

# Certolizumabe pegol para o tratamento da artrite psoriática

Nº 486

Novembro/2019



**medicamento**

## RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS NA SAÚDE  
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

# Certolizumabe pegol para o tratamento da artrite psoriásica

Brasília – DF  
2019



2019 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.

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias na Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Espanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar.

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

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

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

**Responsáveis pela elaboração do relatório**

**Revisão sistemática, síntese da evidência, avaliação das evidências, análise crítica da avaliação econômica e análise do impacto orçamentário**

Daniel da Silva Pereira

Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

Thais Conceição Borges

**Responsáveis pela revisão do relatório**

Edison Vieira de Melo Junior

Clementina Corah Lucas Prado

**Responsável pela supervisão do relatório**

Vania Cristina Canuto Santos



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> A figura resume a patogênese da AP. Mesmo com a existência de heterogeneidade no envolvimento sistêmico e nas manifestações clínicas, a entesite parece ser o motivo principal da doença. Fatores genéticos e ambientais predispoem os indivíduos, mesmo os saudáveis, e contribuem para o desenvolvimento da doença. Vários mediadores, como citocinas e proteases pró-inflamatórias, podem ser encontrados no líquido sinovial e no soro de pacientes com AP. ....	14
<b>Figura 2.</b> Comparação das estruturas moleculares dos MMCD-b anti-TNF: infliximabe, adalimumabe, etanercepte e certolizumabe pegol. ....	20
<b>Figura 3.</b> Representação esquemática do mecanismo de ação do certolizumabe pegol sobre TNF transmembrana e subsequente regulação.....	21
<b>Figura 4.</b> Desenho do estudo da coorte retrospectiva.....	34
<b>Figura 5.</b> Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos seguindo os critérios da Colaboração Cochrane, Risk of Bias 1.0. ....	36
<b>Figura 6.</b> Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos seguindo os critérios da Colaboração Cochrane, Risk of Bias 2.0. ....	37
<b>Figura 7.</b> Taxas de descontinuação dos MMCD-b durante os 12 meses de seguimento. ....	42
<b>Figura 8.</b> Taxas de descontinuação dos MMCD-b durante os 12 meses de seguimento. ....	42
<b>Figura 9.</b> Índice de adesão dos pacientes nos 12 meses de acompanhamento.....	43
<b>Figura 10.</b> Fluxograma do processo de seleção dos estudos. ....	87
<b>Figura 11.</b> Fluxograma da seleção de estudos incluídos no relatório. ....	89

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Critérios diagnósticos de classificação para a artrite psoriásica (CASPAR).....	16
<b>Quadro 2.</b> Tratamento ofertado pelo Sistema Único de Saúde pelo atual PCDT de AP. ....	19
<b>Quadro 3.</b> Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia. ....	23
<b>Quadro 4.</b> Considerações sobre os estudos apresentados pelo demandante e pela SE da Conitec. ....	28
<b>Quadro 5.</b> Resultados para meta-análises de comparação indireta entre certolizumabe pegol e secuquinumabe 300 mg para resposta ACR segundo exposição prévia aos anti-TNF. ....	34
<b>Quadro 6.</b> Resultados para meta-análises de comparação indireta entre certolizumabe pegol e secuquinumabe 300 mg para desfechos de segurança da população geral. ....	35
<b>Quadro 7.</b> Resultados de DAS28-CRP no uso de certolizumabe pegol, em 96 semanas de RAPID-PsA.....	38
<b>Quadro 8.</b> Resultados de eficácia do certolizumabe pegol, em 216 semanas do estudo RAPID-PsA. ....	39
<b>Quadro 9.</b> Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	44
<b>Quadro 10.</b> Esquemas de administração dos MMCD-b que fizeram parte do custo. ....	47
<b>Quadro 11.</b> Dinâmica populacional de pacientes que realizaram troca entre agentes anti-TNF, 2012 a 2018. ....	48
<b>Quadro 12.</b> Análise de impacto orçamentário para horizonte de cinco anos da incorporação do certolizumabe pegol.....	49
<b>Quadro 13.</b> Medicamentos potenciais para o tratamento da artrite psoriásica com uso prévio de anti-TNF... ..	53
<b>Quadro 14.</b> Estudos enviados na consulta pública nº 53/2019 por meio do formulário técnico científico. ....	70
<b>Quadro 15.</b> Plataforma de buscas e estratégia utilizadas pela SE da Conitec.....	88



**Quadro 16.** Resumo do julgamento pelo Risk of Bias 2.0. .... 90

## **LISTA DE TABELAS**

**Tabela 1.** Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) estruturada e elaborada pelo demandante. .... 24

**Tabela 2.** Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) estruturada e elaborada pela SE da Conitec. .... 26

**Tabela 3.** Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 53/2019 de acordo com a origem. .... 58

**Tabela 4.** Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 53/2019 por meio do formulário técnico científico. .... 58

**Tabela 5.** Contribuições experiência e opinião da consulta pública nº 53/2019 de acordo com a origem. .... 73

**Tabela 6.** Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 53/2019 por meio do formulário de experiência e opinião. .... 74

**Tabela 7.** Estratégias e plataformas de busca do demandante. .... 86



## SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	8
2.	APRESENTAÇÃO	10
3.	RESUMO EXECUTIVO	11
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA	14
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	14
4.2	Diagnóstico	16
4.3	Tratamento recomendado	18
5.	A TECNOLOGIA	20
5.1	Descrição	20
5.2	Ficha técnica	21
5.3	Preço proposto para incorporação	23
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	24
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante	24
6.1.2	Evidências complementares informadas pelo demandante	25
6.2	Evidência apresentada pela Secretária-Executiva (SE) da Conitec	26
6.3	Evidência considerada por ambas as buscas	27
6.4	Características dos estudos incluídos no relatório	30
6.4.1	Revisão sistemática	30
6.4.2	Ensaio clínico randomizado	32
6.4.3	Estudo observacional	33
6.5	Avaliação das evidências	34
6.5.1	Revisão sistemática	34
6.5.1.1	Eficácia e segurança	34
6.5.1.2	Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados	36
6.5.1.3	Limitações	37
6.5.2	Ensaio clínico randomizado	38
6.5.2.1	Eficácia	38
6.5.2.2	Segurança	40
6.5.2.3	Limitações	40
6.5.3	Estudo observacional	41
6.5.3.1	Efetividade	41
6.5.3.2	Avaliação de qualidade metodológica do estudo observacional	43
6.5.3.3	Limitações	43
6.5.4	Avaliação econômica	44
6.5.4.1	Limitações	47
6.5.5	Análise de impacto orçamentário	48
6.5.5.1	Limitações	50
6.5.6	Avaliação por outras agências de avaliação de tecnologia em saúde	50
6.5.7	Monitoramento do horizonte tecnológico	52
7.	IMPLEMENTAÇÃO	54
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
9.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	56
10.	CONSULTA PÚBLICA	57



10.1	Contribuições técnico-científicas	57
10.2	Contribuições sobre a experiência ou opinião	73
10.3	Avaliação global das contribuições	77
11.	RECOMENDAÇÃO FINAL	77
12.	DECISÃO	78
13.	REFERÊNCIAS	79
14.	ANEXOS	86
14.1	Estratégias de busca utilizadas pelo demandante	86
14.2	Fluxograma de seleção dos estudos do demandante	87
14.3	Estratégias de busca utilizadas pela SE da Conitec	88
14.4	Fluxograma de seleção dos estudos da SE da Conitec.	89
14.5	Risco de viés	90



## 1. 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 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 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, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (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 e Inovação em Saúde (DGITIS/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, Inovação 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, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## **2. APRESENTAÇÃO**

O presente relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 24 de abril de 2019, pelo demandante UCB Biopharma S.A., sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário, para duas indicações, do certolizumabe pegol, para artrite psoriásica (AP). Foram realizadas três perguntas de pesquisa pelo demandante e mais quatro proposições de subgrupos de pacientes em outras perguntas. Apenas a primeira pergunta foi analisada neste relatório, uma vez que, no caso de mais de uma indicação, devem ser protocoladas na Conitec solicitações específicas para cada uma delas, conforme Art. 15 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011 e Art. 26 da Portaria nº 2.009, de 13 de setembro de 2012. O demandante solicitou o certolizumabe pegol para pacientes com AP ativa que falharam com anti-inflamatórios não esteroides, medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCD-s), e aos MMCD biológicos (MMCD-b), anti-TNF, disponíveis no Sistema Único de Saúde.



### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Certolizumabe Pegol (Cimzia®)

**Indicação:** Artrite Psoriática

**Demandante:** UCB Biopharma S.A.

**Introdução:** A artrite psoriática (AP) é uma doença articular inflamatória crônica, sendo associada comumente à pacientes com psoríase. A AP pode causar danos e incapacidade articular permanente. A AP pertence ao grupo das espondiloartrites. As espondiloartrites são caracterizadas por apresentar sorologia negativa do fator reumatoide e acometimento da pele (psoríase), unhas (ungueal), articulações periféricas, do esqueleto axial (espondilite ou sacroileíte), entesites (local de inserção de tendões, ligamentos e cápsula articular às superfícies ósseas) e dactilites (“dedo em salsicha”). O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de AP divide o tratamento em não medicamentoso e medicamentoso. O tratamento não medicamentoso consiste no controle de fatores relacionados ao risco aumentado de outras doenças crônicas e o no incentivo aos hábitos saudáveis. Já o medicamentoso pode incluir as seguintes classes farmacológicas: anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCD-s) e os MMCD biológicos (MMCD-b), que incluem os medicamentos anti-TNF adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe; e o inibidor de citocinas anti-IL-17, secuquinumabe 300 mg, para os casos de resposta inadequada aos MMCD-b anti-TNF.

**Pergunta Demandante:** Certolizumabe pegol é mais eficaz e seguro em pacientes com AP, moderada a grave, resistente ao tratamento com AINEs e MMCD-s, com falha prévia ao uso de MMCD-b, anti-TNF atualmente disponíveis no SUS, em comparação ao secuquinumabe 300 mg?

**Evidências científicas:** Foram incluídas cinco publicações (um ensaio clínico randomizado - ECR, RAPID-PsA, com quatro relatos, e um estudo observacional). Além disso, o demandante apresentou três ECR (FUTURE 2, 3 e 5) com três relatos cada. Os estudos FUTURE e o estudo RAPID-PSA fizeram parte da revisão sistemática (RS) com meta-análise em rede (*network meta-analysis*, NMA). A RS com NMA, principal estudo apresentado pelo demandante, avaliou os desfechos periféricos de AP (ACR20, ACR50, ACR70, PsARC) e os desfechos de segurança do certolizumabe pegol em comparação ao secuquinumabe 300 mg. O ECR RAPID-PsA comparou certolizumabe pegol com placebo, avaliando os desfechos de eficácia, em 96 semanas e 216 semanas. A segurança, comparada com placebo, foi avaliada em 216 semanas de tratamento. Já o estudo observacional



avaliou os seguintes desfechos: taxa de descontinuação, persistência e adesão ao longo de 12 meses. Apenas um estudo avaliou o desfecho MDA, que é considerado pelo PCDT de AP como o desfecho mais adequado para a doença, porém foi contra placebo (RAPID-PsA 216 semanas).

**Avaliação econômica:** Foi conduzido um estudo de custo-minimização para utilização do certolizumabe pegol na última etapa de terapia com MMCD-b, comparando-se com secuquimumabe 300 mg, sob a perspectiva do SUS, em um horizonte temporal de um ano. O tratamento com certolizumabe pegol, para a indicação proposta, resultaria em uma redução de custos de R\$ 6.211,20 por paciente em comparação ao secuquimumabe 300 mg.

**Avaliação de impacto orçamentário:** O impacto orçamentário mostrou uma economia de recursos de aproximadamente 72 milhões com a incorporação do certolizumabe pegol em 5 anos.

**Experiência internacional:** O *National Institute for Health and Care Excellence* do Reino Unido, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health do Canadá, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee da Austrália, Scottish Medicine Consortium da Escócia, All Wales Medicines Strategy Group do País de Gales e a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. de Portugal recomendaram o uso de certolizumabe pegol no tratamento de pacientes adultos com AP ativa, moderada a grave, que tiveram resposta inadequada aos MMCD-s. A Pharmaceutical Management Agency da Nova Zelândia não avaliou essa tecnologia.

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** Cinco medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com uso prévio de anti-TNF foram detectados no horizonte (apremilaste, bimequimumabe, guselcumabe, risankimumabe e tofacitinibe).

**Considerações finais:** As evidências demonstram que certolizumabe pegol é eficaz e seguro contra placebo. Os resultados da RS com NMA sugerem uma possível similaridade entre as tecnologias, porém associada a importantes limitações principalmente para os desfechos de ACR (20/50/70) e de segurança. Os ECR incluídos e avaliados pelo Rob 2.0 apresentaram alto risco de viés, pois muitos desfechos não foram planejados. Os achados do estudo observacional, taxa de descontinuação, persistência e adesão ao longo de 12 meses, demonstram inferioridade do certolizumabe pegol em relação aos MMCD-b disponíveis no PCDT vigente para AP.

**Recomendação preliminar da Conitec:** A Conitec em sua 80ª reunião ordinária, no dia 08 de agosto de 2019, recomendou a não incorporação no SUS do certolizumabe pegol para pacientes com artrite psoriásica, moderada a grave, resistente ao tratamento com anti-inflamatórios não esteroides, medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos e medicamentos modificadores do curso da doença biológico, anti-TNF. Considerou-se que as evidências científicas são frágeis,



principalmente do ponto de vista metodológico. Além disso, existem muitas limitações e incertezas na possível economia informada pelo fabricante, devido as evidências apresentadas para subsidiar o estudo de custo-minimização e análise de impacto orçamentário.

**Consulta pública:** A Consulta Pública nº 54/2019 foi realizada entre os dias 30/08/2019 a 18/09/2019. Foram recebidas 81 contribuições no total, das quais 38 (47%) foram pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 43 (53%) pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Das 38 contribuições de cunho técnico-científico, 76% discordaram totalmente, 8% discordaram parcialmente, 3% concordaram parcialmente e 13% concordaram totalmente com a recomendação preliminar da Conitec. Das 43 contribuições recebidas sobre experiência ou opinião, apenas 29 foram avaliadas, pois quatorze vieram em branco. Cerca de 83% discordaram totalmente, 10% discordaram parcialmente e 7% concordaram totalmente com a recomendação preliminar da Conitec. Após a apreciação das contribuições encaminhadas na consulta pública nº 54/2019, o plenário da Conitec considerou que: I) os dados da comparação indireta demonstraram que a eficácia e segurança do certolizumabe pegol são semelhantes ao secuquinumabe 300 mg; II) Foram apresentados pelo demandante estudos de segurança do certolizumabe durante a gestação e lactação; III) A avaliação de custo-minimização e a AIO demonstram economia em comparação ao secuquinumabe 300 mg.

**Recomendação final da Conitec:** Os membros da Conitec presentes na 82ª reunião ordinária, no dia 09 de outubro de 2019, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do certolizumabe pegol para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa, moderada a grave, que tiveram resposta inadequada prévia aos anti-inflamatórios não esteroides, medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos, e aos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos, anti-TNF, disponíveis no SUS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 476/2019.

**Decisão:** Incorporar o certolizumabe pegol para o tratamento da artrite psoriásica, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 59, publicada no Diário Oficial da União nº 224, seção 1, página 79, em 20 de novembro de 2019.

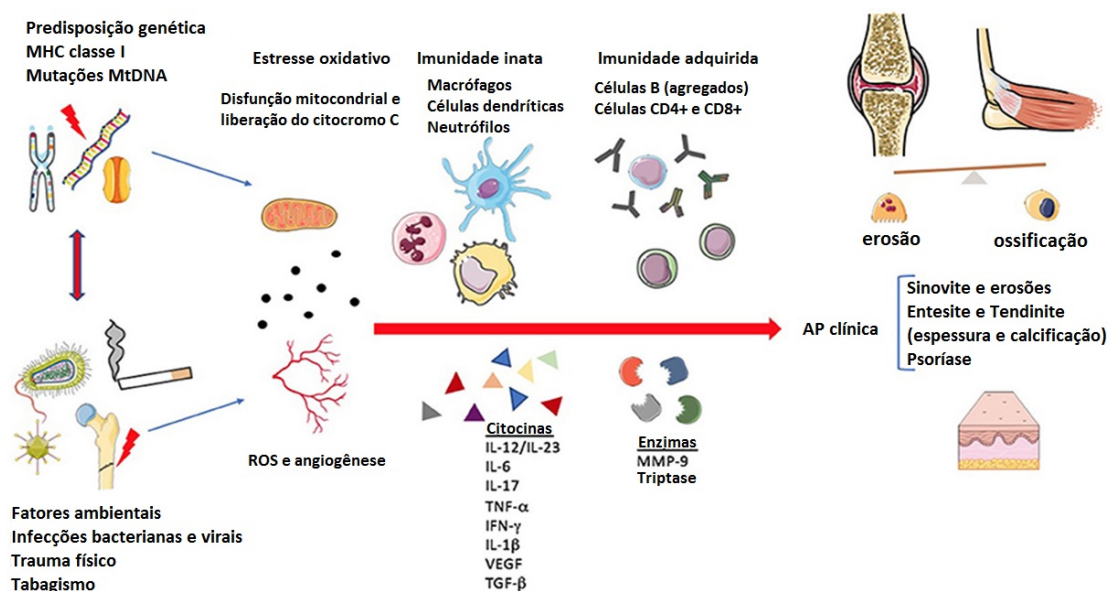


## 4. CONDIÇÃO CLÍNICA

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A artrite psoriásica (AP) é uma doença articular inflamatória crônica associada, comumente, à pacientes com psoríase. A AP pode causar danos e incapacidade articular permanente. A AP é caracterizada como pertencente ao grupo das espondiloartrites, caracterizadas por apresentar sorologia negativa do fator reumatoide e acometimento da pele (psoríase), unhas (ungueal), articulações periféricas, do esqueleto axial (espondilite ou sacroileíte), entesites (local de inserção de tendões, ligamentos e cápsula articular às superfícies ósseas) e dactilites (1).

