidência.

A seguir está descrita uma síntese dos principais resultados (Tabela 6).



Tabela 6 - Principais resultados do ensaio clínico incluído na nova revisão da literatura segundo comparadores, desfechos e tempo de seguimento.

COMPARADOR/DOSE	RELATO	TEMPO/DESFECHO	RESULTADO
ECR RAPID-PsA - Fase duplo cego (0 a 24 semanas)			
Placebo (n = 136)	Mease, 2014	12 semanas ACR20	Favorece CZP (p<0,001)
CZP 200mg/15 dias (n= 138)		24 semanas ACR50 e ACR70 HAQ-DI	Todos os desfechos favorecem CZP (p<0,001)
CZP 400mg/ mês (n = 135)		PASI75 PsARC	
		Segurança	Não houve diferença entre os grupos
	Van der Heijde, 2014	24 semanas Progressão radiográfica	Análise pré-especificada: Sem diferença entre grupos Análise post hoc: Favorece CZP (p< 0,001)
	Gladman, 2014a	24 semanas HAQ DI Fadiga	Todos os desfechos favorecem CZP (p<0,001)
ECR RAPID-PsA - Fase aberta (48 a 96 semanas)			
CZP 200mg/15 dias (n= 138)	Mease, 2015	48 e 96 semanas ACR20/ ACR50/ACR70 PASI75	Sem grupo comparador. Resultados de 24 semanas são mantidos para maiores tempos de seguimento
CZP 400mg/ mês (n = 135)		Progressão radiográfica	
ECR RAPID-PsA		96 semanas Eventos adversos	Global: CZP: 87,8% Eventos adversos sérios: 17,0% Descontinuação por evento adverso: 9,2%
	Gladman, 2014b	96 semanas HAQ DI Fadiga	Sem grupo comparador. Resultados de 24 semanas são mantidos para maiores tempos de seguimento
	Gladman, 2016	HAQ DI Fadiga	Sem grupo comparador. Resultados de 24 semanas são mantidos para maiores tempos de seguimento

ACR20: pelo menos 20% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology; ACR50: pelo menos 50% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology; ACR70: pelo menos 70% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology; PASI: índice de severidade e área de psoríase; HAQ-DI questionário de avaliação de saúde índice de incapacidade; PsARC: critérios de resposta na artrite psoriásica; CZP: certolizumabe pegol.



C. Revisão sistemática com meta-análise indireta apresentada pelo demandante

O demandante conduziu uma revisão sistemática com meta-análise de comparação indireta com o objetivo de complementar a evidência de eficácia comparativa dos agentes biológicos no tratamento da AP em pacientes que não responderam previamente ao uso de MMCD. Além do desfecho de ACR 20, avaliado por Ungprasert et al. (2016), o demandante incluiu resultados de eficácia mensurados pelo ACR 50, ACR 70 e PsARC, desfecho relacionado à incapacidade física (HAQ-DI) e desfecho relacionado ao componente psicológico da doença (SF-36 MCS). Para esta análise foram avaliados apenas os desfechos de eficácia e de incapacidade física, conforme o PICO apresentado no item 4, tabela 1.

A estratégia de busca aplicada às bases de dados EMBASE e MEDLINE até janeiro de 2017 e busca manual também foi realizada. Um total de oito estudos foram incluídos. Todos os oito estudos incluídos pelo demandante foram incluídos pela revisão sistemática de Ungprasert et al. (2016). Apenas não foram incluídos estudos que avaliaram ustekinumabe (n=2), apremilaste (n=1) e secuquinumabe (n=1). Esta exclusão é adequada por não serem medicamentos atualmente disponibilizados pelo SUS. O diagrama de rede dos estudos incluídos pode ser visualizado na figura 6.

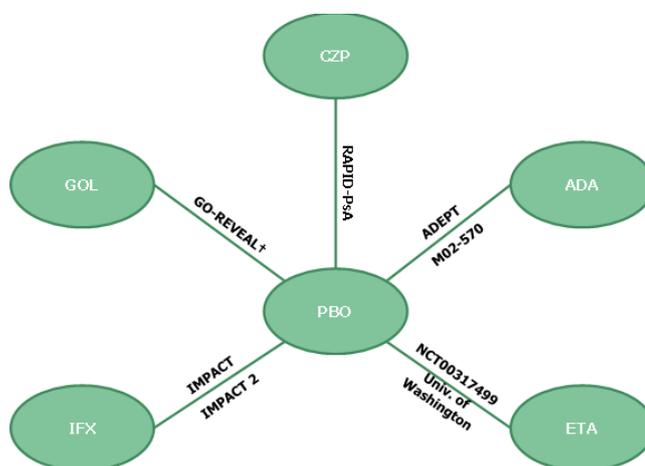


Figura 6 - Diagrama de rede dos estudos selecionados pelo demandante para meta-análise indireta
ADA: Adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETA: Etanercepte; GOL: golimumabe; IFX: Infliximabe

Para as análises de resposta ACR e PASI foi utilizada a metodologia bayesiana multinomial. Todas as análises foram feitas utilizando-se o software OpenBugs 3.1.2.



Considerando o objetivo de complementar as evidências com resultados dos outros medicamentos biológicos disponíveis comparado ao certolizumabe pegol, os desfechos que apresentavam o efeito de cada medicamento comparado ao placebo foram suprimidos desta avaliação. Para os desfechos PsARC, HAQ-DI e SF-36 componente psicológico, após 24 semanas de tratamento, não houve diferença entre os medicamentos biológicos (Tabela 7 e Tabela 8). Mesmo o demandante tendo sugerido a probabilidade de se atingir resposta ACR para cada medicamento, embora não tenha apresentado comparações entre eles, observou-se que o valor pontual de ACR 20, 50 e 70 para o certolizumabe pegol foi menor quando comparado a maioria dos anti-TNF(Tabela 9).

Tabela 7 - Resultados de eficácia (PsARC) e incapacidade (HAQ-DI) apresentados pela meta-análise indireta realizada pelo demandante.

CZP vs anti-TNF	Resposta PsARC		Alteração na HAQ-DI	
	Razão de possibilidades [95% IC]		Diferença média [95% IC]	
	12-16 semanas	Análise Primária 24 semanas	12-16 semanas	Análise Primária 24 semanas
CZP vs. ADA	0,72 [0,20; 2,85]	1,14 [0,24; 5,40]	0,05 [-0,33; 0,40]	0,06 [-1,33; 1,39]
CZP vs. ETA	0,34 [0,08; 1,26]	0,73 [0,15; 3,73]	0,29 [-0,09; 0,68]	0,26 [-1,10; 1,62]
CZP vs. IFX	0,30 [0,08; 1,17]	1,17 [0,24; 5,91]	0,43 [0,06; 0,78]	0,48 [-0,88; 1,82]
CZP vs. GOL	0,29 [0,06; 1,43]	1,04 [0,22; 4,98]	-0,48 [-0,91; -0,05]	0,08 [-1,28; 1,41]

ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETA: etanercepte; IFX: infliximabe; GOL: golimumabe; PBO: placebo; IC: intervalo de confiança, HAQ-DI questionário de avaliação de saúde índide de incapacidade; PsARC: critérios de resposta na artrite psoriásica.

Tabela 8 - Resultados de qualidade de vida componente psicológico (SF-36) apresentados pela meta-análise indireta realizada pelo demandante.

CZP vs anti-TNF	Alteração no SF-36	
	Diferença média [95% IC]	
	12-16 semanas	Análise Primária 24 semanas
CZP vs. ADA	0,87 [-1,85; 3,61]	2,46 [-0,77; 5,62]
CZP vs. ETA	Não disponível	0,84 [-2,96; 4,61]
CZP vs. IFX	-3,29 [-6,78; 0,21]	0,16 [-3,86; 4,15]
CZP vs. GOL	-0,66 [-4,08; 2,68]	-0,31 [-3,99; 3,34]

ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETA: etanercepte; IFX: infliximabe; GOL: golimumabe; PBO: placebo; IC: intervalo de confiança; SF-36: *Medical Outcomes Study 36 – Item Short – Form Health Survey*.



Tabela 9 - Resultados de eficácia (ACR 20, 50,70) apresentados pela meta-análise indireta realizada pelo demandante.

Probabilidade de atingir resposta [95% IC]	ACR20		ACR50		ACR70	
	12-16 semanas	24 semanas	12-16 semanas	24 semanas	12-16 semanas	24 semanas
PBO	0,18 [0,16; 0,21]	0,19 [0,16; 0,23]	0,07 [0,05; 0,08]	0,09 [0,07; 0,11]	0,02 [0,02; 0,03]	0,03 [0,02; 0,04]
ADA	0,59 [0,32; 0,80]	0,66 [0,25; 0,93]	0,36 [0,15; 0,61]	0,47 [0,12; 0,84]	0,2 [0,06; 0,41]	0,28 [0,05; 0,69]
ETA	0,71 [0,46; 0,90]	0,5 [0,14; 0,86]	0,49 [0,25; 0,75]	0,32 [0,06; 0,73]	0,3 [0,12; 0,57]	0,16 [0,02; 0,54]
IFX	0,74 [0,5; 0,91]	0,65 [0,24; 0,93]	0,53 [0,28; 0,78]	0,47 [0,12; 0,84]	0,33 [0,14; 0,60]	0,28 [0,04; 0,69]
CZP	0,44 [0,18; 0,73]	0,52 [0,19; 0,84]	0,24 [0,07; 0,52]	0,34 [0,09; 0,69]	0,11 [0,02; 0,32]	0,18 [0,03; 0,50]
GOL	0,69 [0,35; 0,92]	0,64 [0,23; 0,93]	0,47 [0,16; 0,80]	0,46 [0,12; 0,84]	0,28 [0,07; 0,63]	0,27 [0,04; 0,68]

ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETA: etanercepte; IFX: infliximabe; GOL: golimumabe; PBO: placebo; IC: intervalo de confiança; ACR20: pelo menos 20% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology; ACR50: pelo menos 50% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology; ACR70: pelo menos 70% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology.

Limitações:

- A duração e a gravidade da AP na linha de base podem influenciar negativamente os resultados. Os pacientes dos estudos RAPID-PsA e IMPACT apresentaram valores de PASI mais elevados; GO-REVEAL e IMPACT 2 possuem maior proporção de pacientes com $\geq 3\%$ de comprometimento superficial da psoríase e o estudo IMPACT apresenta pacientes com maior tempo de duração da doença. Além disso, tipos e requisitos para o uso de terapias concomitantes (corticosteroides, AINEs e MMCD sintéticos) podem ter variado.
- O crossover do paciente na forma de escape precoce representou uma fonte de heterogeneidade entre os ensaios. Os pacientes que passaram para o tratamento ativo continuariam sendo analisados dentro do grupo placebo, possivelmente sobrestimando a eficácia do placebo e subestimando o efeito global do biológico.
- Devido as variações nos tempos de avaliação dos resultados de eficácia, os dados dos resultados em 12-16 semanas foram agrupados, com base em uma suposição de que havia pouca ou nenhuma diferença no efeito do tratamento para as várias intervenções entre 12 e 16 semanas.
- O demandante relatou a probabilidade de atingir a resposta ACR para cada medicamento, sem apresentar as comparações entre eles.