A patogênese da AP é multifatorial, com mecanismo autoimune subjacente. A predisposição genética, como antígenos leucocitários humanos (*Human leukocyte antigen*, HLA) - Cw0602 e o alelo HLAB27, e uma resposta imune alterada podem induzir a inflamação da pele e das articulações. As citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF), e as interleucinas (IL) 1 $\beta$ , IL-6, IL-17, e IL-18, são expressas em lesões de pele, no sangue periférico, membrana e líquido sinovial de pacientes com AP. Nesse sentido, as citocinas são os principais alvos farmacológicos dos medicamentos biológicos para o tratamento de AP. A figura 1, demonstra de forma resumida o mecanismo envolvido na patogênese da AP (2,3).



**Figura 1.** A figura resume a patogênese da AP. Mesmo com a existência de heterogeneidade no envolvimento sistêmico e nas manifestações clínicas, a entesite parece ser o motivo principal da doença. Fatores genéticos e ambientais predis põem os indivíduos, mesmo os saudáveis, e contribuem para o desenvolvimento da doença. Vários mediadores, como citocinas e proteases pró-inflamatórias, podem ser encontrados no líquido sinovial e no soro de pacientes com AP.

**Legenda:** MHC = complexo principal de histocompatibilidade; MtDNA = DNA mitocondrial; ROS = espécies reativas do oxigênio; IL = interleucina; fator de necrose tumoral alfa = TNF- $\alpha$ ; INF- $\gamma$  = interferon gama; VEGF = fator de crescimento



do endotélio vascular; TGF- $\beta$  = fator de transformação do crescimento beta; (MMP-9) metaloproteinases da matriz; Psa = artrite psoriásica.

**Fonte:** Chimenti e col. (2018) (2).

Segundo informações disponíveis no atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da AP (publicado pela Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 26, publicada inicialmente em 24/10/2018 e retificada em 05/11/2018) (1), indivíduos com a AP possuem risco aumentado para: doenças cardiovasculares, obesidade, síndromes metabólicas, hipertensão arterial (HA), diabetes *mellitus* (DM), hipercolesterolemia, doenças oftálmicas autoimunes, osteoporose, doenças inflamatórias do intestino (p.e. doença de Crohn), problemas renais, assim como transtornos depressivos, distúrbios neurológicos e pulmonares (1).

A epidemiologia da AP é difícil de se determinar, pois não existem critérios bem estabelecidos e universalmente aceitos para o seu diagnóstico. No entanto, a AP geralmente ocorre na faixa etária de 40 a 50 anos, mas também pode ocorrer em crianças pequenas e pacientes idosos. Vale salientar, que o gênero não parece desempenhar um papel importante. Além disso, a AP é comum entre pessoas com psoríase, principalmente a vulgar (4).

Dados de uma recente revisão sistemática com meta-análise de proporção, com 28 estudos incluídos, demonstram resultados com prevalência variando entre 20 a 670 casos a cada 100.000 indivíduos. O efeito aleatório demonstrou uma taxa de prevalência de 133 casos a cada 100.000 indivíduos (IC95%, 107-164 a cada 100.000 indivíduos). Já para a incidência, foram encontrados valores de 3,0 a 41,3 casos a cada 100.000. O efeito aleatório associado à taxa de incidência de AP é de 8,3 a cada 100.000 indivíduos (IC95%, 4,1-16,7 a cada 100.000 indivíduos) (5). Enquanto a AP tem baixa prevalência na população geral, é comum entre os pacientes com psoríase. As estimativas podem variar consideravelmente, devido aos diferentes critérios diagnósticos utilizados, mas os dados apontam para valores entre 6% a 41% (6).

No Brasil, os estudos apontam que a AP é a segunda espondiloartrite mais frequente, com uma prevalência de 13,7%, sendo mais prevalente em pessoas com psoríase, cerca de 33%. Em 75% dos casos, a AP se manifesta após o aparecimento das lesões cutâneas; concomitantemente em 10%; e em 15% precede a psoríase (1).

A apresentação clínica da AP é heterogênea, pois pode variar desde manifestações articulares e dermatológicas, ou ainda complicações articulares com erosões ósseas. Consequentemente, o curso natural da doença leva ao comprometimento da qualidade de vida (QV) dos pacientes, principalmente no desempenho das suas atividades diárias. Assim, o diagnóstico precoce é fundamental para evitar um pior prognóstico, como os danos articulares e acometimento



de algumas articulações, como quadril, pulso, tornozelo, na coluna cervical e articulação sacroilíaca (1).

#### 4.2 Diagnóstico

O atual PCDT de AP (1), inclui em seu escopo, os seguintes códigos da classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10):

1. M070 Artropatia psoriática interfalângiana distal;
2. M072 Espondilite psoriásica;
3. M073 Outras artropatias psoriáticas.

Do ponto de vista de exames complementares, o PCDT, recomenda a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a verificação dos níveis de proteína C-reativa (PCR), ou ambos, para realizar o diagnóstico, pois exames específicos são inexistentes atualmente para AP. Alguns exames de imagens são recomendados também, como: radiografia simples, ultrassonografia (USG), ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada (TC) ou cintilografia. Os exames de imagens podem auxiliar óssea podem auxiliar no diagnóstico de anomalias características da AP, como alterações do esqueleto axial, entesites, dactilites e sinovites (1).

Muitas abordagens podem ser usadas para o diagnóstico da AP, como foi descrito anteriormente. Uma das mais utilizados, são os critérios de classificação para AP (CASPAR - *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*). Os critérios CASPAR, apresentam uma maior acurácia diagnóstica (sensibilidade variando de 98,2% a 99,7% e especificidade de 99,1%), bem como uma maior facilidade na sua aplicação. Para ser diagnóstico com AP, o paciente precisa apresentar doença inflamatória articular (periférica, axial ou entesite) e três ou mais pontos das cinco categorias (Quadro 1) (7,8).

**Quadro 1.** Critérios diagnósticos de classificação para a artrite psoriática (CASPAR).

Critérios CASPAR	Pontuação
Evidência de psoríase atual	2
História pessoal de psoríase	1
História familiar de psoríase	1
Distrofia ungueal típica	1
Fator reumatóide negativo	1





Dactilite atual ou história de dactilite	1
Evidência radiológica de formação óssea justa-articular	1

**Legenda:** CASPAR = *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*.

**Fonte:** Adaptado de Taylor e col. (2006) (7).

Além dos CASPAR, diversos instrumentos foram criados para avaliar a atividade da doença, contemplando todos os seus componentes como o *Minimal Disease Activity* (MDA) (9), *Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis* (DAPSA) (10) e o *Psoriatic Arthritis Disease Activity Score* (PASDAS), que foi desenvolvido pelo grupo internacional para pesquisa e avaliação da Psoríase e Artrite Psoriática (GRAPPA) (11,12). Além desses, outros instrumentos, originalmente criados para avaliar outras doenças como a Artrite Reumatoide, podem ser aplicados para AP os seguintes instrumentos: *American College of Rheumatology* (ACR), criado pelo *European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR) e o *Disease Activity Score* (DAS e DAS28-CRP) (13–15).

O MDA foi definido pela conferência *Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials* (OMERACT) como: o estado da atividade da doença considerado um alvo útil de tratamento tanto pelo paciente quanto pelo médico, dadas as possibilidades de tratamento atuais e suas respectivas limitações. Além disso, o MDA inclui tanto a remissão quanto a "baixa na atividade da doença" como alvos aceitáveis para a terapia (12). O MDA foi recomendado pelo atual PCDT de AP, para a monitorização da resposta terapêutica por meio da avaliação clínica, considerando o acometimento articular, o acometimento cutâneo, entesite, dactilite, dor, avaliação global do paciente, inclusive a sua capacidade funcional, e QV, assim como dos potenciais eventos adversos (EA) e risco cardiovascular. Salienta-se que a cada três meses, em caso de doença ativa, e a cada seis meses (caso os sintomas sejam considerados controlados e persistência terapêutica), os pacientes devem ser monitorados para a resposta terapêutica (1).

O escore DAPSA, originalmente criado para a Artrite Reativa (16), também foi validado para uso em pacientes com AP. O DAPSA, baseia-se no somatório de cinco variáveis: articulações dolorosas e inchadas, avaliação global do avaliador e avaliação global do paciente, avaliação da dor do paciente por meio de escala visual analógica (VAS) e PCR (1,10). Já o PASDAS realiza uma avaliação global da VAS, tanto de médicos quanto de pacientes, do escore do domínio físico do *Medical Outcomes Survey-Short Form-36* (SF-36), uma contagem de articulações de 66/68, entesite e da dactilite, bem como do exame de PCR (11,17).

O ACR, um dos instrumentos criados originalmente para mensurar a atividade de outras doenças reumatológicas, possui os seguintes critérios: ACR20, ACR50 e ACR70, indicando uma



melhora global em relação à atividade da doença de 20%, 50% e 70%, respectivamente. Para compor a atividade da doença em porcentagem, o ACR leva em consideração a contagem de articulações dolorosas e edemaciadas em relação aos valores basais em ao menos três dos cinco parâmetros: a) avaliação global da doença pelo paciente; b) avaliação global da doença pelo médico; c) avaliação da dor por meio de escala; d) avaliação física por meio de questionário sobre incapacidade funcional; e) melhora em uma das duas provas inflamatórias de fase aguda (taxa de sedimentação eritrocitária ou PCR). Quanto aos critérios ACR/EULAR, são baseados em um sistema de pontuação por escore que considera as manifestações divididas em quatro domínios: envolvimento articular, sorologia, provas de atividade inflamatória e duração dos sintomas.

O PCDT vigente de AP, inclui ainda, como critério diagnóstico, o local da inflamação articular fazendo a distinção entre AP periférica e axial. Além disso, preconiza o uso do DAPSA, para a avaliação da artrite periférica; *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)*, para a avaliação da artrite axial, *Leeds Enthesitis Index (LEI)*, para a avaliação de entesites e *Psoriasis Area Severity Index (PASI)* para avaliação do acometimento da pele, sendo PASI75 melhora de ao menos 75% e PASI90 melhora de 90% (1,18–20).

### 4.3 Tratamento recomendado

De acordo com PCDT vigente de AP, o tratamento pode ser dividido em não medicamentoso e medicamentoso. O tratamento não medicamentoso visa o controle de fatores relacionados ao risco aumentado de doenças cardiovasculares, obesidade, síndromes metabólicas, HA, DM, hiperdislipidemia e distúrbios pulmonares. Além disso, incentiva as práticas saudáveis como o abandono do tabagismo e outras drogas, controle do consumo de álcool, prática de exercícios físicos de forma regular (visando à proteção articular e perda de peso).

O tratamento medicamentoso consiste em remissão ou controle da atividade da doença (mínima ou baixa atividade), oferecendo melhor QV e evitando perda da capacidade funcional aos pacientes. O PCDT vigente de AP, disponibiliza para o tratamento dos pacientes, as seguintes classes farmacológicas: anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como ibuprofeno e naproxeno; os glicocorticoides prednisona e metilprednisolona; os medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCD-s) sulfassalazina, metotrexato, leflunomida e ciclosporina; e os MMCD biológicos (MMCD-b) inibidores do TNF (anti-TNF), como o adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe, além do MMCD-b, anti-IL-17, secuquinumabe 300 mg, para casos de falhas



terapêuticas com dose adequada, hipersensibilidade ou intolerância aos MMCD-b anti-TNF. Maiores detalhes estão descritos no quadro 2.

**Quadro 2.** Tratamento ofertado pelo Sistema Único de Saúde pelo atual PCDT de AP.

Medicamentos	Classe farmacológica e apresentação
<b>AINEs</b>	
Ibuprofeno	Comprimidos revestidos de 200, 300 e 600 mg
Naproxeno	Comprimidos de 250 e 500mg
<b>Glicocorticoides</b>	
Prednisona	Comprimidos de 5 e 20 mg
Metilprednisolona	Frasco de 40 mg/2 ml
<b>MMCD-s</b>	
Ciclosporina	cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg ou 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 m ou frasco de 50 mg/2 ml
<b>MMCD-b</b>	
Adalimumabe	Seringa preenchida de 40 mg
Etanercepte	Frasco-ampola de 25 mg e 50 mg, ou 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
Secuquinumabe	Solução injetável com 150 mg/ml com caneta aplicadora.

**Legenda:** AINEs = anti-inflamatórios não esteroides; MMCD-s = medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos; MMCD-b = medicamentos modificadores do curso da doença biológicos.

**Fonte:** PCDT da AP (1).



## 5. A TECNOLOGIA

### 5.1 Descrição

O certolizumabe pegol é composto de um fragmento Fab humanizado de um anticorpo monoclonal anti-TNF unido quimicamente com duas moléculas de polietilenoglicol - PEG (Figura 2). A peguilação, é uma técnica de modificação de moléculas através de conjugação covalente com o composto PEG, um polímero não-tóxico e não-imunogênico, que é utilizado para superar desvantagens associadas às propriedades de algumas moléculas. A técnica de peguilação altera as propriedades físicas e químicas das moléculas, como sua estrutura, ligação eletrostática ou suas propriedades hidrofílicas. As mudanças promovidas visam o aprimoramento farmacocinético do medicamento. A peguilação também aumenta a afinidade da droga por tecidos inflamados em relação aos tecidos não inflamados (21).

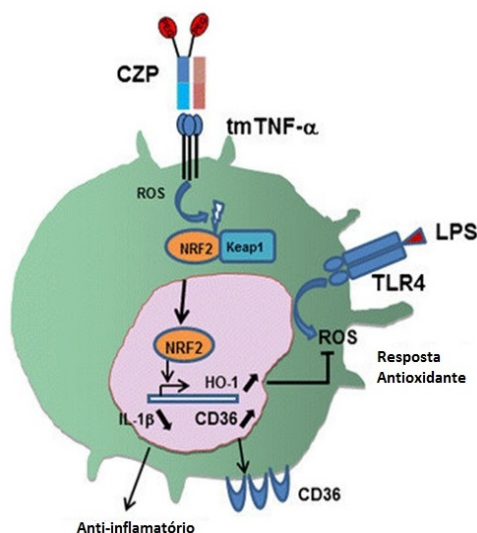


**Figura 2.** Comparação das estruturas moleculares dos MMCD-b anti-TNF: infliximabe, adalimumabe, etanercepte e certolizumabe pegol.

**Legenda:** PEG = peguilação.

**Fonte:** Rothe e Rubbert (2011) (22) e UCB pharma (23).

O certolizumabe pegol possui alta afinidade pelo TNF (fator de necrose tumoral  $\alpha$ ) humano e liga-se com KD de 90pM. O TNF é uma citocinas chave pró-inflamatória com ação central no processo inflamatório. O certolizumabe pegol neutraliza seletivamente o TNF (IC<sub>90</sub> de 4ng/ml para inibição do TNF humano na análise *in vitro* da citotoxicidade do fibrossarcoma murino L929), mas não neutraliza a linfotóxina alfa (TNF-beta). O certolizumabe pegol apresentou pouca reatividade cruzada com o TNF de roedores e coelhos, por isso, a eficácia *in vivo* foi avaliada utilizando modelos animais nos quais o TNF humano era a molécula fisiologicamente ativa. A figura 3 resume o mecanismo de ação do medicamento certolizumabe com a inibição do anti-TNF (24, 25).



**Figura 3.** Representação esquemática do mecanismo de ação do certolizumabe pegol sobre TNF transmembrana e subsequente regulação.

**Legenda:** certolizumabe pegol (CZP); TNF transmembrana (tmTNF- $\alpha$ ); LPS = Lipopolissacarídeo; ROS = espécies reativas do oxigênio; IL = interleucina; HO-1 = heme oxigenase; TLR4 = receptor do tipo Toll 4; NRF2 = fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2.

**Fonte:** Boyer e col. (2016) (24).

## 5.2 Ficha técnica

**Tipo:** Medicamento

**Princípio Ativo:** Certolizumabe pegol (25)

**Nome comercial:** CIMZIA® (25)

**Apresentação:** Solução injetável em seringa preenchida com 1 ml da solução cada, contendo 200 mg/ml de certolizumabe pegol em cada seringa. Embalagens com 2 seringas preenchidas + 2 lenços umedecidos em álcool (25).

**Empresa detentora do registro:** UCB Biopharma S.A.

**Informação sobre proteções patentárias da tecnologia no Brasil registrada no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI):** foi encontrado um registro de patente no INPI para certolizumabe pegol, que foi depositado em 05/06/2001 e se concedida, valerá por 10 anos após concessão (PI 0106682-0). Ressaltar-se, que o medicamento certolizumabe pegol não possui patente para o uso no tratamento da AP (26).

**Indicações aprovadas na Anvisa:**

1. Redução dos sinais e sintomas da doença de Crohn e manutenção da resposta clínica em pacientes adultos com doença ativa de moderada a grave que tiveram resposta inadequada à terapia convencional (25);



2. Em associação metotrexato é indicado para o tratamento da artrite reumatoide ativa, moderada a grave, em doentes adultos, quando a resposta MMCD-s, incluindo o metotrexato, foi inadequada. Além disso, pode ser utilizado em monoterapia no caso de intolerância ao metotrexato ou quando o tratamento continuado com metotrexato é inadequado; no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva em adultos que não tenham sido tratados previamente com artrite reumatoide ou outros MMCD-s (25);
3. Para AP ativa em adultos em combinação com metotrexato, quando a resposta anterior a terapia com MMCD-s tenha sido inadequada (25);
4. Nos casos de espondiloartrite axial ativa grave para pacientes adultos compreendendo as formas da doença anquilosante e axial (25);
5. Por fim, o medicamento possui indicação para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placa moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica (25).

**Indicação proposta pelo demandante:** Foram realizadas três indicações pelo demandante e mais quatro proposições de subgrupos de pacientes em outras indicações. Apenas a pergunta principal foi avaliada neste relatório: pacientes com AP moderada a grave resistente ao tratamento com AINEs, MMCD-s, e com falha prévia ao uso de MMCD-b, anti-TNF atualmente disponíveis no SUS (25).

**Forma de Administração e Posologia:** Certolizumabe pegol é administrado por via subcutânea. Os locais apropriados para a aplicação incluem coxa ou abdômen. Deve-se alternar o local de aplicação e a injeção não deve ser aplicada em áreas onde a pele esteja sensível, machucada, avermelhada ou enrijecida. Quando uma dose de 400 mg é necessária (administrada como duas injeções subcutâneas de 200 mg cada), as injeções devem ser aplicadas em áreas separadas na coxa ou abdômen. Para AP existe uma dose inicial de indução, a dose de manutenção recomendada para o medicamento para pacientes adultos com AP é de 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas. O metotrexato deve ser administrado continuamente durante o tratamento com certolizumabe pegol quando apropriado (25).