- O demandante afirma que a metanálise de comparação indireta avaliou principalmente os dados de oito ensaios clínicos realizados em pacientes sem exposição prévia à terapêutica anti-TNF. Não fica claro como foram obtidos os dados estratificados, uma vez que no estudo RAPID-PsA aproximadamente 19% dos pacientes utilizaram anti-TNF previamente. Além de ser uma possível fonte de heterogeneidade, a estratificação altera a randomização dos pacientes.

4.1.2. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

Qualidade do ensaio clínico randomizado RAPID-PsA

De acordo com a tabela 10 observa-se que o ECR RAPID-PsA apresenta boa qualidade metodológica e baixo risco de viés em cinco dos seis critérios avaliados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane (Apêndice 2).

Tabela 10 - Avaliação da qualidade do ECR RAPID-PsA pela ferramenta de risco de viés da Cochrane.

Itens	Risco de viés
Geração da sequência de Alocação	Baixo risco
Sigilo de Alocação	Baixo risco
Cegamento dos pesquisadores e pacientes	Risco Incerto
Cegamento dos avaliadores dos resultados	Baixo risco
Dados dos desfechos incompletos	Baixo risco
Relato seletivo de desfechos	Baixo risco
Avaliação Geral	BAIXO RISCO

Qualidade da evidência das revisões sistemáticas– GRADE

A avaliação do nível de evidência das revisões sistemáticas foi realizada, utilizando a ferramenta GRADE. As avaliações foram realizadas por pares e as discordâncias foram resolvidas por consenso.

Para o estudo de meta-análise de comparação indireta, a ferramenta GRADE foi utilizada conforme discutido em Salanti *et al.* (2014). O GRADE foi aplicado para cada desfecho do estudo, permitindo assim a graduação da evidência em alta, moderada, baixa ou muito baixa.

O estudo de Ungprasert *et al.* (2016) apresentou qualidade da evidência baixa e muito baixa para os desfechos meta-analisados. A evidência foi muito baixa principalmente pelo risco de viés de publicação, por evidência indireta e por imprecisão para todos os desfechos



analisados. O estudo de Kingsley & Scott (2015) apresentou qualidade da evidência moderada, devido ao risco de viés de publicação (Apêndice 3).

Qualidade metodológica das revisões sistemáticas - AMSTAR

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas avaliadas por meio da ferramenta AMSTAR variou entre 8 e 9, com valor médio de 8,5 em 11. O estudo de Kingsley & Scott (2015) foi o melhor avaliado pela Ferramenta AMSTAR com nove itens preenchidos, sendo de alta qualidade metodológica. Ungprasert et al. (2016) preencheu oito critérios listados no AMSTAR, avaliado como moderada qualidade metodológica (Tabela 11).

Dos 11 elementos que o AMSTAR considera para a avaliação da qualidade das revisões sistemáticas foram identificadas na revisão as seguintes falhas metodológicas: 1) não estabelecer um protocolo prévio incluindo uma pergunta clara de investigação e os critérios de exclusão e inclusão; 2) não associar adequadamente a qualidade dos estudos incluídos nas conclusões e 3) não avaliar o viés de publicação.

Tabela 11 - Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas na nova busca - ferramenta AMSTAR.

AMSTAR	Kingsley & Scott 2015	Ungprasert 2016
1. Foi fornecido um projeto a priori?	0	0
2. Seleção estudos e extração de dados duplamente?	1	1
3. Pesquisa/busca bibliográfica abrangente?	1	1
4. Situação da publicação foi critério de inclusão?	1	1
5. Fornecida uma lista de estudos (incluídos/excluídos)?	1	1
6. Fornecida as características dos estudos incluídos?	1	1
7. Qualidade científica avaliada e documentada?	1	1
8. Qualidade científica utilizada na conclusão?	1	0
9. Métodos usados foram adequados para combinar os resultados?	1	1
10. Probabilidade de viés de publicação foi avaliada?	0	0
11. O conflito de interesse foi informado?	1	1
Total (11 itens)	9	8

4.2. Avaliação Econômica

O demandante conduziu um estudo de custo-minimização, partindo do princípio de que o certolizumabe pegol apresenta eficácia clínica e segurança equivalentes aos comparadores: adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe. O objetivo do estudo



contudo foi verificar se o certolizumabe pegol para tratamento da doença artrite psoriásica, moderada a grave, resistente a MMCD sintéticos, apresenta menor custo do que o tratamento com seus comparadores.

4.2.1 Estimativa do custo do tratamento

Para estimar o custo do tratamento com os anti-TNF, foram consideradas as apresentações farmacêuticas registradas na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) já incorporadas ao SUS, os preços pagos pelo Ministério de Saúde (MS) e o proposto pela UCB. Na análise foram considerados apenas os custos de aquisição dos medicamentos, segundo Portal Transparência, disponibilizado pela Controladoria Geral da República (Tabela 12).

Tabela 12 - Preços considerados para o cálculo do impacto orçamentário

Item	Preço de aquisição	Fonte
Certolizumabe pegol 200 mg	R\$ 459,10	Fabricante
Adalimumabe 40 mg	R\$ 659,68	Transparência pública, contrato de 9/2016
Infliximabe 10 mg/ml – 10 ml	R\$ 939,14	Transparência pública, contrato de 1/2014
Etanercepte 50 mg	R\$ 330,85	Transparência pública, contrato de 1/2016
Etanercept 25 mg	R\$ 165,43	Transparência pública, contrato de 9/2016
Golimumabe 50 mg	R\$ 1.276,98	Transparência pública, contrato de 4/2016

Fonte: Relatório do demandante

Com exceção do infliximabe, os demais anti-TNF-alfa analisados na avaliação econômica são administrados por via subcutânea. Desse modo, apresentam custos de monitorização e de acompanhamento por profissionais de saúde semelhantes, por isso tais custos foram desconsiderados. Para o cálculo do custo total do infliximabe, cuja posologia leva em consideração o peso do paciente, o peso considerado foi de 77 quilogramas, com base em pesquisa no banco de dados do DATASUS. O consumo anual foi calculado por paciente para cada anti-TNF e foram estimados os custos para o primeiro ano e para os anos subsequentes de tratamento, considerando a posologia indicada nas bulas dos anti-TNF-alfa e no PCDT do Ministério da Saúde (Tabela 13).



Tabela 13 - Posologia e consumo anual por droga

Droga	Posologia	Consumo primeiro ano	Consumo Segundo ano
Certolizumabe pegol	Semanas 0, 2 e 4: 400 mg	6,0 gramas	5,2 gramas
	Manutenção: 400 mg/4 semanas	15 injeções	13 injeções
Adalimumabe⁸⁸	Duas injeções mensais de 40 mg	0,96 grama	0,96 grama
		24 injeções	24 injeções
Infliximabe⁸⁸	Semanas 0, 2 e 6: 5 mg/kg	3,2 gramas	2,4 gramas
	Manutenção: 5 mg/kg a cada 8 semanas	32 ampolas	24 ampolas
Etanercepte⁸⁸	50 mg/semana, totalizando 4 dispensações no mês	2,4 gramas	2,4 gramas
		48 injeções	48 injeções
Golimumabe⁴⁴	50 mg/mês	0,6 grama	0,6 grama
		12 injeções	12 injeções

Fonte: Relatório do demandante

O cálculo de custo-minimização do demandante concluiu que, no primeiro ano de tratamento, o certolizumabe pegol terá custo 13% inferior ao adalimumabe, 54% inferior ao infliximabe, 13% inferior ao etanercepte e 10% inferior ao golimumabe. Nos anos subsequentes, o certolizumabe pegol terá custo 25% inferior ao adalimumabe, 47% inferior ao infliximabe, 25% inferior ao etanercepte e 22% inferior ao golimumabe (Figura 7).

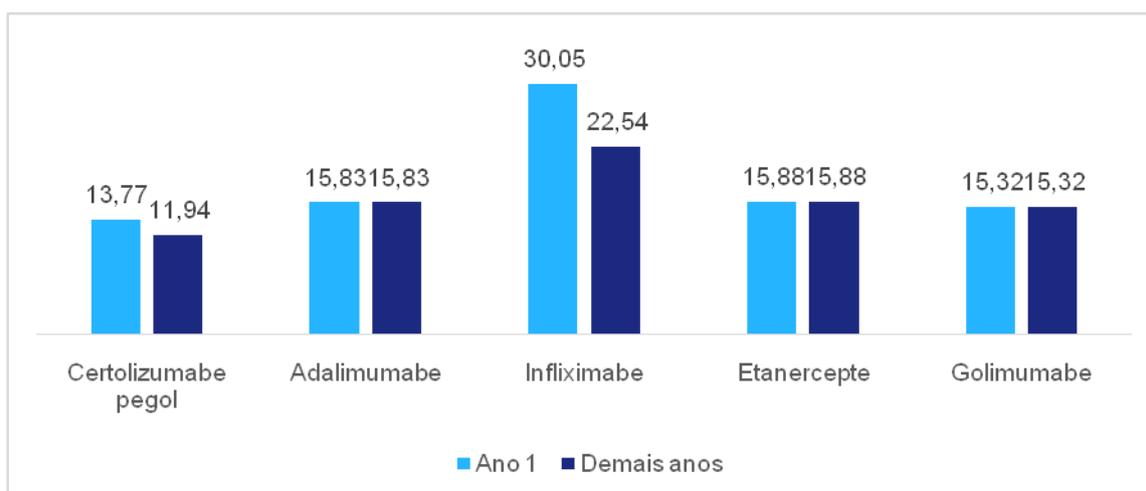


Figura 7 - Resultados da análise de custo-minimização – custo anual por intervenção (milhares de reais).

Fonte: relatório do demandante



As características do estudo elaborado pelo demandante estão apresentadas no quadro abaixo:

Quadro 1 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
A. Tipo de estudo	Custo-minimização	Não adequado. Com base no estudo Unpsgrat et al. (2016), certolizumabe pegol foi menos eficaz que infliximabe, etanercepte e golimumabe para o desfecho ACR 20. Deveria ter sido conduzida análise de custo-efetividade.
B. Tecnologia/intervenção	Certolizumabe pegol	Adequada
C. Comparadores	Adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe	Adequada
D. População-alvo	Pacientes com AP moderada a grave resistente a MMCD sintéticos	Adequada
E. Desfechos	ACR, PsARC, HAQ-DI e desfecho relacionado ao componente psicológico da doença (SF-36 MCS)	Não adequado. O demandante não compara os medicamentos para os desfechos ACR20, ACR50 e ACR70 em sua meta-análise de comparação indireta.
F. Horizonte temporal adequado	Não declarado	O demandante relata um custo inferior do certolizumabe pegol em comparação com os outros medicamentos disponíveis no SUS no primeiro ano e nos anos subsequentes, sem relatar o horizonte temporal.
G. Duração de cada ciclo	1 ano	Adequado.
H. Taxa de desconto	Não incluída.	-
I. Perspectiva	SUS	Adequada
J. Modelo	Não declarado.	Avaliação somente dos custos.
K. Tipos de custos	Diretos médicos (medicamentos)	O custo com a infusão de infliximabe não foi estimado. De acordo com o demandante, não foram considerados custos de administração, pois estes já estão previstos na APAC correspondente ao medicamento, de valor zero, visto que não é feito



		repassa para a administração e o medicamento é de compra centralizada pelo Ministério da Saúde.
L. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	Definido de acordo com a posologia dos medicamentos para o ciclo de um ano, considerando a fase de indução e de manutenção.	Adequado.
M. Busca por evidência	Foram incluídas oito publicações, sendo duas revisões sistemáticas e seis relatos do ensaio clínico randomizado RAPID-PsA.	O demandante realizou uma revisão sistemática de comparação indireta para embasar o seu pressuposto de equivalência terapêutica.
N. Origem dos dados econômicos	Portal da transparência.	Adequado. Foram utilizados dados de compras públicas oficiais.
O. Origem dos dados de efetividade	Meta-análise de comparação indireta realizada pelo demandante.	Para o desfecho ACR são apresentadas apenas a probabilidade de atingir a resposta ACR para cada medicamento, sem apresentar as comparações entre os medicamentos biológicos. Observa-se, entretanto, que os valores pontuais de ACR 20, 50 e 70 para o certolizumabe foram menores quando comparados a maioria dos anti-TNF
P. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI)	Não incluída. Foi realizado um estudo de custo-minimização.	Como existe evidência de que certolizumabe pegol é menos eficaz (ACR20 em 24 semanas) que etanercepte, infliximabe e golimumabe e possui menor custo, deveria ter sido apresentada a RCEI.
Q. Análise de sensibilidade	Não incluída	-
R. Resultado das análises de sensibilidade	Não incluída	-

ACR20: pelo menos 20% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology; ACR50: pelo menos 50% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology; ACR70: pelo menos 70% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology; PASI: índice de severidade e área de psoríase; HAQ-DI questionário de avaliação de saúde índice de incapacidade; PsARC: critérios de resposta na artrite psoriásica; CZP: certolizumabe pegol.

4.2.2 Limitações da análise de custo-minimização

- Tipo de análise: o demandante conduziu análise de custo-minimização com base em um estudo de comparação indireta, realizado com os mesmos estudos utilizados em outra revisão sistemática (Ungprasert et al, 2016), para demonstrar a equivalência



terapêutica entre o certolizumabe pegol e comparadores (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe).

- Entretanto, Ungprasert et al (2016), em sua meta-análise indireta, demonstraram resultados que favorecem etanercepte, infliximabe e golimumabe, com resultado estatisticamente significativo, para o desfecho ACR20.
- A proposta inicial do estudo de comparação indireta conduzido pelo demandante foi de avaliar os desfechos ACR 20, ACR 50, ACR 70 e PsARC, desfecho relacionado à incapacidade física (HAQ-DI) e desfecho relacionado ao componente psicológico da doença (SF-36 MCS). Entretanto, não foram demonstradas as comparações entre o certolizumabe pegol e os anti-TNF para os desfechos ACR 20, ACR 50 e ACR70.
- A seleção dos participante para a revisão sistemática pode ter comprometido os resultados, visto que foram selecionados subgrupos não previstos nos desenhos dos estudos pivotais.
- As diferenças observadas no estudo Ungprasert et al (2016) para os desfechos ACR, favorecendo etanercepte, infliximabe e golimumabe, podem justificar a elaboração de uma análise de custo-efetividade.

4.3. Análise de Impacto Orçamentário

O objetivo da análise de impacto orçamentário foi compreender qual seria o impacto financeiro no SUS da incorporação do certolizumabe pegol para o tratamento de pacientes com AP moderada a grave, e falha prévia ao tratamento com AINE.

Os custos considerados na análise foram os mesmos utilizados na análise de custo-minimização citada anteriormente. O horizonte temporal foi de cinco anos, contabilizados a partir de 2018.

Foi considerada uma população inicial de 9.344 indivíduos recebendo medicamentos biológicos para o tratamento da artrite psoriásica em 2015. O ano de 2014 foi utilizado como referência, por ser o último ano completo com dados disponíveis no DATASUS no período de realização da análise pelo demandante.

A taxa de entrada de novos pacientes no modelo foi calculada com base no histórico de novos pacientes desde 2011, coletado nas bases de dados do DATASUS. O cálculo foi feito considerando a proporção percentual de pacientes que iniciaram o tratamento com



medicamento biológico no ano em análise em relação ao total de pacientes do ano anterior. A taxa de entrada de novos pacientes decresce a cada ano, indo de 91% em 2012 a 19% em 2014.

Utilizando-se o histórico de entrada de novos pacientes, construiu-se a seguinte equação para cálculo da taxa de novos pacientes a cada ano: $y = 1,02x^{-1,01}$, na qual y representa a taxa de entrada em função do ano, e a variável x representa o ano em análise, sendo que 2012 é o ano 1, 2013 é o ano 2, chegando, sucessivamente, ao ano 9 em 2020. Calculando-se a média aritmética das taxas de entrada entre os anos de 2015 até 2020, chega-se à taxa de entrada média de 16% ao ano, valor aplicado no modelo de impacto orçamentário.

A taxa de troca de anti-TNF-alfa foi calculada dividindo-se o número de pacientes que receberam mais de um anti-TNF-alfa no mesmo ano pelo número total de pacientes recebendo drogas biológicas neste mesmo ano. A taxa assumida foi de 4% ao ano.

A taxa de saída de pacientes do modelo foi calculada dividindo-se o número de pacientes que deixaram de receber medicamentos biológicos (ou seja, que receberam no ano anterior e não receberam no ano em análise) pelo número total de pacientes em tratamento no ano anterior. A taxa assumida foi a média aritmética das taxas de saída do período de 2012-2014, cujo valor foi 14%.

O número total de pacientes no modelo chegou a 9.778 em 2022. A variação, ano a ano, está apresentada na Figura 8.

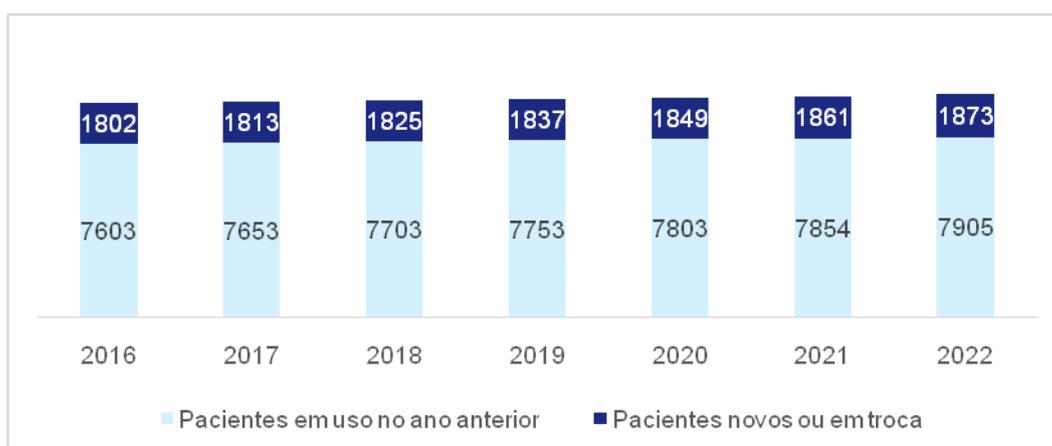


Figura 8 - Número de pacientes a cada ano
Fonte: Relatório do demandante



Devido a incorporação tardia, quando comparada aos outros anti-TNF-alfa concorrentes, já disponibilizados pelo SUS, prevê-se que o certolizumabe pegol terá uma cota de mercado máxima de 10% sobre os pacientes novos ou em troca de medicamentos biológicos. Desta forma, estimou-se que, em 2022, o certolizumabe pegol terá 10% de *market share* sobre os pacientes novos ou em troca de medicamento biológico (Tabela 14). Adotou-se uma curva de adoção teórica, baseada em exemplos de outros medicamentos.

Tabela 141 - Projeção de *market share* para o certolizumabe pegol em pacientes novos ou trocando de tratamento, 2018 a 2022.

	2018	2019	2020	2021	2022
Certolizumabe pegol	3%	5%	8%	10%	10%
Adalimumabe	49%	46%	44%	44%	44%
Infliximabe	8%	6%	4%	3%	3%
Etanercepte	33%	31%	29%	28%	28%
Golimumabe	8%	12%	15%	15%	15%

Fonte: Relatório do demandante

Com base nas dinâmicas populacionais apresentadas anteriormente, foi calculado o número de pacientes por intervenção por ano no período entre 2018 e 2022. Esses dados, apresentados na Figura 9, serviram de base para o cálculo do impacto orçamentário da incorporação do certolizumabe pegol.

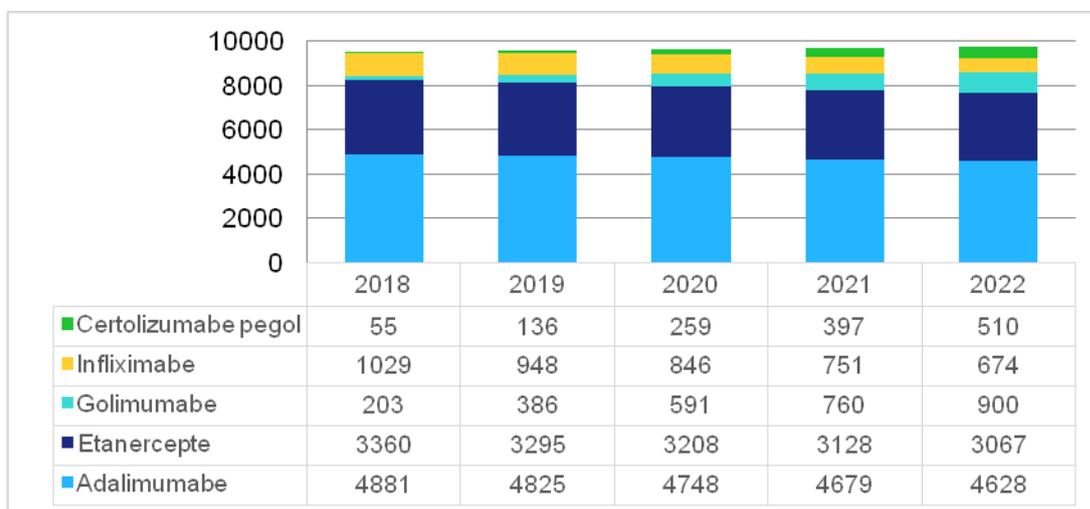


Figura 9 - Estimativa do número de pacientes por intervenção por ano no período entre 2018 e 2022.