**Contraindicações:** Hipersensibilidade ao certolizumabe pegol ou a qualquer outro componente da formulação. Tuberculose ativa ou outras infecções graves como sepse, abscessos e infecções oportunistas. Insuficiência cardíaca moderada a grave (NYHA III/IV) (25).



**Precauções:** Antes, durante e depois do tratamento com certolizumabe pegol, os pacientes devem ser monitorados com atenção para se detectarem sinais ou sintomas de infecções graves, incluindo tuberculose. Considerando que a eliminação de certolizumabe pegol pode demorar até cinco meses, o monitoramento deve ser feito de modo contínuo durante este período. Vale salientar, que infecções graves e algumas vezes fatais foram reportadas em pacientes com tratamento anti-TNF como p.e: infecções causadas por fungos invasivos incluindo candidíase, pneumocitose, blastomicose, coccidioidomicose; infecções bacterianas incluindo nocardiose, parasitária, viral ou outras infecções devido à patógenos oportunistas como o *aspergillus*, *histoplasma capsulatum*, *legionella* e *listeria* (25).

**Eventos adversos:** As reações adversas mais graves observadas, em estudos clínicos, foram infecções graves, malignidades e insuficiência cardíaca. Em ensaios controlados antes da comercialização de todas as populações de pacientes combinadas, as reações adversas mais comuns ( $\geq 8\%$ ) foram infecções respiratórias superiores (18%), rash cutâneo (9%) e infecções do trato urinário (8%). Certolizumabe pegol foi estudado em 409 pacientes com AP em um estudo controlado por placebo. O perfil de segurança para os pacientes com AP tratados com CIMZIA foi consistente com o perfil de segurança em artrite reumatoide e experiências anteriores com CIMZIA (25).

### 5.3 Preço proposto para incorporação

**Quadro 3.** Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.

Apresentação	Preço proposto para a incorporação*	Preço Fábrica com 18%**	Preço praticado em compras públicas (BPS)***	Preço praticado em compras públicas (Painel de Preços)****
Certolizumabe pegol solução injetável (duas ampolas de 200 mg/ml)	R\$ 853,92	R\$ 2030,63	R\$ 644,14	R\$ 631,49

\*Preço apresentado no dossiê do demandante UCB Biopharma (27).

\*\*Lista de preços de medicamentos - Preço Fábrica (PF), disponível na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), acesso em 01/07/2019 (28).

\*\*\*Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses, conforme SIASG via Banco de Preços em Saúde (BPS), acesso em 16/07/2019 (29).

\*\*\*\*Média das compras realizadas entre 2018 e 2019, acesso em 16/07/2019, disponíveis no Painel de Preços (30).



## 6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas apresentadas no dossiê apresentando pela UCB Biopharma S.A. (27) sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento certolizumabe pegol, para a segunda etapa do tratamento com MMCD-b, ou seja, pacientes com AP, moderada a grave, com resposta inadequada prévia aos AINEs, MMCD-s e MMCD-b (adalimumabe, infliximabe, etanercepte e golimumabe), em comparação ao secuquinumabe 300 mg, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

### 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu três perguntas de pesquisa para busca e seleção de evidências. No entanto, apenas a primeira pergunta foi analisada neste relatório, uma vez que, no caso de mais de uma indicação, devem ser protocoladas na Conitec solicitações específicas para cada uma das indicações, conforme Art. 15 do Decreto nº 7.646<sup>1</sup>, de 21 de dezembro de 2011 e Art. 26 da Portaria nº 2.009<sup>2</sup>, de 13 de setembro de 2012 (Tabela 1).

**Tabela 1.** Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) estruturada e elaborada pelo demandante.

<b>População</b>	Pacientes adultos com artrite psoríaca ativa
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Certolizumabe pegol
<b>Comparação</b>	Secuquinumabe 300 mg
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Eficácia, incluindo resposta ao tratamento pelos critérios ACR, PsARC, PASI, resolução de entesite e dactilite, melhora da qualidade de vida); e segurança (considerando taxa de eventos adversos [EA], com atenção especial para infecções).

**Pergunta:** Certolizumabe pegol é mais eficaz e seguro em pacientes com AP moderada a grave resistente ao tratamento com AINEs e MMCD-s, com falha prévia ao uso de MMCD-b, anti-TNF atualmente disponíveis no SUS, em comparação ao secuquinumabe 300 mg?

<sup>1</sup>MS. Portaria no 2.009. Aprova o Regimento Interno da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) [Internet]. Gabinete do Ministro - Ministério da Saúde (MS). 2012 [citado 29 de julho de 2019]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2009\\_13\\_09\\_2012.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2009_13_09_2012.html).

<sup>2</sup>BRASIL. Decreto no 7.646. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências [Internet]. Casa Civil Subchefia para Assuntos Jurídicos - Presidência da República. 2011 [citado 29 de julho de 2019]. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/CCIVIL\\_03/\\_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm](http://www.planalto.gov.br/CCIVIL_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm).





Com base na pergunta PICO estruturada acima, foram elaboradas buscas em diversas bases de dados, pelo demandante, precisamente no dia 23 de agosto de 2018. A estratégia de busca considerou palavras indexadas (MeSH no PubMed e Cochrane CENTRAL e EMTREE no EMBASE) e sinônimos para a população de interesse, intervenções e filtro para ensaios clínicos randomizados (ECR). Palavras relacionadas aos desfechos de interesse não foram consideradas para aumentar a sensibilidade da busca. O filtro para ECR utilizado no MEDLINE foi o do próprio PubMed, disponível na seção *Clinical Queries* e desenvolvido por pesquisadores da *McMaster University*. Já o filtro do Embase foi o sugerido e recomendado pela Colaboração Cochrane (27) (ANEXO).

Após realização das buscas, procederam-se a exclusão de duplicatas e primeira fase de seleção dos estudos através de leitura de títulos e resumos. Artigos completos selecionados na primeira fase, incluindo os potencialmente elegíveis e incertos, foram revisados por dois pesquisadores, que fizeram a avaliação definitiva de sua elegibilidade. Resumos de congressos foram avaliados caso a caso quanto à existência de dados relevantes não publicados em artigos completos. Discordâncias no processo de seleção foram resolvidas por consenso (27).

### **Critérios de inclusão**

- Avaliação de eficácia e/ou segurança do certolizumabe pegol no tratamento da AP por meio ensaio clínico randomizado (ECR), fase III e análises *post-hoc*;
- Pacientes adultos com diagnóstico de AP moderada a grave;
- Publicações que contenham os seguintes desfechos: resposta ao tratamento segundo o critério ACR20, ACR50 e ACR70; resposta ao tratamento segundo o critério PsARC; redução de 75% no PASI75; atividade da doença pelo DAS modificado, que utiliza o nível de PCR (DAS28-CRP); dimensão física da QV através do SF-36; função física avaliada pelo *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI); resolução de dactilite e mudança no *Leed Dactylitis Index* (LDI); resolução de entesite e mudança no índice LEI; Taxa de EA, com atenção especial para infecções; Incidência de doença de Crohn.

### **6.1.2 Evidências complementares informadas pelo demandante**

Além da evidência direcionada pela pergunta PICO, o demandante apresentou evidências complementares para outras quatro indicações do certolizumabe pegol, ou seja, subpopulações. A primeira para pacientes com doença de Crohn e AP/psoríase; já a segunda, foi para mulheres



gestantes e lactantes com AP; o terceiro PICO, foi para pacientes com AP com risco cardiovascular; a quarta indicação foi para pacientes com AP com um histórico ou uma leve lesão de psoríase em placas (27).

## 6.2 Evidência apresentada pela Secretária-Executiva (SE) da Conitec

Considerando que a busca apresentada pelo demandante no dossiê, para a pergunta avaliada neste relatório, não contemplou estudos de mundo real (*real world study*), a SE da Conitec identificou a necessidade de buscas e uma pergunta de estudo complementar a do demandante, que incluíssem estudos de mundo real (Tabela 2).

**Tabela 2.** Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) estruturada e elaborada pela SE da Conitec.

<b>População</b>	Pacientes adultos com artrite psoriásica ativa
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Certolizumabe pegol
<b>Comparação</b>	Secuquinumabe 300 mg
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Eficácia, efetividade e segurança
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais (prospectivos e retrospectivos)

**Pergunta:** certolizumabe pegol é eficaz, efetivo, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes adultos com AP ativa, moderada a grave, que tiveram resposta inadequada prévia com AINEs, MMCD-s e aos MMCD-b, anti-TNF, atualmente disponíveis no SUS (adalimumabe, infliximabe, etanercepte e golimumabe), em comparação ao secuquinumabe 300 mg?

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em maio de 2019. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE, Cochrane Library e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) (ANEXO).

### Critérios de inclusão

- Estudos: revisões sistemáticas, ECR e estudos observacionais (prospectivos ou retrospectivos).
- População: pacientes adultos com diagnóstico de AP, moderada a grave, que tiveram resposta inadequada à terapia prévia com AINEs, MMCD-s e aos MMCD-b, anti-TNF, atualmente disponíveis no SUS (adalimumabe, infliximabe, etanercepte e golimumabe);



- Desfechos
  1. Maior relevância: MDA;
  2. Menor relevância: ACR20, ACR50, ACR70, PASI75, PASI90, PASI100, Remissão da doença (PASDAS; DAPSA), baixa atividade da doença (DAPSA); DAS28-CRP, resolução de entesite, resolução de dactilite, progressão radiográfica (mTSS), EAs e EAs graves.

#### **Critérios de exclusão**

- Estudos de comparação indireta ajustada por correspondência (*Matching-Adjusted Indirect Comparisons*), revisões narrativas, estudos transversais, estudos de caso, séries de casos, resumos de congressos, relatórios breves (*brief report*), relatórios, estudos em animais ou em *in vitro*, teses e dissertações.

Foram recuperadas 1225 publicações nas plataformas de busca. Após excluir 216 duplicatas, permaneceram 1009 publicações para a seleção de título (fase 1) e resumo (fase 2). Posteriormente, aplicando os critérios de elegibilidade, permaneceram 107 publicações para leitura completa (fase 3), conforme fluxograma (ANEXO). Todas as fases da revisão sistemática foram realizadas por dois revisores, as divergências foram resolvidas por consenso entre os revisores. Este processo foi realizado utilizando *Rayyan*, um aplicativo da *Web* desenvolvido para esta etapa da revisão sistemática (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão) (31). Foram incluídas seis publicações (um ECR, RAPID-PsA, com quatro relatos, e um estudo observacional). Destes, quatro relatos do RAPID-PsA foram incluídos pela SE da Conitec e pelo demandante, de forma concomitante (Quadro 4).

#### **6.3 Evidência considerada por ambas as buscas**

No quadro 4, são apresentados os estudos considerados na avaliação do relatório, bem como os motivos de exclusão dos estudos não considerados para essa análise. Vale salientar, que apenas a primeira pergunta foi analisada neste relatório, uma vez que, no caso de mais de uma indicação, devem ser protocoladas na Conitec solicitações específicas para cada uma das indicações,



conforme Art. 15 do Decreto nº 7.646<sup>3</sup>, de 21 de dezembro de 2011 e Art. 26 da Portaria nº 2.009<sup>4</sup>, de 13 de setembro de 2012

**Quadro 4.** Considerações sobre os estudos apresentados pelo demandante e pela SE da Conitec.

INCLUÍDO PELA SE DA CONITEC E DEMANDANTE		
ESTUDOS	TÍTULO	JUSTIFICATIVA
Mease e col. (2014) (32)	<i>Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double blind randomized placebo-controlled study (RAPID-PsA).</i>	ATENDERAM O PICO ESTABELECIDO
Gladman e col. (2014) (33)	<i>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.</i>	
Mease e col. (2015) (34)	<i>Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumour necrosis factor exposure</i>	
Van der Heijde e col. (2018) (35)	<i>4-year results from the RAPID-PsA phase 3 randomised placebo-controlled trial of certolizumab pegol in psoriatic arthritis.</i>	
INCLUÍDO PELO DEMANDANTE E ACATADO PELA SE DA CONITEC		
ESTUDOS	TÍTULO	JUSTIFICATIVA
McInnes e col. (2015) (36)	<i>Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.</i>	NÃO EXISTEM ESTUDOS COM COMPARAÇÕES DIRETAS ENTRE OS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
Nash e col. (2018) (37)	<i>Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3).</i>	
Mease e col. (2018) (38)	<i>Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: Primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study.</i>	
INCLUÍDO PELA SE DA CONITEC		
ESTUDOS	TÍTULO	JUSTIFICATIVA
Oelke e col. (2019) (39)	<i>Persistence and adherence of biologics in US patients with psoriatic arthritis: analyses from a claims database</i>	ATENDERAM O PICO ESTABELECIDO PELA SE DA CONITEC
EXCLUÍDO PELA SE DA CONITEC		
ESTUDOS	TÍTULO	JUSTIFICATIVA

<sup>3</sup>MS. Portaria no 2.009. Aprova o Regimento Interno da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) [Internet]. Gabinete do Ministro - Ministério da Saúde (MS). 2012 [citado 29 de julho de 2019]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2009\\_13\\_09\\_2012.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2009_13_09_2012.html).

<sup>4</sup>BRASIL. Decreto no 7.646. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências [Internet]. Casa Civil Subchefia para Assuntos Jurídicos - Presidência da República. 2011 [citado 29 de julho de 2019]. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/CCIVIL\\_03/\\_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm](http://www.planalto.gov.br/CCIVIL_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm).



Corbett e col. (2017) (40)	<i>Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis following inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic review and economic evaluation.</i>	<p>FORA DO PICO PROPOSTO PELO DEMANDANTE E SE DA CONITEC (CERTOLIZUMABE PEGOL PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES ADULTOS COM AP ATIVA, MODERADA A GRAVE, QUE TIVERAM RESPOSTA INADEQUADA PRÉVIA COM AINES, MMCD-S E AOS MMCD-B, ANTI-TNF, ATUALMENTE DISPONÍVEIS NO SUS [ADALIMUMABE, INFLIXIMABE, ETANERCEPT E GOLIMUMABE], EM COMPARAÇÃO AO SECUQUINUMABE 300 MG).</p>
Ungrprasert e col. (2016) (41)	<i>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.</i>	
Whitlock e col. (2018) (42)	<i>Management of psoriasis in patients with inflammatory bowel disease: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation.</i>	
Gisbert e Chaparro (2013) (43)	<i>Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease.</i>	
Porter e col. (2016) (44)	<i>Certolizumab pegol does not bind the neonatal Fc receptor (FcRn): Consequences for FcRn-mediated in vitro transcytosis and ex vivo human placental transfer.</i>	
Mahadevan e col. (2013) (45)	<i>Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease.</i>	
Gotestam Skorpen e col. (2016) (46)	<i>The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation.</i>	
Flint e col. (2016) (47)	<i>BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids.</i>	
Mariette e col. (2018) (48)	<i>Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study.</i>	
Clowse e col. (2017) (49)	<i>Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study.</i>	
Clowse e col. (2018) (50)	<i>Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results From a Pharmacovigilance Safety Database.</i>	
Di Minno e col. (2011) (51)	<i>Carotid intima-media thickness in psoriatic arthritis: differences between tumor necrosis factor-alpha blockers and traditional disease-modifying antirheumatic drugs.</i>	
Tam e col. (2011) (52)	<i>Tumour necrosis factor alpha blockade is associated with sustained regression of carotid intima-media thickness for patients with active psoriatic arthritis: a 2-year pilot study.</i>	
Yang e col. (2016) (53)	<i>The Effect of TNF Inhibitors on Cardiovascular Events in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: an Updated Meta-Analysis.</i>	
Lee e col. (2018) (54)	<i>Biologics and cardiovascular events in inflammatory arthritis: a prospective national cohort study.</i>	
Gottlieb e col. (2018) (55)	<i>Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2).</i>	



## 6.4 Características dos estudos incluídos no relatório

### 6.4.1 Revisão sistemática

O demandante conduziu uma revisão sistemática (RS) de estudos primários, com os critérios de elegibilidade estabelecidos anteriormente. Devido a inexistência de ECR fase III que comparassem diretamente certolizumabe pegol versus secuquimumabe 300 mg, a busca foi conduzida para identificar estudos fizessem comparações com placebo.

Após seleção das publicações, foi realizada uma síntese qualitativa e quantitativa dos estudos incluídos na RS, foram extraídos dados quanto à caracterização da população em estudo, metodologia, e resultados para os desfechos de interesse. Os desfechos contínuos, relatados nos critérios de elegibilidade, foram reportados em média e desvio padrão (DP), já os desfechos dicotômicos foram descritos como frequência relativa. Para os dados quantitativos, foi realizada uma meta-análise em rede (*network meta-analysis*, NMA) pelo método Bucher e col. (1997) (56), quando possível, incluindo risco relativo (RR) e diferença entre médias pelo método de Wells e col. (2009) (57). A análise dos desfechos tanto para a comparação dos grupos totais como para os subgrupos de acordo com uso de anti-TNF, considerando os dados de análise por intenção de tratamento (ITT), para o período duplo-cego e placebo controlado dos estudos (27).

Além disso, a UCB Biopharma (27) analisou os desfechos de efetividade e segurança, através de comparação de incidências ou entre médias com dados acumulados em RR ou pelas diferenças entre as médias, respectivamente, com intervalo de confiança de 95% (IC95%). A meta-análise para agrupar os dados da comparação direta (certolizumabe pegol versus placebo; secuquimumabe versus placebo), foi realizada utilizando o método do inverso da variância, com modelo de efeitos aleatórios. Todas as meta-análises de comparações diretas e indiretas, NMA, foram conduzidas no software R versão 3.5.5. (58). As análises de comparação indireta para desfechos contínuos foram conduzidas em uma tabela de Excel programada para fazer comparações indiretas seguindo o método de Bucher (56).

Entraram na NMA, quatro relatos do ECR RAPID-PsA e três relatos dos ECR que avaliaram o secuquimumabe 300 mg (FUTURE 2, 3 e 5). Abaixo serão descritas as características dos ECR incluídos na NMA.



#### - **RAPID-PsA**

O RAPID-PsA (32,59) é um ECR duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo, com mascaramento de dose até a semana 48, e depois a extensão aberta até a semana 216. Os critérios de inclusão foram:  $\geq 18$  anos, diagnóstico de AP ativa, definido pelos critérios CASPAR, e falha anterior a  $\geq 1$  MMCD. Até 40% dos pacientes poderiam ter recebido um MMCD-b anti-TNF. Dentre os critérios de exclusão, estiveram: exposição prévia a  $>2$  agentes biológicos ou  $>1$  anti-TNF para o tratamento de PsA ou psoríase, ou falha primária no uso prévio de um anti-TNF. Tratamento concomitante com metotrexato, sulfassalazina, leflunomida e corticosteróides orais foi permitido.

Os 409 pacientes foram randomizados 1:1:1 para placebo (N = 136), ou certolizumabe pegol 400 mg na semana 0, 2 e 4 seguido de certolizumabe pegol 200 mg/ml (N = 138) a cada 2 semanas (Q2W) ou certolizumabe pegol 400 mg (N = 135) a cada 4 semanas (Q4W), por via subcutânea. A randomização foi feita de acordo com o *status* de uso prévio de anti-TNF. Os pacientes do grupo placebo que não alcançaram uma melhora de 10% em relação às articulações inchadas e sensíveis na semana 16 foram randomizados novamente para certolizumabe pegol, em uma proporção de 1:1 (Q2W:Q4W); recebendo doses de ataque nas semanas 16, 18 e 20.

O desfecho primário foi ACR20 na semana 12 e o principal desfecho radiográfico foi a mudança no mTSS até a semana 24. Também foram avaliados, na semana 24, ACR20, PASI50/75/90 e PsARC. Outros desfechos foram as respostas ACR50 e ACR70; ACR20 em todas as visitas; ACR20 de acordo com o uso prévio de anti-TNF e uso concomitante de anterior de MMCD-s; mudança no índice LEI de entesite e o LDI em de dactilite.

O MDA na semana 24 foi analisado *post-hoc*, assim como o PsARC de acordo com o uso concomitante de MMCD-s; a resposta ACR50 e ACR70 segundo uso prévio de anti-TNF e mudança no PASI. As avaliações de segurança abordaram os EA e análises laboratoriais de rotina realizadas em todas as visitas do estudo até a semana 24.

#### - **Estudos FUTURE**

Os estudos de ECR FUTURE 2, 3 e 5 (36–38,60–62) são estudos de fase 3, duplo-cego, que compararam secuquinumabe, em diferentes doses (75, 100, 150 e 300 mg), com placebo, em pacientes adultos com AP ativa, durante 52 semanas. Os critérios de inclusão adotados nesses ECR foram:  $\geq 18$  anos e diagnóstico de AP ativa segundo os critérios de CASPAR, apesar do uso prévio de AINEs, MMCD-s ou MMCD-b (anti-TNF). Puderam participar dos estudos pacientes previamente tratados com até três agentes anti-TNF e em uso concomitante de corticosteroides orais, AINEs e metotrexato. A randomização foi feita de acordo com o *status* de uso prévio de anti-TNF (*biologic-*





naïve) ou intolerância a anti-TNF (anti-TNF-IR). Na semana 16, os pacientes foram classificados como respondedores ( $\geq 20\%$  de melhora em relação às articulações inchadas e sensíveis) ou não-respondedores. Os pacientes não-respondedores do grupo placebo foram randomizados novamente para receber secuquinumabe nas diferentes doses do ECR, a partir da 16ª semana. O mesmo ocorreu com os respondedores a placebo, que passaram a receber secuquinumabe, nas diferentes doses, na semana 24.

No ECR FUTURE 2 (36,60), dos 397 pacientes adultos com AP, 100 foram alocados para secuquinumabe 300 mg, 100 para secuquinumabe 150 mg, 99 com secuquinumabe 75 mg e 98 receberam placebo, uma vez por semana, até a semana 4 e depois a cada quatro semanas.

Já em FUTURE 3 (37,61), os 414 indivíduos randomizados foram distribuídos para receber as intervenções, sendo 139 pacientes com secuquinumabe 300 mg, 138 secuquinumabe 150 mg e 137 utilizando placebo, semanalmente até a semana 4, e então, a cada 4 semanas.

Por fim, os 996 pacientes de FUTURE 5 (38,62) foram divididos em quatro grupos: 222 receberam secuquinumabe 300 mg com dose de ataque (*Loading Dose, LD*), 220 secuquinumabe 150 mg com LD, 222 secuquinumabe 150 mg sem LD e 332 utilizaram placebo, auto-administrados via subcutânea, nas semanas 1, 2, 3 e 4, e, em seguida, mensalmente.

#### **6.4.2 Ensaios clínicos randomizados**

O ECR RAPID-PsA, possui alguns estudos de extensão comparando o certolizumabe pegol contra placebo, que não entraram na NMA. Os estudos de longo prazo, 96 e 126 semanas, serão descritos abaixo.

##### **- RAPID-PsA - Seguimento de 96 semanas**

Em relação à semana 96, Mease e col. (2015) descreveram os resultados de eficácia e segurança do ECR RAPID-PsA. Dentre os desfechos de eficácia, estiveram: ACR20/50/70; PASI75/90/100; a proporção de pacientes que atingiram MDA; DAS28-CRP; entesite (LEI); dactilite (LDI); e mudança no mTSS. Em relação à segurança, foram analisados todos os EA e resultados laboratoriais de rotina, até a semana 96 (34).

##### **- RAPID-PsA - Seguimento de 126 semanas**

Van der Heijde e col. (2018) também mensuraram a eficácia e segurança de certolizumabe pegol nos pacientes de RAPID-PsA, até a semana 126. Foram verificados os desfechos ACR20/50/70; PASI75/90/100; mudança no DAPSA; baixa atividade da doença (LDA) segundo o DAPSA; remissão da doença segundo o DAPSA; MDA; baixíssima atividade da doença (VLDA) segundo MDA; entesite (LEI); dactilite (LDI); e mudança no mTSS. Além disso, a não-progressão foi definida como uma





mudança de  $\leq 0,5$  ou  $\leq 0$  em mTSS, na semana 126. Quanto à segurança, foi avaliada a ocorrência de EA e EA que surgiram por conta do tratamento, até 70 dias após a última utilização de certolizumabe pegol (35).

### 6.4.3 Estudo observacional

Oelke e col. (2019) (39), conduziram um estudo de coorte retrospectivo usando dois bancos de dados de pacientes americanos com seguro saúde (*MarketScan e Medicare*) entre 15 de janeiro de 2016 e 31 de julho de 2017. Foram identificados pacientes como pelo menos uma prescrição, no período citado anteriormente, para MMCD-b (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e secuquinumabe). Foram usados os seguintes critérios de inclusão: pacientes com  $\geq 18$  anos no momento da dispensação do MMCD-b (data do índice, 15 de janeiro de 2016); que foram inscritos no período  $\geq 12$  meses antes da data do índice (período base a partir de 15 de janeiro de 2015) e que permaneceram inscritos até o final do período de acompanhamento (31 de julho de 2017); com pelo menos um diagnóstico de AP (CID 10 ou CID 11) e nenhuma dispensação para MMCD-b antes do início da data índice. Foram desenhadas duas coortes, a primeira para pacientes virgens de tratamento aos MMCD-b (*biologic-naive*) e a segunda para pacientes que tiveram falhas anteriores com MMCD-b (FIGURA 4).

As principais variáveis estudadas foram: taxa de descontinuação, persistência e adesão ao longo de 12 meses. A descontinuação foi definida com base na opinião de especialistas, uma vez que o paciente não recebesse o MMCD-b, após 90 dias do fornecimento da primeira dispensação (data do índice da coorte, 15 de janeiro de 2016). Já a persistência, foi definida como o número de dias a partir da data da primeira dispensação (data do índice da coorte, 15 de janeiro de 2016), até a descontinuação, no intervalo de 90 dias, do MMCD-b ou até o final do período de acompanhamento (caso existissem dados completos). A adesão foi determinada pela proporção de dias com o medicamento (PDC), definida como a soma do número de dias no período de acompanhamento em que o paciente tinha MMCD-b em mãos, dividido pelo total de dias no período de acompanhamento. Os dias com o medicamento em mãos, foi determinado pelo fornecimento do MMCD-b informado pela dispensação da farmácia. Para esta análise, os pacientes com um PDC  $\geq 0,80$  durante o período de acompanhamento foram considerados com adesão ao seu MMCD-b (39).

As variáveis contínuas foram resumidas em médias e DP. O tempo mediano de descontinuação para cada coorte, pacientes virgens de tratamento aos MMCD-b (*biologic-naive*) e pacientes que tiveram falhas anteriores com algum MMCD-b, foram avaliados pela análise de



Kaplan-Meier. Além disso, foram feitas análises de sensibilidade nos intervalos de tratamento  $\geq 45$  e  $\geq 180$  dias para a população geral.

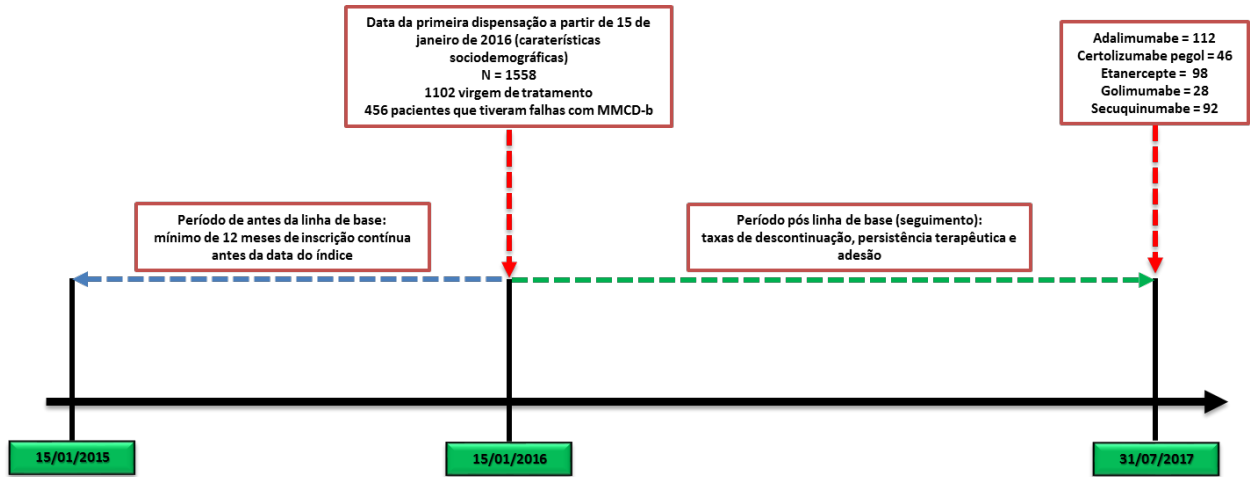


Figura 4. Desenho do estudo da coorte retrospectiva.  
Fonte: Adapto do estudo de coorte Oelke e col. (2019) (39).

## 6.5 Avaliação das evidências

### 6.5.1 Revisão sistemática

#### 6.5.1.1 Eficácia e segurança

Os seis relatos de ECR, incluídos na NMA, mostraram resultados para ACR20, ACR50 e ACR70. Além disso, foram descritos desfechos de segurança, incluído a incidência de quaisquer EA, EA graves, infecções, infecções do trato respiratório superior e nasofaringe.

O certolizumabe pegol não se mostrou superior ao secuquinumabe 300 mg para nenhum dos desfechos ACR (20/50/70). Vale salientar, que todos os intervalos de confiança foram amplos (QUADRO 5).

**Quadro 5.** Resultados para meta-análises de comparação indireta entre certolizumabe pegol e secuquinumabe 300 mg para resposta ACR segundo exposição prévia aos anti-TNF.

ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS	ACR20 RR (IC95%)	ACR50 RR (IC95%)	ACR70 RR (IC95%)
<b>Certolizumabe pegol versus Placebo</b>			
RAPID-PsA	5,14 (1,73 a 15,23)	11,56 (1,65 a 80,81)	6,74 (0,94 a 48,53)
<b>Secuquinumabe 300 mg versus Placebo</b>			
FUTURE 2	3,82 (1,60 a 9,11)	3,18 (0,94 a 10,75)	11,66 (0,67 a 202,79)



<b>FUTURE 3</b>	4,50 (1,66 a 12,23)	9,00 (1,19 a 68,07)	NR
<b>FUTURE 5</b>	2,88 (1,79 a 4,63)	3,84 (1,91 a 7,75)	4,61 (1,77 a 11,99)
<b>MA SEC 300 mg</b>	3,25 (2,21 a 4,77)	3,95 (2,21 a 7,07)	5,06 (2,05 a 12,53)
<b>Certolizumabe pegol versus Secuquinumabe 300 mg</b>			
<b>RAPID-PsA e os estudos FUTURE</b>	1,58 (0,50 a 5,01)	2,93 (0,38 a 22,30)	1,33 (0,15 a 11,66)

**Legenda:** ACR = *American College of Rheumatology*; IC95% = Intervalo de confiança de 95%; MA = Meta-análise; NR = Desfecho não reportado no estudo; RR = Risco relativo. \*O 1,00 é, na verdade, 1,002, portanto, é limítrofe, mas não atinge significância estatística pois o IC cruza (minimamente) o 1.

**Fonte:** Adaptado do Dossiê apresentado pela UCB Biopharma (27).

O certolizumabe pegol não teve um RR, para EA, maior que o secuquinumabe 300 mg. Vale salientar, que todos os intervalos de confiança foram amplos (QUADRO 6).

**Quadro 6.** Resultados para meta-análises de comparação indireta entre certolizumabe pegol e secuquinumabe 300 mg para desfechos de segurança da população geral.

Estudo	EA RR (IC95%)	EA graves RR (IC95%)	Infecções RR (IC95%)	Infecções do TRS RR (IC95%)	Nasofaringite RR (IC95%)
<b>Certolizumabe pegol versus Placebo</b>					
<b>RAPID-PsA</b>	1,03 (0,89 a 1,18)	1,74 (0,72 a 4,22)	1,09 (0,85 a 1,41)	1,80 (1,16 a 2,79)*	1,35 (0,67 a 2,70)
<b>Secuquinumabe 300 mg versus Placebo</b>					
<b>FUTURE 2</b>	0,96 (0,76 a 1,23)†	2,45 (0,49 a 12,33)†	0,95 (0,62 a 1,45)†	0,56 (0,17 a 1,85)†	0,84 (0,29 a 2,41)†
<b>FUTURE 3</b>	0,97 (0,79 a 1,20)†	0,59 (1,14 a 2,43)†	NR	1,38 (0,45 a 4,24)†	0,99 (0,47 a 2,05)†
<b>FUTURE 5</b>	1,02 (0,89 a 1,16)	0,87 (0,35 a 2,18)	NR	0,95 (0,37 a 2,42)	NR
<b>MA Secuquinumabe 300 mg</b>	1,00 (0,90 a 1,10)	0,96 (0,48 a 1,92)	0,95 (0,62 a 1,45)	0,92 (0,50 a 1,71)	0,94 (0,51 a 1,71)
<b>Certolizumabe pegol versus Secuquinumabe 300 mg</b>					
<b>RAPID-PsA e os estudos FUTURE</b>	1,03 (0,86 a 1,22)	1,81 (0,59 a 5,57)	1,14 (0,70 a 1,88)	1,96 (0,92 a 4,16)	1,43 (0,57 a 3,61)



**Legenda:** EA = eventos adversos; IC95% = Intervalo de Confiança de 95%; NR = Desfecho não reportado no estudo; RR = Risco relativo; TRS = trato respiratório superior. \*Diferença estatisticamente significativa. †Dados para EA com seguimento de 16 semanas.  
**Fonte:** Adaptado do Dossiê apresentado pela UCB Biopharma (27).

### 6.5.1.2 Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados

O demandante avaliou o risco de viés, seguindo os critérios da Colaboração Cochrane, risco de viés (*Risk of Bias*, Rob 1.0), dos estudos incluídos (RAPID-PsA, FUTURE 2 e FUTURE 3) na revisão sistemática do dossiê. Segundo o demandante, foi verificado um baixo risco de viés para geração de sequência aleatória, alocação sigilosa e cegamento de participantes e investigadores em todos os estudos incluídos. Cegamento de avaliadores dos desfechos foi descrito apenas no estudo RAPID-PsA. Os demais estudos não apresentaram descrição suficiente para julgamento do risco de viés, sendo considerado incerto. Os estudos FUTURE (FUTURE 2 e FUTURE 3), apresentaram alto risco de viés para dados incompletos de desfechos, por não apresentar os resultados de segurança para análise por ITT no período de interesse desta revisão (24 semanas). Todos os estudos apresentaram baixo risco de viés para relato seletivo de desfechos e não foram identificadas outras fontes de vieses nos estudos incluídos, conforme figura 5.

Estudo	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Rapid-PsA	+	+	+	+	+	+	+
FUTURE 5	+	+	+	?	+	+	+
FUTURE 3	+	+	+	?	-	+	+
FUTURE 2	+	+	+	?	-	+	+

**Figura 5.** Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos seguindo os critérios da Colaboração Cochrane, *Risk of Bias* 1.0.  
**Fonte:** Adaptado do Dossiê apresentado pela UCB Biopharma (27).



Foi realizado uma nova avaliação de risco de viés, pela ferramenta Rob 2.0 (63). A maioria dos desfechos avaliados, apresentaram alto risco de viés, como demonstrado na Figura 6. O sumário da avaliação feita pode ser consultado no Anexo do relatório.

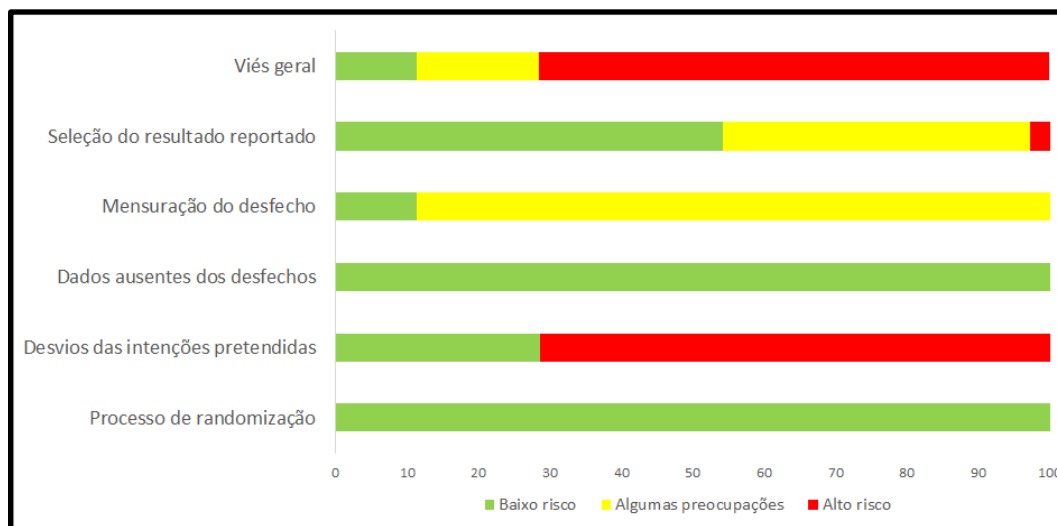


Figura 6. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos seguindo os critérios da Colaboração Cochrane, *Risk of Bias 2.0*.