Fonte: Relatório do demandante

Levando em consideração o custo anual das intervenções e a projeção do número de pacientes por intervenção, a incorporação do certolizumabe pegol geraria uma economia acumulada de cerca de 8,8 milhões de reais entre 2018 e 2022, como mostrado na Figura 10.

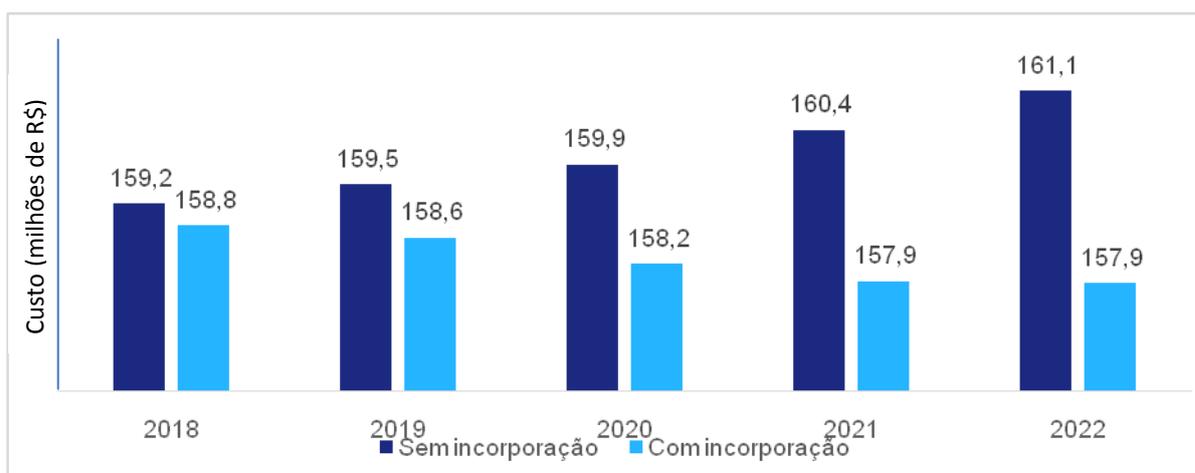


Figura 10 - Comparação dos custos entre os cenários com e sem incorporação do certolizumabe pegol (milhões de R\$), no período entre 2018 e 2022.

Fonte: Relatório do demandante

4.3.1. Análise de sensibilidade univariada

A fim de se avaliar quais parâmetros inseridos no modelo podem ser fonte de incerteza e mais interferem no resultado do impacto orçamentário, foi feita uma análise de sensibilidade univariada. Os parâmetros considerados nesta análise são apresentados na Tabela 15.

Observou-se que nenhuma das variáveis, quando alterada sozinha, fez com que o resultado seja um impacto orçamentário positivo. No caso mais conservador, em que a taxa de entrada de novos pacientes no modelo é nula, a economia gerada ao SUS foi de R\$ 0,97 milhões de reais (Figura 11).

Tabela15- Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade univariada

Parâmetro	Caso base	Limite inferior	Limite superior
Peso do pacientes	77	40	120
Market share	10%	5%	30%
Taxa de saída	15%	0%	30%
Taxa de troca	4%	0%	10%
Taxa de entrada	16%	0%	30%
Preço - adalimumabe - 40 mg	660	330	792
Preço - certolizumabe pegol - 200 mg	459	230	551
Preço - infliximabe - 100 mg	939	470	1127
Preço - etanercepte - 50 mg	331	165	397
Preço - golimumabe - 50 mg	1277	638	1532

Fonte: Relatório do demandante

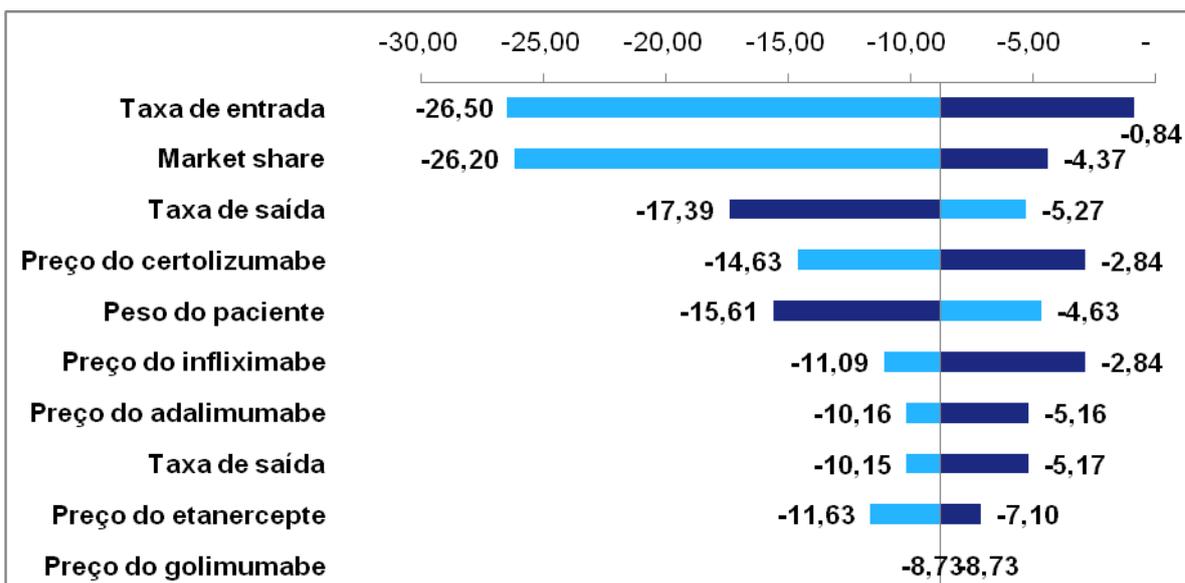


Figura 11 - Resultado da análise de sensibilidade univariada
Fonte: Relatório do demandante

4.3.2. Análise de sensibilidade probabilística

De acordo com a simulação de mil casos, considerando os dados apresentados, a probabilidade da incorporação do certolizumabe pegol gerar economia é de 97,3%, com 66,4% de probabilidade dessa economia ser superior a R\$ 5 milhões, como pode ser visto na Figura 12.

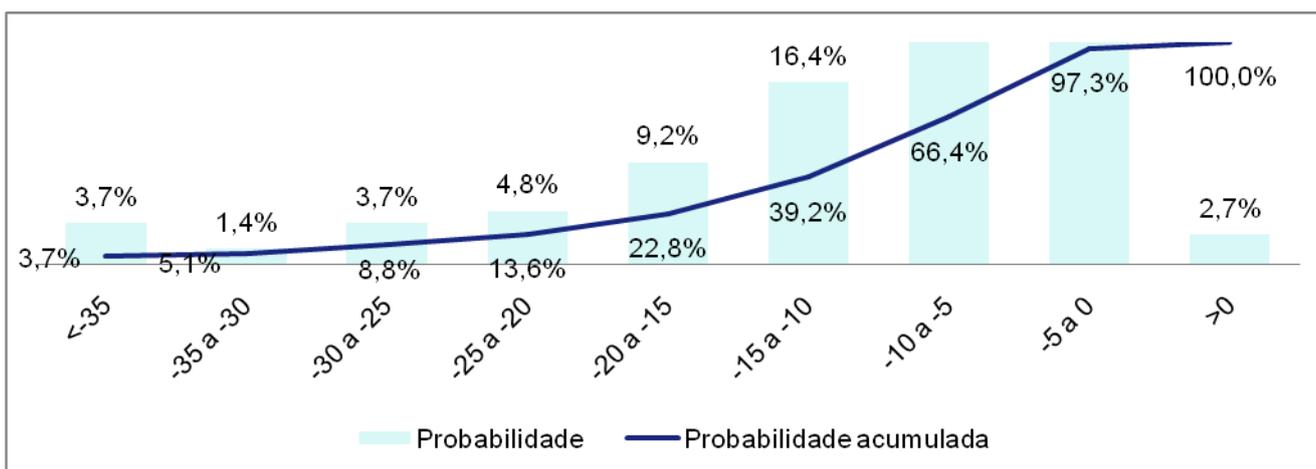


Figura 12- Probabilidades de diferença entre os cenários com e sem incorporação do certolizumabe pegol (faixas em milhões de R\$)
Valores negativos representam economia gerada pela incorporação
Fonte: Relatório do demandante



4.3.3. Limitações do impacto orçamentário:

Na análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante, a taxa de entrada pode ter sido superestimada, uma vez que os cálculos para a mesma foram feitos considerando os anos de 2014 a 2020, e não o horizonte temporal proposto (2018 a 2022), tendo em vista que a taxa de entrada decresce anualmente. Nesse sentido a economia estimada pelo demandante pode ter sido sobre-estimada. Entretanto, a análise de sensibilidade da avaliação econômica contemplou a variação da taxa de entrada, e pode-se observar que não foi encontrado resultado com impacto orçamentário positivo.

O demandante afirma ter utilizado o mesmo Market share previsto para o golimumabe, mas foi observado valores 50% menores.

5. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Avaliações da tecnologia certolizumabe pegol para tratamento de pacientes com AP moderada a grave resistente a MMCD sintéticos foram pesquisadas em sites das agências internacionais *Scottish Medicines Consortium (SMC/Escócia)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH/Canadá)*, *National Institute for Clinical Excellence and Health (NICE/Reino Unido)* e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/Austrália)*.

Scottish Medicines Consortium (SMC/Escócia)

A agência escocesa (SMC) incluiu o certolizumabe pegol conforme indicações da bula após avaliar as evidências do estudo RAPID-PsAe de revisão sistemática indireta, descritos anteriormente neste relatório. O demandante apresentou um estudo de custo-utilidade com modelagem de markov baseada no desfecho PsARC e em dados de qualidade de vida do HAQ-DI com horizonte temporal de seis meses. Após aplicar desconto para o sistema escocês, a análise mostrou que o certolizumabe pegol dominou os medicamentos adalimumabe, golimumabee infliximabe e a razão de custo efetividade incremental foi £22.228/AVAQ. Devido à ausência de diferenças nos desfechos de AP entre os grupos, o comitê considerou a análise de custo-minimização mais adequada. Nesta segunda análise, o certolizumabe pegol foi mais barato que as opções terapêuticas disponíveis, com a mesma eficácia (SMC, 2014).



Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH/C anadá)

A agência canadense (CADTH) incluiu o certolizumabe pegol para AP ativa moderada a grave em monoterapia ou associado ao metotrexato apenas quando o custo anual do tratamento com este medicamento não exceder o custo anual do tratamento com medicamentos biológicos mais baratos já disponibilizados. A decisão foi publicada em abril de 2015 a partir de revisão sistemática de literatura que incluiu resultados do ensaio clínico RAPID-PsA e de preços competitivos frente as alternativas terapêuticas disponibilizadas (preço anual mais barato que infliximabe, etanercepte e ustekinumabe, embora mais caro que adalimumabe e golimumabe) (CADTH, 2015).