### 6.5.1.3 Limitações

A revisão sistemática, apresentada pelo demandante, demonstra várias limitações importantes que serão destacadas a seguir. Na metodologia estatística os autores relataram apenas o efeito aleatório. O relato pelos dois modelos, fixos e aleatórios, é muito importante, pois os pressupostos matemáticos são diferentes e podem fornecer resultados distintos dependendo da modelagem escolhida. Assim, existem inconsistências nos resultados demonstrados para a comparação indireta do certolizumabe pegol versus secuquinumabe 300 mg.

Do ponto de vista dos desfechos, os resultados de ACR para a subpopulação de pacientes que tiveram falhas anteriores aos MMCD-b, anti-TNF, o certolizumabe pegol não foi superior ao secuquinumabe 300 mg. No entanto, os resultados sugerem uma possível similaridade entre as tecnologias. Além disso, os resultados dessa evidência apresentaram IC amplo (p.e. para ACR50 - risco relativo = 2,93 [IC95% = 0,38 a 22,30]). Para os desfechos de segurança, apenas avaliados para a população geral, foram verificados resultados semelhantes, ou seja, IC amplo (p.e. para EA grave - risco relativo = 1,81 [IC95% = 0,59 a 5,57]).

O uso do desfecho ACR70 também foi uma importante limitação da revisão sistemática, já que este não estava planejado no protocolo dos ECR de secuquinumabe 300 mg, FUTURE 2 (60),



FUTURE 3 (61) e FUTURE 5 (62). Além disso, o estudo FUTURE 5 (62) não possui em seu protocolo ACR50. O mesmo acontece com o RAPID-PsA (32,59) que não planejou ACR50 e ACR70. Deste modo, os estudos RAPID-PsA e FUTURE, analisados pelo Rob 2.0, apresentaram alto risco de viés (FIGURA 6). Salienta-se que o desfecho de maior relevância para AP, o MDA, não foi avaliado pela NMA.

Assim, devido ao número considerável de inconsistências metodológicas e limitações dos ECR incluídos na RS, os resultados produzidos não podem ser considerados como um resumo preciso e abrangente das evidências disponíveis para AP para pacientes com exposição prévia a anti-TNF.

## 6.5.2 Ensaio clínico randomizados

### 6.5.2.1 Eficácia

Os desfechos de eficácia a seguir foram separados por tempo de acompanhamento dos relatos do ECR RAPID-PsA, prevalecendo aqueles de maior seguimento. Os relatos que abordaram mais de um desfecho tiveram sua discussão focada no desfecho de maior relevância, MDA, de acordo com o PCDT de AP (1).

#### - 96 semanas

O desfecho DAS28-CRP, utilizado por Mease e col. (2015) para mensurar a atividade da doença, em 96 semanas de RAPID-PsA, foi abordado de duas formas: valores de DAS28-CRP <2,6 e DAS28-CRP ≤3,2. Abaixo, no Quadro 7, são apresentados os resultados desse desfecho, em 96 semanas, com dados observados e imputados (tratados da mesma forma que explicitado anteriormente neste relatório) (34).

**Quadro 7.** Resultados de DAS28-CRP no uso de certolizumabe pegol, em 96 semanas de RAPID-PsA.

Desfecho	Nº de pacientes	Observado n (%)	Imputado n (%)
DAS28-CRP <2,6	218	135 (61,9)	135 (49,5)
DAS28-CRP ≤3,2	218	161 (73,9)	161 (59,0)

**Legenda:** DAS28-CRP: *Disease Activity Score* baseada em 28 articulações e proteína C reativa.

**Fonte:** Mease e col. (2015) (34).

#### - 216 semanas

A eficácia de certolizumabe pegol, em 216 semanas, foi relatada por van der Heijde e col. (2018), os quais abordaram os desfechos de eficácia mensurados em RAPID-PsA. No Quadro 8 são



apresentados, por desfechos e subgrupo de uso prévio de anti-TNF (no caso de ACR), os resultados observados e imputados dos pacientes que utilizaram certolizumabe pegol ao longo do ECR. Os resultados imputados consideraram os dados ausentes como sendo não-respondedores, ou seja, indivíduos não apresentando os desfechos analisados. Já os observados, não incluíram os pacientes que descontinuaram do estudo, em algum momento (35).

O desfecho de maior relevância na AP, segundo o PCDT (1), analisado em quatro anos de acompanhamento de RAPID-PsA foi o MDA, o qual demonstrou que 39,2% (n=21/185) dos pacientes (considerando os dados imputados) apresentaram atividade mínima da doença no uso de certolizumabe pegol. Além disso, foi constatado que 19,4% (n=11/183) dos pacientes com o medicamento alcançaram o VDLA, obtido por meio do MDA. Isto é, demonstraram baixíssima atividade da doença, como pode ser observado no Quadro 8 (35).

**Quadro 8.** Resultados de eficácia do certolizumabe pegol, em 216 semanas do estudo RAPID-PsA.

<b>Desfecho</b>	<b>Nº de pacientes</b>	<b>Observado n (%)</b>	<b>Imputado n (%)</b>
<b>ACR20</b>	185	149 (80,5)	101 (54,6)
<b>Virgem de anti-TNF</b>	151	121 (80,1)	84 (55,3)
<b>Intolerantes a anti-TNF</b>	34	28 (82,4)	18 (51,9)
<b>ACR50</b>	185	118 (63,8)	80 (43,2)
<b>Virgem de anti-TNF</b>	151	96 (63,6)	66 (43,8)
<b>Intolerantes a anti-TNF</b>	34	22 (64,7)	14 (40,7)
<b>ACR70</b>	185	95 (51,4)	64 (34,8)
<b>Virgem de anti-TNF</b>	151	79 (52,3)	55 (36,1)
<b>Intolerantes a anti-TNF</b>	34	16 (47,1)	10 (29,6)
<b>DAPSA LDA</b>	185	59 (31,9)	56 (30,4)
<b>DAPSA Remissão</b>	185	82 (44,3)	66 (35,9)
<b>MDA</b>	185	107 (57,8)	73 (39,2)
<b>VLDA</b>	183	53 (29,0)	36 (19,4)
<b>PASI75</b>	108	86 (79,6)	56 (51,8)
<b>PASI90</b>	108	67 (62,0)	44 (40,4)



<b>PASI100</b>	108	47 (43,5)	31 (28,3)
<b>Resolução de entesite (LEI)</b>	110	85 (77,3)	78 (70,9)
<b>Resolução de dactilite (LDI)</b>	50	46 (92,0)	40 (80,8)
<b>Não-progressão radiográfica (mTSS ≤0,5)</b>	186	145 (78,0)	-
<b>Não-progressão radiográfica (mTSS ≤0)</b>	186	121 (65,1)	-

**Legenda:** anti-TNF-IR: pacientes intolerantes a anti-TNF; ACR20/50/70: melhora de 20%/50%/70% em relação à atividade da doença, segundo os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR); DAPSA LDA: baixa atividade da doença (LDA) segundo o *Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis* (DAPSA); MDA: *Minimal Disease Activity*; VLDA: baixíssima atividade da doença segundo o MDA; PASI75/90/100: melhora de 75%/90%/100% em relação ao acometimento da pele, segundo o *Psoriasis Area Severity Index* (PASI); LEI: *Leeds Enthesitis Index*; LDI: *Leeds Dactylitis Index*; mTSS: *modified Total Sharp Score*.

**Fonte:** van der Heijde (2018) (35).

### 6.5.2.2 Segurança

No relato de Van der Heijde e col. (2018), são descritos os dados de segurança de RAPID-PsA, em 216 semanas. Foi observado que, no uso de certolizumabe pegol em qualquer esquema posológico, 25,4% (n=100/393) dos pacientes apresentaram um EA grave, sendo as infecções e infestações (5,9%; n=23/393) e as desordens musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos (4,3%; n=17/393) as EA graves mais verificadas. Além disso, constatou-se que 1,5% (n=6/393) dos pacientes que utilizaram o medicamento foram a óbito ao longo das 216 semanas de acompanhamento (35).

### 6.5.2.3 Limitações

Dos desfechos avaliados pelo estudo RAPID-PsA, em 96 e 216 semanas, avaliando o certolizumabe pegol em comparação ao placebo, o MDA é o mais relevante. A análise em quatro anos demonstra, que ao final do acompanhamento, cerca de 39,2% (n=21/185) dos pacientes apresentaram atividade mínima da doença com certolizumabe pegol. Adicionalmente, a avaliação do VDLA demonstrou que 19,4% (n=11/183) dos pacientes conseguiu uma baixíssima atividade da doença com o certolizumabe pegol. Os principais EA graves com certolizumabe pegol, relatadas no estudo de segurança de 216 semanas, foram: infecções e infestações (5,9%; n=23/393) e as desordens musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos (4,3%; n=17/393).

No entanto, o estudo RAPID-PsA foi considerado com alto risco de viés, pela ferramenta Rob 2.0 (FIGURA 6), pois a maioria dos desfechos, inclusive MDA e VDLA, não foram planejados no





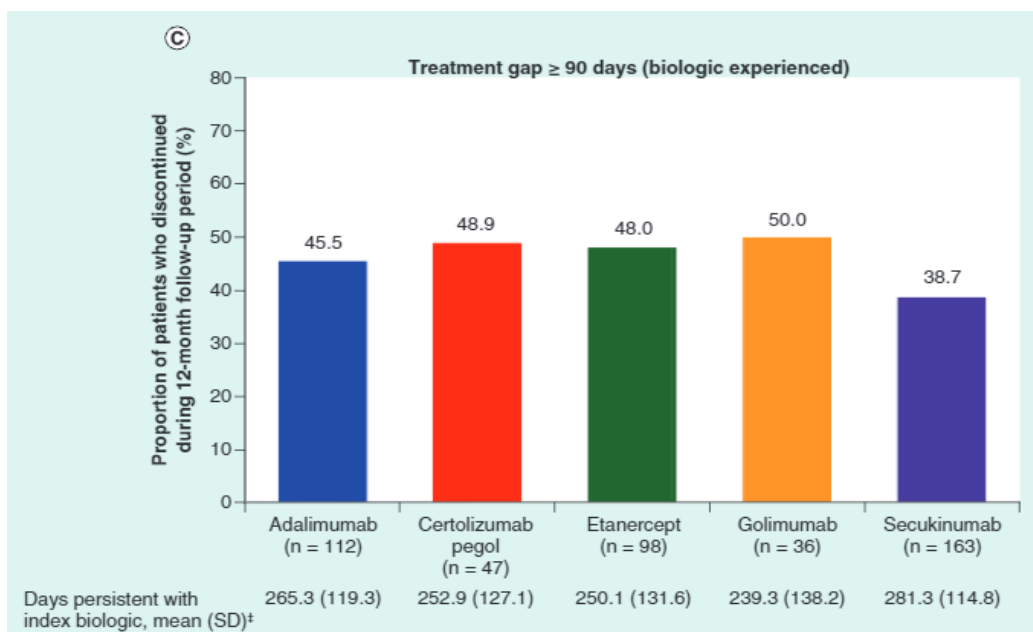
protocolo do estudo (59). Outra limitação importante, foi a quebra da randomização, após 24ª semana do estudo (todos os pacientes do braço placebo foram para a intervenção).

### **6.5.3 Estudo observacional**

#### **6.5.3.1 Efetividade**

As características sociodemográficas e clínicas, foram semelhantes entre os grupos de tratamento MMCD-b. Para a população geral, a idade média foi de 50 anos, cerca de 56,0% (n=872/1558) eram pacientes do sexo feminino, 66,9% (n=1042/1558) dos pacientes tiveram episódios de psoríase. As comorbidades mais comuns para a população geral, foram hipertensão 40,2%, (n=626/1558), hiperlipidemia 29,7% (n=463/1558) e infecções do trato respiratório superior 25,9% (n=403/1558) (39).

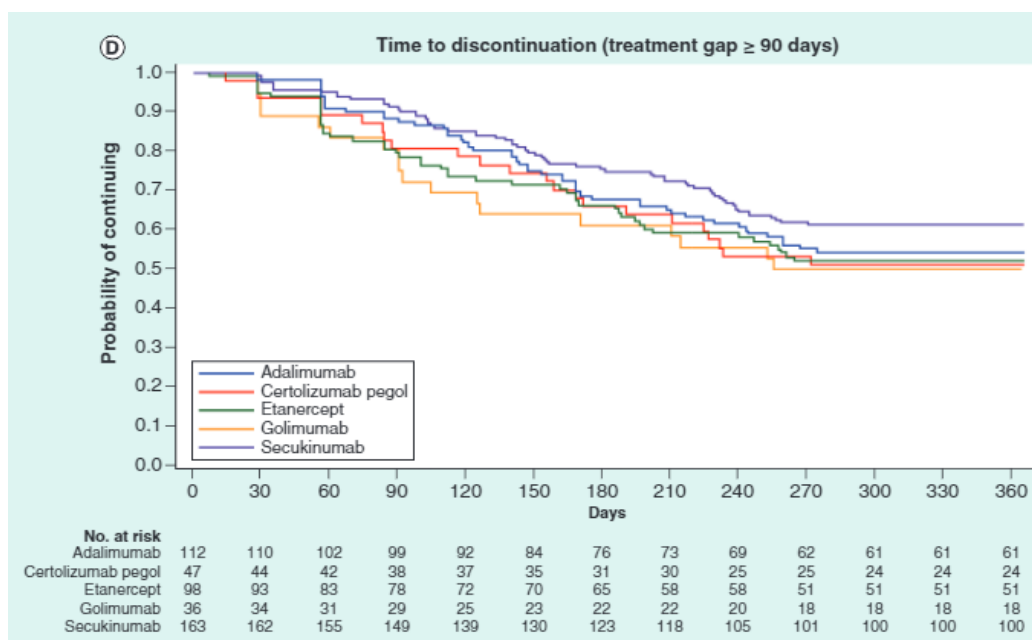
Em relação a persistência terapêutica, pacientes que tiveram falhas anteriores com algum MMCD-b, o secuquinumabe teve a menor taxa de descontinuação em 12 meses de seguimento, 38,7% (n=63/163), em comparação com os pacientes que iniciaram o adalimumabe 45,5% (n=51/112), etanercepte 48,0% (n=47/98), certolizumabe pegol 48,9% (n=23/47) e golimumabe 50,0% (n=18/36), já o certolizumabe pegol 252,9 (DP=127,1) (FIGURA 7). A persistência com os MMCD-b variou em média, 239,3 dias (DP=138,2) com o golimumabe e com o secuquinumabe foi de 281,3 dias (DP=114,8) (FIGURA 8). Quanto a adesão, aferida pelo PDC, o MMCD-b com menor proporção foi o certolizumabe pegol 21,3% (n=10/47) e a maior foi do adalimumabe 44,6% (n=50/112). A média de adesão pelo PDC, foi menor com certolizumabe pegol 0,54 (DP=0,29) e maior com o secuquinumabe 0,66 (DP=0,28) (FIGURA 9) (39).



**Figura 7.** Taxas de descontinuação dos MMCD-b durante os 12 meses de seguimento.

**Legenda:** †A descontinuação foi definida como ausência MMCD-b dentro de 90 dias; ‡Persistência foi definida como o tempo desde o primeiro preenchimento da prescrição do MMCD-b, até a descontinuação do biológico (isto é, intervalo do tratamento) dias), ou no final do seguimento, se não foi observada nenhuma lacuna. SD: Desvio padrão.

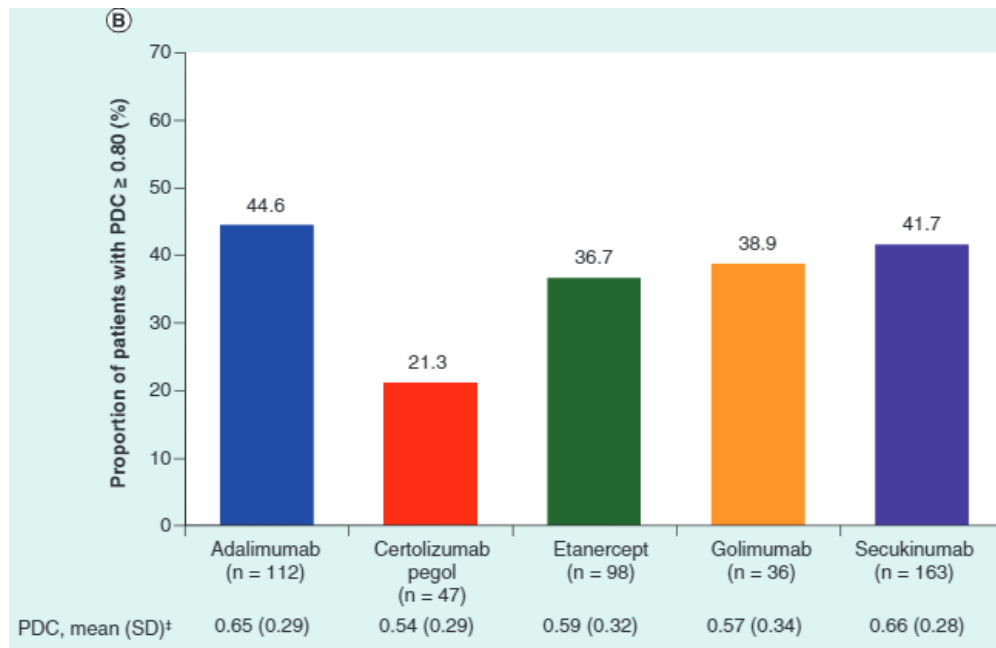
**Fonte:** Oelke e col. (2019) (39).