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

A agência britânica (NICE) recomendou o uso de certolizumabe pegol em monoterapia ou em combinação com metotrexato para o tratamento da AP ativa somente se:

- A pessoa tem artrite periférica em três ou mais articulações dolorosas e três ou mais articulações inchadas, e a artrite psoriática não respondeu a pelo menos dois MMCD sintéticos em monoterapia ou em combinação.
- O tratamento normalmente deve ser iniciado com o medicamento menos dispendioso (levando em consideração os custos de administração do medicamento, a dose necessária e o preço do produto por dose). Isso pode ser variado para cada indivíduo, devido a diferenças no método de administração e esquemas terapêuticos.

OU

- A pessoa usou um anti-TNF, mas houve falha terapêutica secundária (a doença parou de responder) após as primeiras 12 semanas.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee(PBAC/Austrália)

O comitê australiano (PBAC) também recomendou a incorporação do cetolizumabe pegol para pacientes com AP ativa que apresentaram falha a um MMCD. A decisão foi

ⁱ Velocidade de hemossedimentação >25mm/h ou Proteína C reativa>15mg/L; e, contagem pelo menos 20 articulações ativas (inflamadas e edemacias) ou pelo menos 4 articulações ativas das seguintes articulações principais: cotovelo, pulso, joelho e ou tornozelo e ombro ou quadril.



publicada em novembro de 2014 a partir de estudo de custo minimização na qual o principal comparador foi o adalimumabe, enquanto etanercepte, golimumabe e infliximabe foram considerados comparadores secundários. O desfecho principal avaliado foi o ACR 50 entre 12 e 16 semanas, por meta-análise indireta incluindo apenas pacientes virgens de anti-TNF (PBAC, 2014).

6. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Alguns medicamentos estão em fase de desenvolvimento clínico para o tratamento da artrite psoriásica (Quadro 2). Essas novas tecnologias ainda não tiveram seu registro aprovado pela Anvisa para essa indicação.

As alternativas terapêuticas para artrite psoriásica que estão no horizonte tecnológico são:

Quadro 2 – Medicamentos potenciais para artrite psoriásica				
Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos/ indicação	Aprovado para artrite psoriásica
Abatacepte	Modulador de coestimulação seletivo de células T	Intravenosa ou subcutânea	• Fase 3 em andamento	- FDA (2017).
Apremilaste	Inibidor da fosfodiesterase 4	Oral	• Fase 3 concluído	- FDA (2014), - EMA (2015), - Austrália (2015), - Canadá (2015).
Brodalumabe	Antagonista do receptor da interleucina 17A	Subcutânea	• Fase 3 concluído	-
Guselkumabe	Inibidor da interleucina 23A	Subcutânea	• Fase 3 – ainda não aberto para recrutamento	-
Ixequizumabe	Antagonista da interleucina 17A	Subcutâneo	• Fase 3 em andamento • Fase 4 - ainda não aberto para recrutamento	- Japão (2016).
Tofacitinibe, citrato	Inibidor da enzima Janus quinase (JAK)	Oral	• Fase 3 concluído	-
Upadacitinibe	Inibidor seletivo da JAK1	Oral	• Fase 3 em andamento	-

Fontes: Cortellis™ da Thomson Reuters; www.clinicaltrials.gov; www.fda.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br; www.cadth.ca; www.tga.gov.au; www.clinicaltrialsregister.eu. **Atualizado em: 14/07/2017.**

Legenda: EMA - European Medicines Agency; FDA - U.S. Food and Drug Administration; Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária.



Os medicamentos adalimumabe, etanercepte e infliximabe possuem biossimilares registrados internacionalmente. No entanto, no Brasil não há um entendimento com relação à intercambialidade de tais medicamentos com os seus respectivos referências, os quais estão, inclusive, registrados na Anvisa para essa indicação.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Não existem estudos que avaliem o certolizumabe pegol comparado à outros medicamentos disponíveis no SUS por comparação direta.
- O ensaio clínico randomizado RAPID-PsA mostrou que o certolizumabe pegol foi melhor do que o placebo para os desfechos de eficácia. Não houve diferenças entre certolizumabe pegol e placebo para a segurança.
- A revisão sistemática de comparação indireta demonstrou que certolizumabe pegol foi menos eficaz que etanercepte, infliximabe e golimumabe e demonstrou eficácia semelhante ao adalimumabe para o desfecho ACR 20.
- O ensaio clínico randomizado RAPID-PsA apresentou boa qualidade metodológica (baixo risco de viés).
- As revisões sistemáticas apresentaram qualidade metodológica moderada a alta e qualidade da evidência moderada a muito baixa.
- Na comparação indireta realizada pelo demandante foram apresentadas apenas a probabilidade de atingir a resposta ACR para cada medicamento, sem mostrar as comparações entre eles. Observou-se, entretanto, que os valores pontuais de ACR 20, 50 e 70 para o certolizumabe pegol foram menores quando comparados a maioria dos anti-TNF.
- Certolizumabe pegol apresentou menor custo do que as outras alternativas disponíveis no SUS.
- A condução de um estudo de custo-efetividade deveria ser considerada, tendo em vista a não equivalência terapêutica entre certolizumabe e etanercepte, infliximabe e golimumabe e o menor custo do certolizumabe pegol.



8. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, os membros do plenário presentes na 58ª reunião ordinária da CONITEC, realizada no dia 03 de agosto de 2017, recomendaram que a matéria fosse submetida à consulta pública com recomendação inicial desfavorável à incorporação no SUS do Certolizumabe pegol para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa moderada a grave. Com base nas evidências científicas, considerou-se que o certolizumabe pegol tem eficácia inferior em relação aos medicamentos anti-TNF já disponíveis pelo SUS.

9. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 45/2017 foi realizada entre os dias 11/09/2017 e 02/10/2017. Foram recebidas 10 contribuições no formulário técnico-científico e 15 contribuições de experiência ou opinião.

9.1 Contribuições sobre experiência ou opinião

Todas as contribuições discordaram totalmente com a recomendação preliminar da CONITEC.

Em relação à origem, 6,7% (n=1) se referiu a contribuições de pacientes, 13,3% (n= 2) de familiar, amigo ou cuidador de paciente, 53,3% (n= 8) de profissionais de saúde, e 26,7% (n=4) de grupos, associação ou organização de pacientes (Gráfico 1).

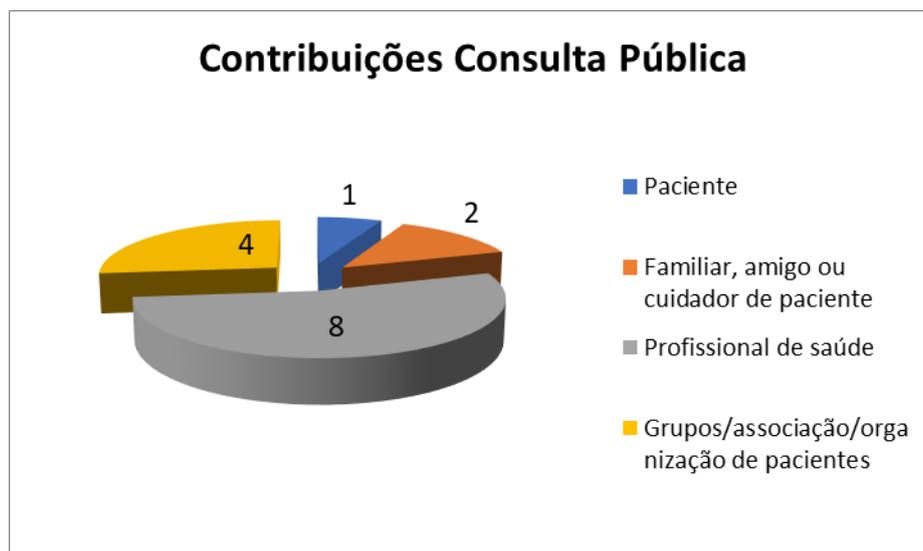


Gráfico 1 – Origem das contribuições da consulta pública de experiência e opinião



Na análise do teor, das 15 contribuições recebidas, uma foi excluída por ser duplicada. Os motivos apresentados para a discordância foram categorizados em: nova alternativa terapêutica, eficácia da terapia, segurança, comodidade posológica, segurança na gravidez, custos, mecanismo de ação e indicação para o uso do medicamento (Gráfico 2). A maioria das contribuições sobre a eficácia e segurança relataram resultados positivos do certolizumabe por meio de experiência clínica e/ou científica. Apontaram que o certolizumabe seria mais uma opção terapêutica para indivíduos que apresentaram resposta inadequada a outras alternativas disponíveis pelo SUS. Além disso, foi relatado que o medicamento é seguro na gravidez, possui um custo menor, além de ser um medicamento com mecanismo de ação fundamental para o tratamento da AP.

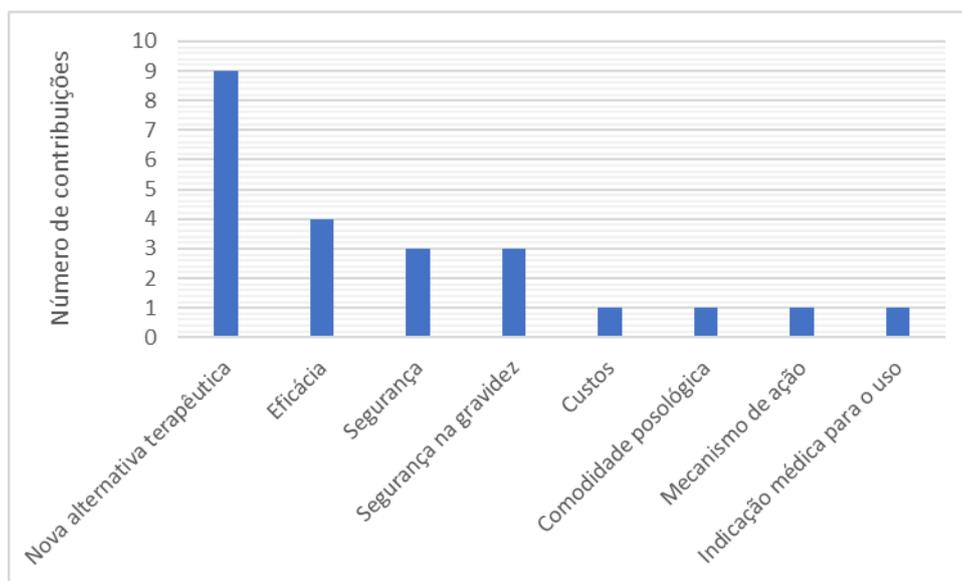


Gráfico 2 – Motivos das contribuições de experiência e opinião

9.2 Contribuições técnico-científicas

Das dez contribuições técnico-científicas, seis (60,0%) foram de profissionais de saúde, duas (20,0%) de paciente, familiar, amigo ou cuidador, uma (10,0%) de sociedade médica e uma (10,0%) contribuição da empresa demandante da incorporação do certolizumabe. Quanto a recomendação preliminar da CONITEC, 70% discordaram totalmente e 30% concordaram totalmente ou parcialmente. Três contribuições foram excluídas (sem conteúdo) e sete foram analisadas. Dessas, 42,9% (3) não apresentavam motivo ou embasamento técnico e uma foi experiência clínica com o uso de certolizumabe. Apenas as considerações de um profissional



de saúde, da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) e do fabricante da tecnologia avaliada continham evidências científicas e são discutidas a seguir.

O profissional de saúde incluiu uma evidência que já foi analisada neste relatório e outra que não foi considerada, pois não avalia o medicamento certolizumabe, objeto da incorporação. As considerações da SBR nesta consulta pública incluíram os medicamentos secuquinumabe, ustequinumabe e certolizumabe como um todo. De acordo com a SBR, devido a moderada taxa de falha primária (sem resposta adequada nas primeiras 12 semanas) e secundária (perda da resposta ao longo do tempo, após melhora inicial das 12 semanas), que totaliza 20 a 40% dos pacientes, está indicada a troca entre agentes da mesma classe (bloqueadores do TNF) ou mudança para medicamentos com outros mecanismos de ação. Em relação ao certolizumabe, foram apresentadas evidências de eficácia e segurança já incluídas neste relatório. Além disso, foram incluídas novas evidências, demonstrando que este medicamento seria seguro tanto para o uso durante a gestação, quanto na amamentação, por apresentar menor passagem placentária e baixa concentração no leite materno (<1%). Também, certolizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe demonstraram inibição da progressão radiográfica em 70 a 80% dos pacientes ao longo de dois anos.

O demandante da tecnologia encaminhou contribuições com respostas aos pontos levantados pelo Relatório da CONITEC disponibilizado em Consulta Pública. As respostas serão apresentadas em dois pontos principais:

- A. *Inferioridade do certolizumabe para o desfecho ACR 20 em comparação com etanercepte, infliximabe e golimumabe, relatada pelo estudo Ungprasert et al (2016).*

Demandante da proposta de incorporação

Quanto à metanálise de Ungprasert et al (2016), que relata inferioridade de eficácia do certolizumabe pegol, a mesma apresenta uma limitação importante que é a suposição de que os grupos de comparadores placebo são suficientemente similares em todos os ensaios. Além desta limitação, existe o viés gerado pelo reconhecido efeito “placebo creep”, que faz com que estudos mais recentes, como o RAPID-PsA apresentem menor diferença entre as respostas de eficácia dos grupos controle e intervenção.

O método apresentado pela UCB embasado na literatura científica para corrigir o “placebo creep” foi aceito pelo NICE e publicado em seu relatório, culminando com a incorporação de certolizumabe pegol para o tratamento de pacientes com artrite psoriásica.



Por meio da aplicação de uma metarregressão considerando o “placebo creep”, o certolizumabe pegol mostrou ser tão eficaz no desfecho ACR 20 quanto os demais medicamentos biológicos para artrite psoriásica, com tendência a ser melhor numericamente em alguns casos.

Como observou-se demonstração de eficácia equivalente em todos os desfechos incluído ACR 20, 50 e 70, a análise custo-minimização é indicada conforme estabelecido nas diretrizes do Ministério da Saúde.

Considerações à contribuição do demandante da proposta de incorporação

Apesar do NICE ter incorporado o certolizumabe no sistema de saúde da Inglaterra, o comitê observou que a comparação do ensaio clínico que avaliou o certolizumabe (RAPID-PsA) com ensaios clínicos para outros MMCD biológicos (e apremilaste) era incerta, apresentando os seguintes argumentos:

- As populações recrutadas em ensaios clínicos mudaram ao longo do tempo, com ensaios anteriores, excluindo os pacientes que estavam em uso de MMCD biológico, e ensaios posteriores que os incluíam. Existe uma variação entre os ensaios clínicos nos critérios de exclusão para a subpopulação em uso de MMCD biológico. O ensaio clínico RAPID-PsA é mais seletivo do que os estudos que avaliaram secuquinumabe, ustequinumabe e apremilaste no recrutamento de pacientes em uso de MMCD biológico, porque excluiu pacientes cuja doença não respondeu a um anti-TNF nas primeiras 12 semanas de tratamento.
- As taxas de resposta ao placebo aumentaram acentuadamente ao longo do tempo durante ensaios clínicos. O comitê concluiu que, não estava claro como essas questões haviam sido contabilizadas na submissão do fabricante. Logo, não foi possível fazer conclusões confiáveis sobre a diferença na eficácia de certolizumabe pegol usando as análises do fabricante.
- Certolizumabe pegol mostrou eficácia a curto prazo no tratamento da artrite psoriática em comparação com o placebo. Na população virgem de tratamento com MMCD biológico, todos os desfechos mostraram que o certolizumabe pegol era eficaz, mas sua eficácia relativa em comparação com etanercepte, adalimumabe, golimumabe e infliximabe era incerta, com diferentes



tratamentos sendo mais efetivos dependendo do desfecho e da análise (modelo não ajustado e ajustado).

- O comitê concluiu que, embora houvesse limitações nas análises, o certolizumabe é semelhante aos outros MMCD biológicos para melhorar os sintomas das articulações nas subpopulações virgem de tratamento ou em uso prévio de MMCD biológico.

O NHS (National Institute for Health Research) realizou, recentemente, uma revisão sistemática e um estudo econômico para avaliar o certolizumabe e o secuquinumabe para tratar a artrite psoriática ativa após uma resposta inadequada aos MMCD e corroborar a avaliação realizada pelo NICE. A network meta-analysis (NMA) foi conduzida para investigar a eficácia relativa do secuquinumabe e certolizumabe e os outros comparadores ativos. As análises foram realizadas para quatro desfechos: PsARC, HAQ-DI condicional à resposta, PsARC, PASI e ACR. Não foi analisada toda a população incluída nos estudos por causa da heterogeneidade nos ensaios clínicos, mas foram realizadas análises por subgrupos virgens de tratamento e em uso prévio de MMCD biológico. Os dados sugerem que a taxa de resposta ao placebo é uma fonte potencial de heterogeneidade, apesar de não haver uma razão clara para esse efeito. Por esse motivo, foram realizados modelos que se ajustam para a resposta ao placebo.

- *Pacientes virgens de tratamento com MMCD biológico*

Em termos da resposta PsARC, os resultados indicaram que, o secuquinumabe e certolizumabe possuem uma eficácia relativa em comparação com etanercepte, adalimumabe, golimumabe e infliximabe é incerta.

Em termos de HAQ-DI condicional à resposta PsARC, os resultados do modelo ajustado foram semelhantes ao modelo não ajustado. A mediana da alteração do escore HAQ-DI foi maior com infliximabe e etanercepte, seguido de secuquinumabe 300 mg, mas secuquinumabe 150 mg e certolizumabe foram piores do que todos os outros tratamentos, com exceção do apremilaste.

Os resultados da NMA não ajustada para PASI, indicaram que todos os tratamentos foram mais efetivos do que o placebo. A diferença entre os tratamentos foi incerta, com intervalos de confiança largos que se sobrepõem uns com os outros e as probabilidades do certolizumabe mudaram entre os modelos. Assim, o certolizumabe parece ser menos eficaz do que todos os outros tratamentos, com exceção do etanercepte e apremilaste, no modelo não



ajustado. No entanto, no modelo ajustado, o certolizumabe parece ser mais eficaz do que golimumabe, ustequinumabe, apremilaste e etanercepte e, semelhante ao adalimumabe.

Da mesma forma, para as respostas ACR, as diferenças entre os tratamentos eram incertas, com intervalos de confiança largos que se sobrepõem uns com os outros. Os resultados não ajustados sugeriram que os pacientes que tomavam secuquinumabe e certolizumabe apresentavam probabilidades menores de resposta do que aqueles em uso de infliximabe, etanercepte, golimumabe e adalimumabe. Após o ajuste para resposta ao placebo, as probabilidades de resposta tanto para secuquinumabe quanto para certolizumabe aumentaram.

- Pacientes em uso prévio de MMCD biológico

A evidência para a subpopulação em uso prévio de MMCD biológico é muito escassa, com apenas dois ensaios clínicos avaliando dois tratamentos (secuquinumabe e ustequinumabe). Portanto, o certolizumabe não foi avaliado.

Diante das evidências, observa-se que não é possível chegar a conclusões definitivas sobre a eficácia de certolizumabe em comparação com os medicamentos biológicos adalimumabe, etanercepte e infliximabe disponibilizados pelo SUS. A única evidência disponível que compara certolizumabe com outras alternativas é o estudo de Ungprasert et al (2016) que realiza uma comparação indireta e apresenta limitações. Um ensaio clínico randomizado que realize comparações diretas do certolizumabe com as alternativas disponíveis no SUS é importante para minimizar as incertezas apresentadas pelo estudo de comparação indireta Ungprasert et al (2016) e do ajuste do modelo devido ao efeito “placebo creep”.

B. Certolizumabe pegol na mulher em idade fértil, na gestação e lactação

Demandante do medicamento

O demandante apresentou novas evidências, descritas a seguir:

- Gisbert & Chaparro (2013) sugerem que devido ao fato do certolizumabe pegol não possuir fragmento Fc de uma molécula de IgG1 faz com que sua transferência placentária seja muito menor em comparação com outros anti-TNF;



- Mahadevan *et al.* (2013) demonstraram que tanto certolizumabe pegol como adalimumabe e infliximabe poderiam ser utilizados nos dois primeiros trimestres de gestação. Porém, devido aos níveis mínimos de transferência placentária observados no estudo, os autores sugerem que o certolizumabe pegol possa ser utilizado durante todo o período da gravidez;

- A *European League Against Rheumatism* (EULAR) recomendaram a utilização de medicamentos antirreumáticos durante a gravidez (SKORPEN *et al.*, 2016). O *guideline* reforça que, a realização de tratamento medicamentoso eficaz é possível com razoável segurança para o feto / criança durante a gravidez e lactação. Adicionalmente, a publicação também recomenda a utilização de certolizumabe pegol durante todo o período de gravidez como também durante o período de lactação.

Adicionalmente, a Sociedade Britânica de Reumatologia (BSR), em uma diretriz cuja metodologia de elaboração foi reconhecida e acreditada pelo NICE, apresenta certolizumabe pegol como o único anti-TNF compatível para utilização durante os três trimestres de gravidez, além do período de amamentação (FLINT *et al.*, 2016).