**Figura 8.** Taxas de descontinuação dos MMCD-b durante os 12 meses de seguimento.

**Legenda:** †A descontinuação foi definida como ausência MMCD-b dentro de 90 dias; ‡Persistência foi definida como o tempo desde o primeiro preenchimento da prescrição do MMCD-b, até a descontinuação do biológico (isto é, intervalo do tratamento) dias), ou no final do seguimento, se não foi observada nenhuma lacuna. SD: Desvio padrão.

**Fonte:** Oelke e col. (2019) (39).



**Figura 9.** Índice de adesão dos pacientes nos 12 meses de acompanhamento.

**Legenda:** †Os pacientes com uma proporção de dias cobertos  $\geq 0,80$  foram considerados com adesão ao tratamento; ‡Proporção de dias cobertos foi definida como a soma do número de dias com o medicamento em mãos dividido pelo número de dias de acompanhamento; PDC = proporção de dias com o medicamento.

**Fonte:** Oelke e col. (2019) (39).

### 6.5.3.2 Avaliação de qualidade metodológica do estudo observacional

O estudo Oelke e col. (2019) (39) obteve oito estrelas na escala *Newcastle-Ottawa*, sendo considerado de alta qualidade metodológica (64).

### 6.5.3.3 Limitações

A qualidade metodológica do estudo de coorte retrospectivo, conduzido por Oelke e col. (2019), foi considerada como de boa qualidade metodológica pela escala *Newcastle-Ottawa*. O estudo demonstra que o certolizumabe pegol, comparado aos MMCD-b (adalimumabe, etanercepte, golimumabe e secuquinumabe), é pior para os principais desfechos avaliados: taxa de descontinuação, persistência e adesão ao longo de 12 meses (52 duas semanas). Salienta-se que o secuquinumabe, medicamento disponibilizado pelo SUS para AP na etapa de tratamento que o demandante solicitou, foi melhor que o certolizumabe pegol para os desfechos descontinuação em 12 meses/52 semanas e a média de adesão pelo PDC. Além disso, o secuquinumabe foi pior que o adalimumabe para o desfecho de adesão (também disponibilizado pelo SUS para a primeira etapa do tratamento com MMCD-b para AP).



A análise retrospectiva foi feita com pacientes americanos com seguro saúde e com um número pequeno de pacientes. Assim, os resultados podem não ser generalizados para outros países, além disso não foi possível analisar os pacientes tratados com secuquinumabe por subgrupos posológicos, ou seja, se 150 mg ou 300 mg. No entanto, estudos de mundo real são importantes para avaliar as tecnologias em saúde e subsidiar as tomadas de decisões em saúde, pois são realizados em condições fora dos ECR, inclusive, com tempos de seguimento mais longos (neste caso 52 semanas).

#### 6.5.4 Avaliação econômica

Foram realizadas três perguntas de pesquisa pelo demandante e mais quatro proposições de subgrupos de pacientes em outras perguntas. No entanto, apenas a primeira pergunta foi analisada neste relatório, uma vez que, no caso de mais de uma indicação, devem ser protocoladas na Conitec solicitações específicas para cada uma das indicações, conforme Art. 15 do Decreto nº 7.646<sup>5</sup>, de 21 de dezembro de 2011 e Art. 26 da Portaria nº 2.009<sup>6</sup>, de 13 de setembro de 2012. O demandante delineou em sua proposta um estudo de custo-minimização para utilização do certolizumabe pegol em comparação secuquinumabe 300 mg para pacientes adultos com AP ativa, moderada a grave, que tiveram resposta inadequada prévia com AINEs, MMCD-s e aos MMCD-b, anti-TNF, na última etapa de terapia com biológicos para pacientes com AP. O quadro 9 descreve de forma resumida a modelagem proposta pelo demandante (27).

**Quadro 9.** Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
Tipo de estudo	Custo-minimização	Adequado. No entanto, ressalta-se as limitações relativas as evidências que apontam para a similaridade da eficácia do certolizumabe pegol <i>versus</i> secuquinumabe 300 mg, já incorporado no SUS para AP,

<sup>5</sup>MS. Portaria no 2.009. Aprova o Regimento Interno da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) [Internet]. Gabinete do Ministro - Ministério da Saúde (MS). 2012 [citado 29 de julho de 2019]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2009\\_13\\_09\\_2012.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2009_13_09_2012.html).

<sup>6</sup>BRASIL. Decreto no 7.646. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências [Internet]. Casa Civil Subchefia para Assuntos Jurídicos - Presidência da República. 2011 [citado 29 de julho de 2019]. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/CCIVIL\\_03/\\_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm](http://www.planalto.gov.br/CCIVIL_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm).



		apresentados na revisão sistemática do demandante.
<b>Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção versus comparador)</b>	Certolizumabe pegol versus secuquinumabe 300 mg	Adequado para pergunta de estudo avaliada para a proposta de incorporação.
<b>População em estudo e subgrupos</b>	Pacientes adultos com artrite psoriática ativa	Adequado à proposta de incorporação, conforme PCDT.
<b>Desfechos de saúde utilizados</b>	Custos de aquisição dos medicamentos	Adequado à proposta de incorporação, ao desenho de estudo escolhido (custo-minimização).
<b>Horizonte temporal</b>	Um ano	A adoção de um horizonte temporal de um ano foi adequada à proposta de incorporação.
<b>Taxa de desconto</b>	Não utilizada	Adequado à proposta de incorporação, considerando o horizonte temporal de um ano.
<b>Perspectiva da análise</b>	SUS	Adequado à proposta de incorporação.
<b>Medidas da efetividade</b>	Não se aplica aos estudos de custo-minimização.	-
<b>Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)</b>	Não se aplica aos estudos de custo-minimização.	-
<b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	Foram estimados os números de unidades farmacêuticas com base na posologia de cada medicamento, conforme detalhado na. Os custos dos medicamentos foram obtidos pelo portal da transparência, disponibilizado pela controladoria geral da república.	Parcialmente. Para secuquinumabe 300 mg foi considerado um total de 15 aplicações, ou seja, 300 mg subcutâneo nas semanas 0, 1, 2 e 3 (dose de indução), e depois uma vez ao mês. No entanto, o atual PCDT relata que a dose indução de 300 mg deve ser administrados nas 0, 1, 2, 3 e 4. Para o certolizumabe pegol foi proposto 15 aplicações, ou seja, 400 mg/ml (duas doses de 200 mg/ml). Inicialmente uma dose de indução de 400 mg/ml na semana 0, 2 e 4 e depois disso 400 mg/ml de manutenção a cada quatro semanas.



<b>Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	Reais (R\$)	Adequado à proposta de incorporação, na perspectiva do SUS.
<b>Método de modelagem</b>	Árvore de decisão	Adequado à proposta de incorporação, considerando o modelo de custo-minimização.
<b>Pressupostos do modelo</b>	Foi calculado o consumo anual por paciente para cada para secuquinumabe 300 mg. Este cálculo foi realizado para o primeiro ano e os anos subsequentes de tratamento e levou em consideração a posologia indicada nas bulas e no PCDT do Ministério da Saúde para o manejo da artrite psoriaca.	Adequado à proposta, considerando as informações limitadas, pois o secuquinumabe 300 mg para AP, foi incorporado em 2019.
<b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Não foi realizada nenhuma análise de sensibilidade	Inadequado. O demandante poderia ter variado os preços de aquisição dos medicamentos, bem como as doses dos medicamentos, por exemplo.

O estudo de custo-minimização foi realizado em um horizonte temporal de um ano para incluir as fases de indução (doses semanais no primeiro mês) e de manutenção (doses mensais) do tratamento. Para estimativa dos recursos utilizados foram identificadas as quantidades de unidades



farmacêuticas, conforme esquema posológico de cada medicamento aprovado em bula do certolizumabe pegol e secuquinumabe. Os custos unitários dos dois MMCD-b incluídos na análise de custo-minimização, pelo demandante, foram provenientes de aquisições realizadas pelo portal da transparência, disponibilizado pela controladoria geral da república (27).

O tratamento com certolizumabe pegol para a indicação proposta (pacientes adultos com AP ativa que tiveram resposta inadequada prévia com AINEs, MMCD-s e aos MMCD-b, anti-TNF, atualmente disponíveis no SUS [adalimumabe, infliximabe, etanercepte e golimumabe]) resultaria em uma redução de custos de R\$ 6.211,20 por paciente em comparação ao secuquinumabe 300 mg.

**Quadro 10.** Esquemas de administração dos MMCD-b que fizeram parte do custo.

Medicamento	Posologia	Nº unidades farmacêuticas	Custo unitário (R\$)	Fonte	Custo total do primeiro ano R\$ (Nº unidades farmacêuticas *Custo unitário)
Certolizumabe pegol	Semanas 0, 2 e 4: 400 mg Manutenção: 400 mg/4 semanas	15	R\$ 853,92	Portal da transparência	R\$ 12.808,80
Secuquinumabe 300 mg	300 mg subcutânea nas semanas 0, 1, 2 e 3, e depois uma vez ao mês	15	R\$ 634	Portal da transparência	R\$ 19.020,00

#### 6.5.4.1 Limitações

O estudo de custo-minimização pressupõe que as intervenções apresentem similaridade entre os dados de eficácia. No dossiê, apresentado pelo demandante, não há estudos comparativos diretos entre certolizumabe pegol e secuquinumabe 300 mg, uma vez que os ECR possuem comparações contra placebo. Assim, foi apresentada uma comparação indireta, NMA, pelo demandante. No qual, foi observado que o certolizumabe pegol não foi superior ao tratamento disponível no SUS, secuquinumabe 300 mg, para todos os desfechos de ACR e eventos adversos. No



entanto, os resultados sugerem uma possível similaridade entre as tecnologias, certolizumabe pegol em relação ao secuquinumabe, porém foram identificadas limitações metodológicas importantes nos ECR incluídos na NMA. Além disso, não foram realizadas análises de sensibilidades conforme recomendado pela Diretriz de Avaliação Econômica do MS (65).

### 6.5.5 Análise de impacto orçamentário

O demandante elaborou análise de impacto orçamentário (AIO) para utilização do certolizumabe pegol, também para três perguntas de pesquisas presentes no dossiê. No entanto, apenas a primeira pergunta foi analisada neste relatório, uma vez que, no caso de mais de uma indicação, devem ser protocoladas na Conitec solicitações específicas para cada uma das indicações, conforme Art. 15 do Decreto nº 7.646<sup>7</sup>, de 21 de dezembro de 2011 e Art. 26 da Portaria nº 2.009<sup>8</sup>, de 13 de setembro de 2012. Assim, o estudo de AIO que comparou certolizumabe pegol ao secuquinumabe 300 mg, na última etapa de terapia com biológicos para pacientes com AP, será avaliada no relatório (27).

A AIO foi calculada por meio da comparação de dois cenários, 100% de utilização de secuquinumabe 300 mg versus 100% de utilização de certolizumabe pegol. Assim, o demandante calculou a taxa de troca de MMCD-b, entre 2012 e 2018, e optou pela taxa de troca observada ao final do período de 14% para a AIO no horizonte de cinco anos. Para o período de 2019 a 2023, os novos casos de troca são: 844, 962, 1096, 1250 e 1425 (QUADRO 11) (27).

**Quadro 11.** Dinâmica populacional de pacientes que realizaram troca entre agentes anti-TNF, 2012 a 2018.

Ano	Número de pacientes com troca entre os MMCD-b	Aumento percentual em relação ao ano anterior
2012	286	-
2013	376	31%
2014	495	32%

<sup>7</sup>MS. Portaria no 2.009. Aprova o Regimento Interno da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) [Internet]. Gabinete do Ministro - Ministério da Saúde (MS). 2012 [citado 29 de julho de 2019]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2009\\_13\\_09\\_2012.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2009_13_09_2012.html).

<sup>8</sup>BRASIL. Decreto no 7.646. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências [Internet]. Casa Civil Subchefia para Assuntos Jurídicos - Presidência da República. 2011 [citado 29 de julho de 2019]. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/CCIVIL\\_03/\\_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm](http://www.planalto.gov.br/CCIVIL_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm).





2015	572	16%
2016	555	-3%
2017	649	17%
2018	740	14%

Para o racional do cálculo da descontinuidade com MMCD-b, o demandante verificou o número de pacientes ativos ao final de cada ano, entre 2012 e 2017, o número de novos pacientes que passaram a receber MMCD-b, e o número de pacientes ao final do ano seguinte. Caso não houvesse pacientes que parassem de usar MMCD-b, a quantidade de pacientes ao final de um ano A, somado ao número de novos pacientes no ano A+1 seria equivalente à quantidade de pacientes ao final do ano A+1. A diferença entre esses dois números, projetado e o real, mostram a quantidade de pacientes que descontinuou os MMCD-b. Assim, a taxa de descontinuidade entre 2013 e 2017, variou entre 14,7% e 18,6%. Para efeitos de cálculo no modelo, foi usado uma média aritmética da descontinuidade nos quatro anos. Adotou-se, o valor de 16,59% para a descontinuidade com MMCD-b. Deste modo, para cada ano subsequente do modelo de AIO, o número de pacientes é dado pela entrada de novos pacientes, e descontada a descontinuidade do tratamento com MMCD-b (27).

O demandante estimou uma economia total em cinco anos de R\$ 72 milhões (QUADRO 12). Análise de impacto orçamentário para horizonte de cinco anos da incorporação do certolizumabe pegol.

**Quadro 12.** Análise de impacto orçamentário para horizonte de cinco anos da incorporação do certolizumabe pegol.

Variáveis	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Número de pacientes em tratamento	135	267	442	642	870	-
Custos totais - cenário 100% secuquinumabe 300 mg	R\$2.568.461	R\$4.484.460	R\$7.738.249	R\$11.448.518	R\$15.678.566	R\$41.918.254
Custos totais	R\$1.729.700	R\$3.221.943	R\$5.205.223	R\$7.467.496	R\$10.046.335	



- cenário 100% Certolizumab e pegol						R\$27.670.697
Diferença	-R\$838.760	-R\$1.419.546	-R\$2.186.101	-R\$3.060.758	-R\$4.057.680	R\$11.562.846

### 6.5.5.1 Limitações

Não foram apresentadas as fontes para assumir os parâmetros adotados nos cálculos, o que as tornam arbitrárias, além disso não são passíveis de conferência e reprodução. Isto gera incertezas em relação ao modelo de AIO conduzida e indica que a estimativa obtida pode estar sub ou superestimada, e se distanciar de maneira expressiva do real recurso necessário para a incorporação da tecnologia. Além disso, o demandante não realizou nenhuma análise de sensibilidades por cenários. A análise de sensibilidade por cenários é recomendada pela atual diretriz de impacto orçamentário (66), pois pode ajudar mitigar as incertezas do modelo. De forma complementar, modelos determinísticos e probabilísticos poderiam ter sido apresentados. Portanto, existem muitas limitações e incertezas na AIO, principalmente nas premissas do modelo e na falta de cenários alternativos ao caso base.

### 6.5.6 Avaliação por outras agências de avaliação de tecnologia em saúde

Foram realizadas buscas, nas agências de ATS internacionais, sobre as recomendações a respeito do tratamento de AP com certolizumabe pegol, as quais estão descritas abaixo.

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

O NICE recomendou o certolizumabe pegol, em 2017 (67), para *National Health Service* (NHS), sozinho ou em combinação com o metotrexato, seja considerado como uma das opções terapêuticas para AP ativa em adultos com os seguintes critérios:

- O paciente com AP periférica com três ou mais articulações doloridas e três ou mais articulações inchadas, e não tiver ocorrido resposta adequada a pelo menos dois MMCD-s, administrados individualmente ou em combinação; **OU**



- O indivíduo com resposta inadequada a um anti-TNF, após as 12 primeiras semanas de tratamento com este.

- ***Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH/Canadá)***

Em 2015, o comitê de especialistas do CADTH recomendou o certolizumabe pegol (68), sozinho ou em combinação com metotrexato, para a redução dos sinais e sintomas e inibição da progressão de dano estrutural avaliado por meio de raio-X, em pacientes adultos com AP ativa, moderada a grave, que falharam a um ou mais MMCD-s. Esta recomendação foi atrelada aos seguintes critérios:

- Certolizumabe pegol deve ser considerado no tratamento de AP da mesma forma que os demais MMCD-b; E
- O custo anual do tratamento de AP com certolizumabe pegol não deve exceder o custo anual do tratamento com o MMCD-b de menor custo.

- ***Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/Austrália)***

Considerando que certolizumabe pegol não se mostrou inferior a adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe, em termos de eficácia e segurança comparativas, o PBAC recomendou, em 2014, o uso de certolizumabe pegol para o tratamento de AP. Além disso, é destacado que, de acordo com a legislação local, certolizumabe pegol e os outros MMCD-b (adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe) devem ser intercambiáveis no tratamento da AP (69). Após seis meses de incorporação do certolizumabe pegol, foi feita uma análise de tendência de prescrição dos medicamentos para AP no banco de dados do sistema de saúde australiano. Dos 4884 pacientes analisados, cerca de 1,3% estava usando certolizumabe pegol (26 pacientes com certolizumabe pegol + metotrexato e 38 com certolizumabe pegol isoladamente) (70).

- ***Scottish Medicines Consortium (SMC/Escócia)***

Em 2014, o certolizumabe pegol teve seu uso recomendado no sistema de saúde (NHS) escocês pelo SMC, para o tratamento de pacientes com AP que não responderam adequadamente a, pelo menos, dois MMCD-s, individualmente ou em combinação. Além disso, o SMC julga que para o certolizumabe pegol se manter custo-efetivo, o preço deste deve ser equivalente ou inferior às demais opções terapêuticas (71).



- **All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG/País de Gales)**

O AWMSG recomendou, em 2014, certolizumabe pegol, em monoterapia ou em combinação com metotrexato, como uma opção terapêutica para pacientes adultos com AP ativa quando estes tiveram resposta inadequada ao uso prévio de MMCD-s (72).

- **Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC/Nova Zelândia)**

Até o momento, o Comitê Consultivo de Farmacologia e Terapêutica (PTAC) da PHARMAC não avaliou o certolizumabe pegol para o tratamento de pacientes adultos com AP (73).

- **Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED/Portugal)**

A INFARMED reconheceu que o certolizumabe pegol não se trata de uma inovação terapêutica significativa, contudo observou vantagem econômica no uso deste em comparação com os demais MMCD-b anti-TNF utilizados para o tratamento da AP. Assim, a INFARMED emitiu recomendação favorável, em 2014, ao uso de certolizumabe pegol no Serviço Nacional de Saúde português (74).