O estudo CRIB, estudo farmacocinético desenhado para avaliar se certolizumabe pegol era transferido através da placenta de mulheres grávidas para seus bebês, utilizou um imunoenensaio projetado para quantificar de maneira específica o certolizumabe pegol. Como resultado, não encontrou níveis mensuráveis em 13 de 14 amostras de sangue infantil no momento do nascimento e em todas as amostras infantis nas semanas quatro e oito após o nascimento (MARIETTE *et al.*, 2017).

Além disso, em recente publicação do estudo CRADLE, prospectivo, multicêntrico de farmacocinética, foi demonstrada mínima a nenhuma transferência de certolizumabe pegol no leite materno. Em conclusão, os achados sugerem que o nível de certolizumabe pegol ingerido pelo lactente durante a sucção é mínimo e indica que a continuação do tratamento com certolizumabe pegol, da paciente com doença inflamatória crônica, é compatível com a amamentação (CLOWSE *et al.*, 2017).

Considerações à contribuição

Gisbert & Chaparro (2013) avaliaram estudos que incluíram dados de 462 mulheres com doença inflamatória intestinal expostas a agentes anti-TNF durante a gravidez. Apesar desses medicamentos terem atravessado a placenta no final do segundo trimestre da



gestação, eles são de baixo risco no curto prazo. O uso de agentes anti-TNF após o segundo trimestre leva à exposição intra-uterina. Um aumento nas infecções tem sido observado recentemente em crianças expostas a imunomoduladores em combinação com os medicamentos anti-TNF no útero, suscitando preocupações quanto às consequências para o desenvolvimento do sistema imunológico. Consequentemente, foi sugerido que os fármacos anti-TNF devam ser interrompidos durante o segundo trimestre. O Certolizumabe é um fragmento Fab de um anticorpo monoclonal anti-TNF e, portanto, pode não ser interrompido durante uso na gravidez. Os medicamentos anti-TNF foram detectados no leite materno, embora em quantidades pequenas. Os relatos de caso não sugerem toxicidade; no entanto, os efeitos da exposição no recém-nascido merecem mais investigação.

Mahadevan *et al.* (2013) observaram que as concentrações de infliximabe e adalimumabe, mas não de certolizumabe, foram maiores em bebês no nascimento e em seus cordões do que em suas mães. Os níveis de certolizumabe em bebês e seus cordões foram $<2 \mu\text{g} / \text{ml}$. O nível médio de infliximabe no cordão era 160% o da mãe, o nível médio de adalimumabe no cordão era 153% o da mãe e o nível médio de certolizumabe no cordão era 3,9% o da mãe. Observou-se que o infliximabe e adalimumabe puderam ser detectados nos bebês por até 6 meses, entretanto, não foram notificadas anomalias congênitas ou complicações graves.

A EULAR realizou uma revisão sistemática de literatura e relatou que entre os MMCD biológicos, deve-se considerar a continuação dos anti-TNF durante a primeira parte da gravidez. Etanercepte e certolizumabe podem ser considerados para uso durante a gravidez devido à baixa taxa de passagem transplacentária. A baixa transferência para o leite materno foi demonstrada para infliximabe, adalimumabe, etanercepte e certolizumabe. A continuação dos anti-TNF deve ser considerada compatível com a amamentação. A diferença na transferência placentária relacionada à estrutura da molécula e meia-vida precisa ser levada em consideração ao selecionar um anti-TNF para mulheres em idade fértil. Como consequência, infliximabe e adalimumabe podem ser interrompidos, preferencialmente, às 20 semanas, e etanercepte na semana 30-32 da gravidez. A segurança do certolizumabe durante a gravidez precisa ser confirmada por novos estudos. Não existem evidências sólidas para a segurança do bebê para certolizumabe, golimumabe, abatacepte, tocilizumabe, rituximabe, belimumabe e anakinra, mas revisões sistemáticas de literatura e dados de registro não



sugerem qualquer evidência de danos desses agentes quando utilizados antes da concepção ou no primeiro trimestre (SKORPEN *et al.*, 2016).

A Sociedade Britânica de Reumatologia relata que infliximabe pode ser utilizado até a 16^a semana de gravidez e os medicamentos adalimumabe, etanercepte e certolizumabe durante o primeiro e segundo trimestre de gravidez, sendo que o certolizumabe pode ser utilizado também no terceiro trimestre de gravidez, entretanto os dados são limitados. Na amamentação os anti-TNF adalimumabe, etanercepte, infliximabe e certolizumabe podem ser utilizados (dados limitados). Não há dados para avaliar o golimumabe na gravidez e amamentação.

Mariette *et al.* (2017) observou que 13/14 crianças não apresentaram níveis de certolizumabe quantificáveis ao nascer (<0,032 µg/mL); um bebê apresentou um nível mínimo de certolizumabe de 0,042 µg/mL (proporção plasmática infantil / mãe: 0,09%); nenhum bebê apresentou níveis quantificáveis em 4 e 8 semanas. As amostras do cordão umbilical de 3/15 apresentaram níveis de certolizumabe quantificáveis (máximo: 0,048 µg / mL). Não foram detectados anticorpos anti-certolizumabe em mães, cordões umbilicais ou bebês. Os bebês de mães expostas ao certolizumabe tinham um perfil de segurança consistente com o de bebês de mães não expostas. Isto indica a não transferência placentária de certolizumabe de mães para bebês, sugerindo falta de exposição durante o segundo e terceiro trimestres.

Clowse *et al.* (2017) observaram que quando quantificáveis, as concentrações de certolizumabe foram menores do que 1% da concentração plasmática observada com dose terapêutica, indicando transferência mínima do certolizumabe para o leite materno. A dose relativa do bebê foi de 0,15% da dose materna, sendo que um valor <10% é considerado improvável que seja de interesse clínico. A absorção de certolizumabe por bebês através do leite materno é improvável devido à sua baixa biodisponibilidade oral e à estrutura molecular sem Fc.

As outras evidências apresentadas pelo demandante na consulta pública já foram incluídas neste relatório ou não se referem à AP.



9.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela consulta pública não foi possível chegar a conclusões definitivas sobre a eficácia de certolizumabe em comparação com os medicamentos biológicos adalimumabe, etanercepte e infliximabe disponibilizados pelo SUS. Um ensaio clínico randomizado que realize comparações diretas do certolizumabe com as alternativas disponíveis no SUS é importante para minimizar as incertezas das evidências apresentadas. Neste sentido, o plenário da CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial.

10. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 62ª reunião ordinária, no dia 07/12/2017, deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação do certolizumabe para o tratamento da artrite psoriásica em pacientes adultos com resposta inadequada a medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 319/2017.



11. DECISÃO

PORTARIA Nº 7, DE 24 DE JANEIRO DE 2018

Torna pública a decisão de não incorporar o certolizumabe pegol para o tratamento de artrite psoriásica em pacientes adultos com resposta inadequada a medicamentos modificadores do curso da doença no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

Art.1º Não incorporar o certolizumabe pegol para o tratamento de artrite psoriásica em pacientes adultos com resposta inadequada a medicamentos modificadores do curso da doença no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art.2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

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.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



12. REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula do Certolizumabe Pegol (2017). Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6185072017&pIdAnexo=5824514. Acessado em: 31 de Maio de 2017.

Barnas JL, Ritchlin CT. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Nov;41(4):643-63. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.006.

Boehncke WH, Qureshi A, Merola JF, Thaçi D, Krueger GG, Walsh J, Kim N, Gottlieb AB. Diagnosing and treating psoriatic arthritis: an update. *Br J Dermatol*. 2014 Apr;170(4):772-86. doi: 10.1111/bjd.12748.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Portaria SAS/MS nº 1.204, de 4 de novembro de 2014. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Artrite Psoriaca. Disponível em: <portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/15/Artrite-Psor--aca.pdf>. Acesso em: 19 jun 2017.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Portaria Conjunta nº 6/2017 - Publicada em 19/07/2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Psoriaca. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatório_PCDT_Artrite_Psoriaca_Secretário_nº277.pdf> Acesso em: 26 jul 2017.

CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Certolizumab for Psoriatic Arthritis. Septeber 2, 2014. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0394_Cimzia-PsA_Apr-21-15.pdf>. Acesso em: 16 jul 2017.

Carneiro S, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Ranza R, Gonçalves CR, Keiserman M, Meirelles Ede S, Pinheiro Mde M, Ximenes AC, Bernardo W, Sampaio-Barros PD; Comissão de Espondiloartrites da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Recommendations for the management and treatment of psoriatic arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2013. doi: 10.1590/S0482-50042013000300002. May-Jun;53(3):227-41.

Clowse ME, Förger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, van Tubergen A, Shaughnessy L, Simpson J, Teil M, Toublanc N, Wang M, Hale TW. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1890-1896. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211384.

Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 - Guias de avaliação e tratamento Sociedade Brasileira de Dermatologia. 2 ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2012. 172 p. ISBN 978-85-89240-04-8. Disponível em: <http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/24326/4057388_345331.pdf> Acesso em: 19 jun 2017.



Dhillon S. Certolizumab pegol: a review of its use in patients with axial spondyloarthritis or psoriatic arthritis. *Drugs*. 2014 Jun;74(9):999-1016. doi: 10.1007/s40265-014-0239-z.

Gisbert JP, Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013 Sep;108(9):1426-38. doi: 10.1038/ajg.2013.171.

Gladman D, Fleischmann R, Coteur G, Woltering F, Mease PJ. Effect of certolizumab pegol on multiple facets of psoriatic arthritis as reported by patients: 24-week patient-reported outcome results of a phase III, multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jul;66(7):1085-92. doi: 10.1002/acr.22256.

Gladman D, Fleischmann R, Szegvari B, Peterson L, Mease PJ. Long-term maintenance of improvements in multiple facets of psoriatic arthritis with certolizumab pegol: 96-week patient-reported outcome results of the rapid-psa study. *Value in health*. 17: A386 p. 2014b.

Gladman D, Fleischmann R, Harris K, Peterson L, Mease PJ. Certolizumab pegol is associated with long-term improvements in patient-reported outcomes in psoriatic arthritis: 4-year outcomes from the RAPID-PsA study. *Value in health*. 19: A594 p. 2017.

Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, Arthanari S, Cunningham J, Flanders L, Moore L, Crossley A, Purushotham N, Desai A, Piper M, Nisar M, Khamashta M, Williams D, Gordon C, Giles I; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Sep;55(9):1693-7. doi: 10.1093/rheumatology/kev404.

Kavanaugh A, Gladman D, van der Heijde D, Purcaru O, Mease P. Improvements in productivity at paid work and within the household, and increased participation in daily activities after 24 weeks of certolizumab pegol treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):44-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205198.

Kavanaugh A, Gladman D, van der Heijde D, Purcaru O, Mease PJ. Sustained improvements in productivity at paid work and within household, and increased participation in daily activities over time with certolizumab pegol in patients with psoriatic arthritis: 48-week results from the rapid-psa study. *Value in health*. 16: A570 p. 2013

Kavanaugh A, Gladman D, van der Heijde D, Purcaru O, Mease PJ. Sustained improvements in workplace and household productivity and social participation with certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis. *Value in health*. 17: A387-a388 p. 2014.