### **6.5.7 Monitoramento do horizonte tecnológico**

Para a elaboração do monitoramento do horizonte tecnológico (MHT), foram realizadas estratégias de buscas estruturadas nas plataformas de buscas ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com artrite psoriásica com uso prévio de anti-TNF. Utilizaram-se os termos “*psoriatic arthritis*”; “*arthritic psoriasis*”; “*psoriasis arthropathica*”; “*psoriatic arthropathy*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 e 4 inscritos no *ClinicalTrials*, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os medicamentos adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e secuquinumabe, pois já estão disponíveis no SUS para o tratamento da doença. Também não se considerou o certolizumabe pegol, objeto de análise deste relatório de recomendação.

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



Assim, no horizonte considerado nessa análise detectaram-se cinco medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com AP com uso prévio de anti-TNF e sem resposta ao tratamento (QUADRO 13).

**Quadro 13.** Medicamentos potenciais para o tratamento da artrite psoriásica com uso prévio de anti-TNF.

Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para tratamento da artrite psoriásica com uso prévio de anti-TNF
Apremilaste	Inibidor de fosfodiesterase-4	Oral	Fase 3 <sup>c</sup>	<b>Anvisa</b> Registrado (2018) <b>EMA</b> Registrado (2015) <b>FDA</b> Registrado (2014)
Bimequizumabe	Inibidor de interleucinas 17A e 17F	Subcutânea	Fase 3 <sup>a</sup>	<b>Anvisa, EMA e FDA</b> Sem registro
Guselcumabe	Inibidor de interleucina 23A	Subcutânea	Fase 3 <sup>c</sup>	<b>Anvisa, EMA e FDA</b> Sem registro
Risanquizumabe	Antagonista de interleucina 23	Subcutânea	Fase 3 <sup>a</sup>	<b>Anvisa, EMA e FDA</b> Sem registro
Tofacitinibe	Inibidor de JAK1, 2 e 3	Oral	Fase 3 <sup>c</sup>	<b>Anvisa</b> Registrado <b>EMA</b> Sem registro <b>FDA</b> Registrado (2017)

**Fontes:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (75); Clinicaltrials (76); Cortellis™ (77); European Medicines Agency (EMA) (78); U.S. Food and Drug Administration (FDA) (79). Busca: 12/07/2019.

**Legenda:** Janus kinase. <sup>a</sup>Recrutando; <sup>b</sup>Ativo, não recrutando; <sup>c</sup>Concluído.



## 7. IMPLEMENTAÇÃO

Em uma potencial incorporação do certolizumabe pegol no SUS para o tratamento de Artrite Psoriaca, as responsabilidades pela sua aquisição e financiamento deverão ser pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. Também será necessária a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Artrite Psoriaca, para estabelecer os critérios para o tratamento preconizado; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, o SUS, em seu mais recente Protocolo Clínico para Artrite Psoriaca (1), disponibiliza cinco MMCD-b incorporados e recomendados para o tratamento dos pacientes. Para a primeira etapa do tratamento com MMCD-b, os pacientes contam com quatro opções farmacoterapêuticas: adalimumabe 40 mg, por via subcutânea, a cada duas semanas; etanercepte 50 mg, por via subcutânea, a cada semana; infliximabe 5 mg/kg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2 e 6, e, posteriormente, a cada oito semanas; golimumabe 50 mg, por via subcutânea, a cada quatro semanas (aprovado só para pacientes adultos). Vale salientar, que todos os medicamentos listados anteriormente são anti-TNF. Já para uma segunda etapa, após falha com os AINEs, MMCD-s e aos MMCD-b, os pacientes possuem a opção de usar o secuquinumabe 300 mg, um inibidor da IL-17A, que foi incorporado recentemente por meio da Portaria nº 1, de 18 de janeiro de 2019.

O demandante apresentou a proposta de incorporação do certolizumabe pegol para o tratamento da segunda etapa com MMCD-b (etapa na qual se tornaria uma opção, juntamente com secuquinumabe 300mg), de forma que, os pacientes elegíveis para esta dose do medicamento seriam os indivíduos que tiveram falhas prévias com AINEs, MMCD-s, e aos MMCD-b disponíveis no SUS. Foram apresentadas outras perguntas de pesquisa que não foram discutidas, porque caso de mais de uma indicação, devem ser protocoladas na Conitec solicitações específicas para cada uma das indicações, conforme Art. 15 do Decreto nº 7.646 (81), de 21 de dezembro de 2011 e Art. 26 da Portaria nº 2.009, de 13 de setembro de 2012 (82), conforme foi informado durante todo relatório.

O demandante apresentou uma revisão sistemática com meta-análise em rede, NMA, como a principal evidência do dossiê, pois os ECR atuais são comparados com placebo. Além disso, a SE



da Conitec realizou uma busca complementar, pois a busca do demandante não contemplava estudos de mundo real. Além dos quatro relatos, também apresentados pelo demandante na NMA, a SE da Conitec recuperou um estudo observacional que comparou o certolizumabe pegol aos MMCD-b disponibilizados pelo SUS.

A RS com NMA, apresentada pelo demandante recuperou as principais publicações dos ECR do certolizumabe pegol (RAPID-PsA) e do secuquimumabe (estudos FUTURE). Após análise crítica, verificou-se que a NMA possui diversas limitações. Os autores só relataram o modelo por efeitos fixos. Do ponto de vista dos desfechos avaliados, os resultados de ACR para a subpopulação de pacientes que tiveram falhas anteriores aos MMCD-b, anti-TNF, o certolizumabe pegol não foi superior ao secuquimumabe 300 mg. Além disso, os desfechos ACR (20/50/70), bem como para os desfechos de segurança reportados, obtiveram IC amplos, ou seja, ultrapassaram a linha de não efeito. Além disso, o ACR70 não estava planejado nos ECR FUTURE 2, FUTURE 3 e FUTURE 5. O mesmo acontece o RAPID-PsA, que planejou apenas ACR20 em seu protocolo. Todos os desfechos foram avaliados quanto ao risco de viés pela ferramenta Rob 2.0, demonstraram alto risco de viés, conforme a figura 6 apresentada no relatório anteriormente.

Os estudos de extensão do RAPID-PsA para 96 semanas e 216 semanas, avaliaram o principal desfecho para AP, o MDA. Porém, o desfecho não foi planejado no protocolo do estudo o que classificou, segundo a ferramenta da Cochrane, Rob 2.0, como alto risco de viés. Salienta-se, que após a semana 24, o estudo realizou uma nova randomização com indivíduos do grupo placebo. No estudo observacional, conduzido por Oelke e col. (2019), certolizumabe pegol, comparado aos MMCD-b (adalimumabe, etanercepte, golimumabe e secuquimumabe), é pior para taxa de descontinuação, persistência e adesão ao longo de 12 meses. Além disso, o estudo foi classificado com alta qualidade metodológica pela escala *Newcastle-Ottawa*.

Em relação à avaliação econômica, o demandante realizou um estudo de custo-minimização, o qual considerou certolizumabe pegol semelhante, em eficácia e segurança, ao secuquimumabe 300mg. A SE considerou adequada a utilização desse modelo, conforme discutido no quadro 9. No entanto, existem várias limitações apontadas na NMA, que deixam os resultados apresentados contraditórias, haja vista o alto risco de viés dos ECR incluídos na revisão sistemática. Ademais, a economia gerada com sua incorporação, caso considere-se que este é semelhante às demais opções terapêuticas, como feito pelo estudo de custo-minimização, potencialmente está superestimada e não condiz com a difusão que provavelmente ocorreria no SUS. No cálculo de impacto orçamentário, o demandante realizou um modelo com várias limitações metodológicas



importantes, como a falta de análise de sensibilidade principalmente na taxa de utilização da tecnologia. Assim, a economia proposta de 72 milhões possui muitas incertezas.

As experiências internacionais de agências de ATS demonstram que estas se posicionaram de maneira favorável a incorporação do certolizumabe pegol. O NICE/Reino Unido, CADTH/Canadá, PBAC/Austrália, SMC/Escócia, AWMSG/País de Gales e INFARMED/Portugal recomendaram o uso de certolizumabe pegol no tratamento de pacientes adultos com AP ativa, que tiveram resposta inadequada no uso prévio de MMCD-s. A PHARMAC/Nova Zelândia não avaliou essa tecnologia, até o momento. Além disso, o CADTH/Canadá e o SMC/Escócia consideraram que certolizumabe pegol deve ter o custo equivalente ou inferior em relação aos demais MMCD-b no tratamento de AP. Em relação ao MHT, cinco medicamentos destacaram-se (premilaste, bimequizumabe, guselcumabe, risanquizumabe e tofacitinibe). Salienta-se, que o medicamento certolizumabe pegol não possui patente para o uso no tratamento da AP.

Por fim, o conjunto das evidências demonstram que o certolizumabe pegol é eficaz e seguro contra placebo. A revisão sistemática apresentada, com meta-análise em rede, aponta para uma similaridade entre as tecnologias (certolizumabe pegol em comparação ao secuquinumabe 300 mg). No entanto, devido aos problemas metodológicos apresentados (principalmente dos ECR incluídos na MNA, com alto risco de viés), as evidências sobre o certolizumabe pegol em comparação ao secuquinumabe 300 mg apresentam importantes incertezas acerca da confiança nas estimativas.

## **9. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Pelo exposto, a Conitec, em sua 80ª reunião ordinária, no dia 08 de agosto de 2019, recomendou a não incorporação no SUS do certolizumabe pegol para pacientes com artrite psoriásica, moderada a grave, resistente ao tratamento com anti-inflamatórios não esteroides, medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos e medicamentos modificadores do curso da doença biológico, anti-TNF. Considerou-se que as evidências científicas apresentadas pelo demandante são frágeis, principalmente do ponto de vista metodológico. Além disso, existem muitas limitações e incertezas na possível economia informada pelo fabricante, devido as evidências apresentadas para subsidiar o estudo de custo-minimização e análise de impacto orçamentário. A matéria será disponibilizada em consulta pública.





## 10. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 54/2019 foi realizada entre os dias 30/08/2019 a 18/09/2019. Foram recebidas 81 contribuições no total, das quais 38 (47%) foram pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 43 (53%) pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com cinco perguntas sobre: (1) a recomendação preliminar da Conitec, (2) as evidências clínicas, (3) a avaliação econômica, (4) o impacto orçamentário, e (5) outras contribuições além das citadas.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação preliminar da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão. As características dos participantes foram quantificadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/consultas-publicas>).

### 10.1 Contribuições técnico-científicas

- **Perfil dos participantes**

Das 38 contribuições recebidas, a maioria partiu de pessoas físicas, brancas, sem diferença entre os sexos, residentes na região sudeste do país e com idade 40 a 59 anos. As características dos participantes da consulta pública podem ser vistas nas Tabelas 3 e 4 a seguir.



**Tabela 3.** Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 53/2019 de acordo com a origem.

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
<b>Pessoa física</b>	
Paciente	1 (%)
Profissional de saúde	32 (%)
Interessados no tema	3 (%)
Total	36 (100%)
<b>Pessoa jurídica</b>	
Empresa	1 (50%)
Sociedade Médica	1 (50%)
Total	2 (100%)

**Tabela 4.** Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 53/2019 por meio do formulário técnico científico.

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
<b>Sexo</b>	
Feminino	18 (50%)
Masculino	18 (50%)
Total	36 (100%)
<b>Cor ou Etnia</b>	
Branco	33 (92%)
Pardo	3 (8%)
Total	36 (100%)
<b>Faixa etária</b>	
18 a 24 anos	1 (3%)
25 a 39 anos	12 (33%)
40 a 59 anos	15 (42%)
60 ou mais	8 (22%)
Total	36 (100%)
<b>Regiões brasileiras</b>	
Nordeste	7 (18%)
Sul	8 (21%)
Sudeste	22 (58%)
Centro-oeste	1 (3%)
Total	38 (100%)

- **Recomendação preliminar da Conitec**



Em relação à recomendação preliminar da Conitec, que foi desfavorável à incorporação do certolizumabe pegol, cerca de 76% submeteram a contribuição com opinião discordando totalmente com a recomendação preliminar da comissão, além disso 8% discordaram parcialmente da recomendação preliminar. Cerca de 3%, concordaram parcialmente com a recomendação preliminar e 13% concordaram totalmente com a recomendação preliminar da Conitec.

Dos relatos que concordaram totalmente e parcialmente com a recomendação preliminar da Conitec, apenas três tinham alguma informação, porém foram preenchidos de forma equivocada, ou seja, deveriam ser colocadas como discordância parcial ou total com a decisão preliminar da Conitec. Apenas uma argumentação foi pertinente e se tratava da segurança do tratamento com certolizumabe pegol em grávidas:

- 1) *“Apesar de não mostrar superioridade no tratamento da AP quando comparado às demais opções biológicas, o certolizumabe é uma medicação segura, com eficácia comprovada, com custo igual ou menor que as demais medicações biológicas, já está incorporado para tratamento da artrite reumatoide, os médicos já possuem experiência com a medicação; sendo assim acredito que termos mais uma opção terapêutica para tratamento dos pacientes é algo importante; ademais, é sabido que dentre as opções biológicas, o certolizumabe é o mais seguro durante gravidez e amamentação, sendo uma opção até o momento insubstituível.”*

Dos 32 relatos, que discordaram parcialmente da recomendação ou totalmente da recomendação preliminar, 94% eram relatos de profissionais de saúde, 3% grupos/associação/organização de pacientes, 3% de sociedade médicas e 3% de empresas. No entanto, dez estavam em branco e não entraram na análise. Os principais argumentos se relacionavam, em sua maior parte, sobre a segurança do tratamento do certolizumabe pegol com mulheres grávidas:

- Profissionais de saúde

- 2) *“por não ter em sua constituição molecular o fragmento Fc, CZP não participa dos eventos imunomediados por este fragmento: não participa da reciclagem celular (garantindo maior concentração do fármaco agindo contra o TNFa no tecido inflamado). Não participa da imunogenicidade dependente de anticorpo e nem da fixação de complemento (fato que está ligado às reações*



*alérgicas no local da injeção) garantindo baixas taxas de reações e dor no local das injeções. Além de não participar da reciclagem celular, a falta da porção Fc garante que a molécula não seja transferida pela via placentária no último trimestre da gestação. Todos os outros biológicos que contêm estes fragmentos são transportados da mãe para o feto ativamente por intermédio de uma proteína carregadora chamada FcRn. Certolizumabe pegol foi o único Anti-TNFa a conduzir estudos em gestantes e lactantes e lactantes portadoras de artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondiloartrite axial e Doença de Crohn, e se demonstrou seguro se estas pacientes necessitarem de uma terapia biológica durante todo o período gestacional e também durante a lactação.”*

- Sociedade médica

3) Curitiba, 13 de setembro de 2019. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Ministério da Saúde Assunto: Posicionamento da Sociedade Paranaense de Reumatologia sobre a Consulta Pública N° 54, referente à Extensão de Uso de CERTOLIZUMABE PEGOL para o tratamento da Artrite Psoriásica- Recomendação preliminar da CONITEC: Não favorável à incorporação no SUS Prezados Senhores (as), Frente à Consulta Pública referente à extensão de uso de CERTOLIZUMABE PEGOL para o tratamento da artrite psoriásica, havendo recomendação preliminar da CONITEC não favorável a esta incorporação no SUS, a Sociedade Paranaense de Reumatologia (SPR) apresenta, por meio de seu presidente, Fernando Augusto Chiuchetta e de sua diretora científica, Carolina de Souza Müller, junto à Comissão Científica da SPR, suas considerações a respeito. A artrite psoriásica (AP) é uma doença articular inflamatória crônica capaz de causar danos e incapacidade articular permanente. Pertence ao grupo das espondiloartrites e se caracteriza por sorologia negativa do fator reumatoide, acometimento da pele, unhas, articulações periféricas e do esqueleto axial, entesite e dactilite. No estudo RAPID-PsA, onde foi avaliada a medicação certolizumabe pegol comparada ao placebo em um total de 409 pacientes adultos com artrite psoriásica em atividade, cerca de 40% dos pacientes que receberam certolizumabe pegol atingiram o endpoint primário do estudo (ACR20) já na primeira semana de tratamento. O certolizumabe pegol consiste em um fragmento de um anticorpo monoclonal (IgG), contendo apenas uma porção Fab (monovalente),



*peguilado, e confeccionado sem o fragmento Fc. Tais características lhe conferem determinadas propriedades, como: - Maior biodisponibilidade e rapidez de ação - Aumento da meia-vida, decorrente da peguilação; - Menor formação de grandes imunocomplexos e conseqüentemente de menos anticorpos anti-droga, por tratar-se de uma molécula monovalente; considera-se que respostas de mais longo prazo sejam obtidas, portanto, com esta medicação; - Maior concentração do fármaco no tecido inflamado e baixas taxas de reações e dor no local das injeções, decorrentes da ausência da porção Fc na constituição molecular do certolizumabe pegol - A falta da porção Fc garante também que a molécula não seja transferida pela via placentária no último trimestre da gestação. Certolizumabe pegol foi o único anti-TNF-alfa a conduzir estudos em gestantes e lactantes portadoras de artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondiloartrite axial e doença de Crohn, e se demonstrou seguro se estas pacientes necessitarem de uma terapia biológica durante todo o período gestacional e durante a lactação. Além das características inerentes ao componente molecular da medicação, o custo do certolizumabe pegol é um dos seus diferenciais. Certolizumabe pegol é o imunobiológico incorporado pelo SUS de menor preço (menor custo por paciente/ano), servindo de balizador de menor custo do Ministério da Saúde quando das negociações com outras empresas que fornecem tecnologias imunobiológicas com as mesmas indicações, contribuindo assim com a sustentabilidade do SUS. Destaca-se ainda que, rigorosas agências de ATS como o NICE/Reino Unido, CADTH/Canadá, PBAC/Austrália, SMC/Escócia, AWMSG/País de Gales e INFARMED/Portugal recomendaram o uso de certolizumabe pegol no tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa. Portanto, frente ao exposto, a Sociedade Paranaense de Reumatologia vem por meio desta expressar sua opinião de DESACORDO frente à recomendação preliminar da CONITEC NÃO favorável à proposta de incorporação do certolizumabe pegol para o tratamento da artrite psoriásica. Nos colocamos à disposição e agradecemos a oportunidade desta Consulta Pública. Fernando Augusto Chiuchetta Presidente da Sociedade Paranaense de Reumatologia Carolina de Souza Müller Diretora Científica da Sociedade Paranaense de Reumatologia.*