Kingsley GH, Scott DL. Assessing the effectiveness of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis – a systematic review. *Psoriasis: Targets and Therapy*. Vol 5. 2015. doi: 10.2147/PTT.S52893.



Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, Ullman T, Glover S, Valentine JF, Rubin DT, Miller J, Abreu MT. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Mar;11(3):286-92; quiz e24. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.011.

Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, van Tubergen A, Shaughnessy L, Simpson J, Teil M, Helmer E, Wang M, Chakravarty EF. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Oct 13. pii: annrheumdis-2017-212196. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212196.

Mease PJ, Fleischmann RM, Wollenhaupt J, Deodhar A, Gladman D, Stach C, Hoepken B, Peterson L, van der Heijde D. Effect of certolizumab pegol over 48 weeks on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis with and without prior tumor necrosis factor inhibitor exposure. *Arthritis and rheumatism*. 65: S132-s133 p. 2013.

Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, Woltering F, Stach C, Hoepken B, Arledge T, van der Heijde D. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):48-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203696.

Mease P, Deodhar A, Fleischmann R, Wollenhaupt J, Gladman D, Leszczyński P, Vitek P, Turkiewicz A, Khraishi M, FitzGerald O, Landewé R, de Longueville M, Hoepken B, Peterson L, van der Heijde D. Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumour necrosis factor exposure. *RMD Open*. 2015 Jun 25;1(1):e000119. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000119.

NICE National Institute for Health and Care Excellence. Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. Technology appraisal guidance [TA445]. Last updated May 2017. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta445/resources/certolizumab-pegol-and-secukinumab-for-treating-active-psoriatic-arthritis-after-inadequate-response-to-dmards-pdf-82604786303941>> Acesso em: 16 jul 2017.

Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Nov;41(4):545-68. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.001.

Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, Padula A, Lubrano E, Mantovani LG. Pharmacoeconomic issues in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2012. Jul;89:103-5. doi: 10.3899/jrheum.120258.

PBAC Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. bDMARDs for psoriatic arthritis: utilisation analysis. October 2015. Disponível em: <<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/participants/public-release-docs/10-2015/bdmard-psoriatic-arthritis-dusc-prd-2015-10-final.pdf>> Acesso em: 16 jul 2017.

Sampaio-Barros PD. Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil. *Am J Med Sci*. 2011 Apr;341(4):287-8. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31820f8caf.



SMC Scottish Medicines Consortium. Certolizumab for active psoriatic arthritis. Disponível em:

<https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/certolizumab_pegol_Cimzia_FINAL_June_2014_for_website.pdf> Acesso em: 16 jul 2017.

Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, da Silva J, Nelson-Piercy C, Cetin I, Costedoat-Chalumeau N, Dolhain R, Förger F, Khamashta M, Ruiz-Irastorza G, Zink A, Vencovsky J, Cutolo M, Caeyers N, Zumbühl C, Østensen M. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016 May;75(5):795-810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840.

Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4):428–38.

Van der Heijde D, Fleischmann R, Wollenhaupt J, Deodhar A, Kielar D, Woltering F, Stach C, Hoepken B, Arledge T, Mease PJ. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):233-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203697.



13. APÊNDICES

APÊNDICE 1

Tabela 16 - Principais resultados do ensaio clínico RAPID-PsA.

COMPARADOR E DOSE	RELATO	TEMPO/DESFECHO	RESULTADO
ECR RAPID-PsA - Fase duplo cego (0 a 24 semanas)			
Placebo (n = 136)	Mease, 2014	12 semanas ACR20	Favorece CZP (p<0,001) CZP200mg: 58,0% CZP400mg: 51,9% Placebo: 24,3%
		24 semanas ACR50	Favorece CZP (p<0,001) CZP: 42,1% Placebo: 12,5%
CZP 200mg/15 dias (n= 138)		ACR70	CZP: 26,0% Placebo: 4,4%
		HAQ-DI	CZP: -0,5 Placebo: -0,19
CZP 400mg/ mês (n = 135)		PASI75	CZP200mg: 62,2% CZP400mg: 60,5% Placebo: 15,1%
		PsARC	CZP200mg: 78,3% CZP400mg: 77,0% Placebo: 33,1%
		Segurança	Não houve diferença entre os grupos para a ocorrência de eventos adversos, eventos adversos graves ou infecções,
	Heijde, 2014	24 semanas Progressão radiográfica	Sem diferença entre grupos na análise pré-especificada [#]
		Não - progressão radiográfica	Análise <i>post hoc</i> : Favorece CZP (p< 0,001)* CZP200mg: 83,3% CZP400mg: 76,3% Placebo: 34,6%
	Gladman, 2014a	24 semanas HAQ DI	Favorece CZP (p< 0,001) CZP200mg: -0,43 ± 0,54 CZP400mg: -0,52± 0,66 Placebo: -0,17±0,43
		Fadiga	CZP200mg: -2,2 ± 2,6 CZP400mg: - 1,9 ±2,3 Placebo: - 0,6 ± 2,3

[#]Menor pontuação observada utilizada para dados faltantes no baseline e maior pontuação observada utilizada para dados faltantes na semana 24

*Ponto corte ≤0,0 mTSS; Pacientes que mudaram de grupo ou saíram do estudo foram considerados como falha (progressão).



Tabela 17 - Principais resultados do ensaio clínico RAPID-PsA.(Continuação)

COMPARADOR E DOSE	RELATO	TEMPO/ DESFECHO	RESULTADO	
ECR RAPID-PsA - Fase aberta (48 a 96 semanas)				
CZP 200mg/15 dias (n= 138) CZP 400mg/ mês (n = 135) ECR RAPID-PsA	Mease, 2015	48 semanas		
		ACR20	CZP200mg: 66,7% CZP400mg: 65,9%	
		ACR50	CZP200mg: 49,3% CZP400mg: 45,9%	
		ACR70	CZP200mg: 34,8% CZP400mg: 30,4%	
		PASI75	CZP200mg: 66,7% CZP400mg: 61,8%	
		96 semanas		
		ACR20	CZP200mg: 68,8% CZP400mg: 59,3%	
		ACR50	CZP200mg: 50,7% CZP400mg: 48,9%	
		ACR70	CZP200mg: 35,6% CZP400mg: 34,1%	
		PASI75	CZP200mg: 58,9% CZP400mg: 46,1%	
	Progressão radiográfica	CZP: 0,14 IC95% (-0,04; 0,33)		
	Eventos adversos	Global: CZP: 87,8% Eventos adversos sérios: 17,0% Descontinuação por evento adverso: 9,2%		
Gladman, 2014b		96 semanas		
		HAQ DI	CZP: -0,52	
		Fadiga	CZP: -2,4	
Gladman, 2016		HAQ DI	CZP: -0,5	
		Fadiga	CZP: -2,3	

ACR20: pelo menos 20% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology; ACR50: pelo menos 50% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology; ACR70: pelo menos 70% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology; PASI: índice de severidade e área de psoríase; HAQ-DI questionário de avaliação de saúde índice de incapacidade; PsARC: critérios de resposta na artrite psoriásica; CZP: certolizumabe pegol.



APÊNDICE 2

RISCO DE VIÉS DO ECR RAPID-PsA.

Critérios de avaliação risco de viés Cochrane - ECR RAPID-PsA	
Geração da sequência de Alocação	Baixo risco de viés <i>Randomisation 1:1:1. Stratified by investigator site and prior exposure to TNF inhibitor according to an interactive voice response system</i>
Sigilo de Alocação	Baixo risco de viés <i>Interactive voice response system</i>
Cegamento dos participantes e pessoal	Incerto As características organolépticas do fármaco podem ter interferido neste quesito, uma vez que a solução do ativo apresenta viscosidade e cor diferenciada da do placebo (Solução amarelada vs. Solução transparente) <i>Administered subcutaneously by investigators using a blinded prefilled syringe</i>
Cegamento dos avaliadores dos resultados	Baixo risco de viés <i>All study site personnel with roles in the study and patients were masked to treatment assignment; study drug kits were identical irrespective of treatment.</i>
Dados dos desfechos incompletos	Baixo risco de viés Utiliza ITT. Risco incerto para análises imputadas pelo método <i>Last observation carried forward</i> devido ao elevado grau de perdas no grupo placebo. <i>Analyses were conducted in the randomised set (RS), which included all patients randomised to the study. Non-responder imputation was used for ACR, PASI, PsARC and MDA responses, in which patients who discontinued from the study, or had missing data, were considered non-responders. Patients who escaped placebo treatment at week 16 were considered placebo non-responders from week 16 onwards. CZP patients eligible for escape continued to receive CZP and were not assumed to be non-responders from week 16. Last observation carried forward (LOCF) imputation methodology was used for missing HAQ-DI, LEI, LDI and mNAPSI data</i>
Relato seletivo de desfechos	Baixo risco de viés <i>ClinicalTrials.gov (NCT01087788)</i>



APÊNDICE 3

GRADE

Tabela 18 - Avaliação da qualidade da evidência do estudo de Ungprast et al (2016) pelo GRADE.

Desfecho	Intervenções por comparações indiretas	Tempo (semanas)	Nº estudos	Nº Pacientes	Risco de Viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de Publicação	Qualidade	RR
ACR20	Todos os outros anti-TNF/Certolizumabe	NR	NR	NR	não	não	sim	não	sim	Baixa	2.20(1.48–3.26)
	Certolizumabe/Apremilaste20mg	NR	NR	NR	não	sim	sim	não	sim	Muito Baixa	1.53(0.88–1.53)
	Certolizumabe/Apremilaste30mg	NR	NR	NR	não	sim	sim	não	sim	Muito Baixa	1.10(0.66–1.82)
	Certolizumabe/Utsequinumabe 45mg	NR	NR	NR	não	sim	sim	não	sim	Muito Baixa	1.08(0.71–1.64)
	Certolizumabe/Utsequinumabe 90mg	NR	NR	NR	não	sim	sim	não	sim	Muito Baixa	0.95(0.63–1.44)
	Certolizumabe/Secuquinumabe75mg	NR	NR	NR	não	sim	sim	não	sim	Muito Baixa	0.86(0.42–1.79)
	Certolizumabe/Secuquinumabe150mg	NR	NR	NR	não	sim	sim	não	sim	Muito Baixa	0.50(0.25–1.00)
	Certolizumabe/Secuquinumabe300mg	NR	NR	NR	não	sim	sim	não	sim	Muito Baixa	0.55(0.28–1.09)

Tabela 19 -Avaliação da qualidade da evidência do estudo de kingsley et al (2015) pelo GRADE.

Desfecho	Intervenções	Tempo (semanas)	Nº estudos	Nº Pacientes	Risco de Viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de Publicação	Qualidade	RR
ACR20	Certolizumabe x Placebo	12/24	1	NR	não	não	Não	não	sim	Moderada	2,39 (1,72–3,32)