- Empresa fabricante da tecnologia avaliada

4) *“São Paulo, 18 de setembro de 2019. À Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS/CONITEC Agradecemos a oportunidade de contribuir para a Consulta Pública Nº 54 referente à inclusão de certolizumabe pegol (CZP) para o tratamento da artrite psoriática. Neste sentido, nossa contribuição busca ratificar algumas informações que já constam no dossiê submetido à esta comissão em abril de 2019, porém não foram avaliados em sua 80ª reunião ordinária, no dia 08 de agosto de 2019, bem como pontuar alguns pontos levantados no relatório técnico redigido pela CONITEC. Premissas: Histórico • CZP está aprovado (ANVISA) para as indicações: artrite reumatoide, artrite psoriática, espondiloartrite axial (radiográfica e não radiográfica), doença de Crohn e psoríase em placas. 1o Incorporado pelo SUS nas indicações: artrite reumatoide (2012), espondiloartrite axial (2017) (radiográfica e não radiográfica) e doença de Crohn (2016).o Desde que incorporado pelo SUS, certolizumabe pegol oferece o menor custo por pct/ano dentre os iTNFs, sendo referência do MS para negociar menores preços para outros iTNFs • Dois centros do Brasil fizeram parte dos países que conduziram o estudo RAPID – PsA Incorporação de CZP em AP em outros paíseso National Institute for Clinical Excellence and Health (NICE/Reino Unido)o Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH/Canadá)o Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/Austrália)o Scottish Medicines Consortium (SMC/Escócia)o All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG/País de Gales)o Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED/Portugal)Perfil de eficácia/segurança de CZP é bem documentado: o 20 anos no total -- 10 de experiência clínica +10 anos de ensaios clínicos1 o Sete anos de dados de segurança a longo prazo (artrite reumatoide e doença de Crohn) 1Considerações finais: A CONITEC, em sua 80ª reunião ordinária, no dia 08 de agosto de 2019, recomendou a não incorporação no SUS do certolizumabe pegol para pacientes com artrite psoriática, moderada a grave, resistente ao tratamento com anti-inflamatórios não esteroides, medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos e medicamentos modificadores do curso da doença biológico, anti-TNF. O plenário considerou que as evidências científicas são frágeis, principalmente do ponto de vista*



*metodológico. Diante do exposto neste documento em anexo, fica claro que as evidências submetidas pelo demandante não são frágeis e estão em linha com a metodologia atualmente empregada. Fica claro também que o índice MDA, foi realizado pelo demandante de em uma análise posthoc uma vez que este índice foi validado após o estudo ter iniciado. Posto isso, o índice MDA foi calculado nas três publicações do ensaio clínico de certolizumabe pegol em artrite psoriática: RapidIPsA/RapidiPsA (96w)/Rapid-PsA (216w). Além do mais, dados de vida real corroboram com o que foi reportado pelos ECRs. Sendo assim, solicitamos à CONITEC que reavalie seu parecer preliminar e considere a incorporação do certolizumabe pegol para pacientes com artrite psoriática. “*

- **Evidência clínicas**

Apenas duas contribuições, na pergunta sobre evidências clínicas, tinham um anexo, porém apenas uma foi considerada, pois o outro anexo era de um artigo já incluído no relatório Mease e col. (2014) (32). A contribuição considerada, foi a do demandante e os pontos serão descritos e discutidos pela SE da Conitec.

### **Argumentação da UCB Biopharma**

O demandante argumenta que o tópico sobre “evidências complementares informadas pelo demandante”, disponível no relatório, não se trata de uma nova indicação para doença de Crohn, uma vez que o certolizumabe pegol já se encontra recomendado no PCDT da doença de Crohn<sup>9</sup>, e sim uma evidência adicional de eficácia/segurança sobre a tecnologia. Além disso, o demandante argumenta que pacientes com AP possuem chances reais de desenvolver doenças inflamatórias intestinais, principalmente doença de Crohn<sup>10</sup>. O fabricante sustenta que a posologia do certolizumabe pegol é a mesma para tratar pacientes com AP e doença de Crohn (dose de indução e manutenção com 400 mg a cada quatro semanas) (25), o que leva a uma economia adicional com medicamento, uma vez que outros biológicos (como por exemplo: adalimumabe e infliximabe) precisam uma dose maior para a doença de Crohn<sup>11,12,13</sup>.

---

<sup>9</sup>Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. Portaria Conjunta nº 14, de 28 de novembro de 2017. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria\\_Conjunta\\_14\\_PCDT\\_Doenca\\_de\\_Crohn\\_28\\_11\\_2017.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria_Conjunta_14_PCDT_Doenca_de_Crohn_28_11_2017.pdf); acessado em 07 de outubro de 2019.

<sup>10</sup>Peluso R et al. Extra-articular manifestations in psoriatic arthritis patients. Clin Rheumatol. 2015 Apr;34(4):745-53. doi: 10.1007/s10067-014-2652-9. Epub 2014 May 8.

<sup>11</sup>Certolizumabe pegol, bula do produto. Disponível em; [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmResultado.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp); acessado em 07 de outubro de 2019.

<sup>12</sup>Adalimumabe, bula do produto. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmResultado.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp); acessado em 07 de outubro de 2019.

<sup>13</sup>Infliximabe, bula do produto. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmResultado.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp); acessado em 07 de outubro de 2019.



O demandante incluiu uma nova referência<sup>14</sup>, que demonstra que a maioria dos pacientes com AP, possuem um risco cardiovascular aumentado, enfatizando a necessidade do manejo destas comorbidades cardíacas em pacientes com AP. Assim, o demandante informa que as informações extras visavam elucidar que pacientes com AP, devido a fisiopatologia da doença, tem uma maior probabilidade de desenvolver comorbidades cardiovasculares, como no estudo de Peluso e col. (2014), no qual cerca de 28,42%<sup>10</sup> dos pacientes com AP apresentaram doença cardiovascular associada. Segundo estudo adicionado pelo demandante, isso ocorre, segundo a revisão narrativa Kallioliias and Ivashkiv (2013)<sup>15</sup>, pois o TNF- $\alpha$  (em altos títulos), pode desregular o metabolismo lipídico, aumentando o risco de danos cardiovasculares, de forma que o uso de TNF- $\alpha$ , está associado com a redução de desfechos cardiovasculares em pacientes com AP<sup>16</sup>.

A indústria apresentou, novamente, os dois estudos farmacocinéticos, CRIB e CRADLE, publicados por Mariette e col. (48) e Clowse e col. (2017) (49), respectivamente. Os estudos foram excluídos do relatório (Quadro 4), anteriormente, pois não atendiam o PICO. Além desses estudos, foi incluído uma outra revisão narrativa publicada por Goel & Stephens (2010)<sup>17</sup>, que sugerem que devido ao fato de certolizumabe pegol não possuir um fragmento Fc de uma molécula de IgG1, sua transferência placentária seja muito menor, ou nula, em comparação com outros anti-TNF. Segundo a revisão narrativa publicada por Weir e col. (2006)<sup>18</sup>, isto se acontece pelo medicamento ser apenas um fragmento de um anticorpo, sem porção Fc. Além disso, os achados de um estudo *in vitro*, também apresentado pela empresa UCB, demonstram que a transferência placentária ativa de IgG se dá obrigatoriamente para anticorpos que possuem o fragmento Fc que se liga a proteína carreadora FcRn<sup>19</sup>. Por fim, o demandante incluiu um resumo de congresso, estudo OTIS, prospectivo, norte americano (2005–2015), que incluiu 180 mulheres (91 com AP e 89 com psoríase em placas), aquelas com AP ou mulheres com psoríase em placas apresentaram um risco aumentado de cirurgia cesariana e parto prematuro comparado as mulheres com controles saudáveis<sup>20</sup>.

<sup>14</sup>Jamnitski A, Symmons D, Peters MJL, Sattar N, McInnes I, Nurmohamed MT. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis* [Internet]. Fevereiro de 2013;72(2):211–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201194>.

<sup>15</sup>Kallioliias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. Janeiro de 2016;12(1):49–62. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2015.169>.

<sup>16</sup>Lee JL, Sinnathurai P, Buchbinder R, Hill C, Lassere M, March L. Biologics and cardiovascular events in inflammatory arthritis: a prospective national cohort study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 7 de agosto de 2018;20(1):171. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-018-1669-x>.

<sup>17</sup>Goel N, Stephens S. Certolizumab pegol. *MABs* [Internet]. Março de 2010;2(2):137–47. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4161/mabs.2.2.11271>.

<sup>18</sup>Weir et al. A new generation of high-affinity humanized PEGylated Fab' fragment anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  monoclonal antibodies. *Therapy*. 2006;3:535-545. DOI: 10.2217/14750708.3.4.535 Issn Print: 1475-0708 Publication Date: July 2006.

<sup>19</sup>Malek A et al. Maternal-fetal transport of immunoglobulin G and its subclasses during the third trimester of human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1994;32(1):8–14. DOI: 10.1111/j.1600-0897.1994.tb00873.x.

<sup>20</sup>Amiri N et al. Abstract number 2443. Pregnancy Comorbidities and Outcomes in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (suppl 10).





Por fim, a UCB Biopharma solicita uma indicação diferenciada no novo PCDT de AP para certolizumabe pegol, pois segundo o demandante é o único medicamento que pode ser usado na subpopulação de gestantes e/ou lactantes, ou seja, a mesma diferenciação que foi feita no PCDT de artrite reumatoide<sup>21</sup>.

A indústria UCB argumenta que no tópico sobre “Limitações sobre Revisão Sistemática com NMA”, disponível no relatório, que o efeito aleatório/randômico, é mais usado na maioria das meta-análises, sendo uma análise mais conservadora, desta forma, não é possível considerar este modelo como limitado. Além disso, o demandante informa que a meta-análise foi refeita, também, para o modelo fixo, e que os resultados não são destoantes do apresentado no dossiê de abril de 2019 (27). Por fim, o fabricante do certolizumabe pegol, salienta que mesmo com intervalos de segurança amplos, não podemos considerar uma análise negativa para certolizumabe pegol neste contexto, pois não há nenhum outro estudo em andamento do certolizumabe pegol para pacientes com AP, a presente comparação indireta é a melhor evidência disponível, e assim seguirá sendo. Desta forma, a incerteza não será desfeita, e, mesmo com essa incerteza, o NICE, CADTH, PBAC, SMC incorporaram certolizumabe pegol para pacientes com AP.

O demandante informa que o índice MDA foi validado por Coates e Helliwell<sup>22</sup> em 29 de junho de 2010, e o estudo RAPIA-PsA foi publicado em março de 2010 no *clinicaltrials* (59). Nesse sentido, o índice MDA não foi inicialmente incorporado ao estudo RAPID-PsA, pois o planejamento/desenvolvimento do estudo foi efetuado antes deste índice ser validado e publicado. Além disso, a empresa UCB argumenta que ao se analisar os estudos pivotais dos medicamentos inibidores do TNF- $\alpha$  incorporados no PCDT de AP: adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe, os mesmos não avaliaram o índice MDA em seus ECR fase III<sup>23,24,25,26</sup>. Apenas o estudo FUTURE 5 (38), avaliou o índice MDA. Assim, a UCB informa que a proporção de pacientes que apresentaram MDA na semana 16 foram 33% na dosagem de 300 mg (150 mg x 2) (150 mg x 2) (150 mg x 2), 28,2% na dosagem de 150 mg (com dose de indução) e 23% na dosagem de 150 mg (sem

<sup>21</sup>Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Artrite Reumatoide. Portaria Conjunta nº 15, de 11 de dezembro de 2017. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\\_AR\\_2017\\_republicacao.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_AR_2017_republicacao.pdf); acessado em 14 de outubro de 2019.

<sup>22</sup>Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res* [Internet]. Julho de 2010;62(7):965–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20155>.

<sup>23</sup>Genovese MC, Mease PJ, Thomson GTD, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol* [Internet]. 2007 May; 34(5):1040–50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17444593>.

<sup>24</sup>Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* [Internet]. Julho de 2000;356(9227):385–90. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673600025307>.

<sup>25</sup>Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. Agosto de 2005;64(8):1150–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.032268>.

<sup>26</sup>Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* [Internet]. Abril de 2009;60(4):976–86. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24403>.



dose de indução) versus 8,4% no grupo placebo (38). No estudo RAPID-PsA (32), na semana 24, o índice MDA foi atingido por 33,3% e 34,1% nas posologias de 200 mg a cada duas semanas e 400 mg a cada quatro semanas, comparado a 5,9% no grupo placebo. Ou seja, se fosse realizada uma comparação indireta (considerando os resultados de certolizumabe pegol nominalmente mais favoráveis que os de secuquimumabe, em um contexto onde a taxa basal – no caso os resultados do placebo – foram piores no estudo do que com certolizumabe pegol), provavelmente mostraria tendência de um melhor resultado no índice MDA no certolizumabe pegol do que com secuquimumabe 300 mg (150 mg x 2) (150 mg x 2) (150 mg x 2). Nesse sentido, essa evidência provavelmente teria o mesmo comportamento das meta-análises de comparação indiretas já realizadas (isto é, imprecisão importante, com largos intervalos de confiança). Por fim, o demandante sustenta que a generalização sobre alto risco de viés decorrente de um desfecho não planejado é equivocada, pois a própria Conitec, ao avaliar os ECR, aplicou com RoB 2.0 para cada desfecho, no quadro 15 do relatório. Assim, cada desfecho pode ter comportamento diferente frente ao risco de viés.

Ainda sobre o método do ECR RAPID-PsA, a empresa sustenta que a quebra de randomização após 24ª semana do estudo (todos os pacientes do braço placebo foram para a intervenção), não é uma limitação, porque não seria ético. Além disso, os comitês de ética atuais não aprovariam um estudo onde os pacientes do grupo placebo não recebessem alguma intervenção terapêutica por um período tão prolongado<sup>27</sup>. De qualquer maneira, é de extrema importância ressaltar que todos os desfechos avaliados no dossiê (25) de incorporação de certolizumabe pegol para esta indicação, foram avaliados antes do “*crossover*” dos pacientes do placebo para a intervenção.

A indústria apresentou suas considerações acerca do estudo de mundo real de Oelke e col. (2019) (39), incluído pela SE da Conitec. Segundo o demandante, é preciso ter cautela ao associar os desfechos adesão/persistência ao uso de certolizumabe pegol no estudo adicionado pela Conitec, uma vez que a adesão/persistência ao tratamento muitas vezes se dão por razões adversas ao medicamento, como o comprometimento do paciente em tomar o medicamento, bem como receber as instruções corretas de como aplicar o medicamento. Nem os autores do relatório técnico e nem os autores do estudo observacional correlacionam os desfechos analisados com eventos adversos, ou falta de eficácia, conforme salientado no artigo (39).

---

<sup>27</sup>Gupta U, Verma M. Placebo in clinical trials. *Perspect Clin Res* [Internet]. Janeiro de 2013;4(1):49–52. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4103/2229-3485.106383>.



Adicionalmente, os próprios autores afirmam que as características basais destes pacientes influenciam nos desfechos analisados. Notavelmente, 63,9% dos pacientes que iniciaram secuquinumabe já haviam sido expostos a terapia com anti-TNF, sugerindo que estavam com uma doença mais agressiva que os demais, fato que pode contribuir para uma maior permanência/aderência ao tratamento, uma vez que pacientes que tem sua doença controlada, tendem a descontinuar tratamento devido a uma decisão médica (*Drug Holiday*), conforme publicado por Weiyu e col. (2018)<sup>28</sup>. Por fim, o demandante argumenta que os autores da coorte tiveram o cuidado de informar as limitações importantes do estudo, p.e., cerca de 50% dos pacientes analisados estavam localizados na região sul dos Estados Unidos da América (EUA), desta forma, este estudo não poderia ser extrapolado para todo o país, e os autores são categóricos ao afirmar que os dados não podem ser generalizados para fora dos EUA (39). Desta forma, este artigo adicionado ao relatório técnico da Conitec, além de não ser pautado em eficácia e nem segurança de certolizumabe pegol, não tem dados sólidos para ser avaliado em um dossiê de incorporação que avalia eficácia/segurança e custo-minimização de certolizumabe pegol no Brasil, desfechos que destoam do estudo observacional apresentado (persistência/aderência), do grupo espanhol RENACER, que realizou um estudo de vida real sobre a taxa de retenção de certolizumabe pegol em pacientes com AP<sup>29</sup>. Diferentemente do estudo acima, os autores correlacionaram a taxa de retenção com a efetividade/segurança de certolizumabe pegol. O estudo foi multicêntrico e a avaliou uma coorte com 262 pacientes. Como mencionado acima, os pacientes com AP comumente apresentam comorbidades associadas, do grupo de pacientes avaliados neste estudo: 90% apresentavam psoríase em placas, 44,4% entesite, 41,9 dactilite, 32% alterações ungueais, 5% com doença inflamatória intestinal associada.

O estudo de Conesa e col. (2018)<sup>29</sup>, relata ainda, que os pacientes que apresentavam entesite na visita basal, 73,2% tiveram resolução total do quadro (escore MACES – 0) e 82,5% dos pacientes que apresentaram dactilite na visita basal, tiveram resolução total do quadro na última visita. Com relação ao desfecho de segurança, 12,6% abandonaram o tratamento devido à falta de eficácia, 5,3% devido a intolerância, e 3,8% por razões diversas. A taxa de persistência de

---

<sup>28</sup>Ye W, Tucker LJ, Coates LC. Tapering and Discontinuation of Biologics in Patients with Psoriatic Arthritis with Low Disease Activity. *Drugs* [Internet]. Novembro de 2018;78(16):1705–15. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-018-0994-3>.

<sup>29</sup>Conesa Mateos A, Fernandez-Prada M, Expósito-Molinero R, Campos Esteban J, Rubio Muñoz P, Lamua-Riazuelo JR, et al. AB0909 Certolizumab pegol's effectiveness, retention rate and safety in psoriatic arthritis. routine clinical practice data. In: *Psoriatic arthritis* [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism; 2018. p. 1579–1579. Disponível em: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2018-eular.5919>.



certolizumabe pegol foi de 78.2% independentemente se o paciente estava em monoterapia (79,2%) ou em associação com um MMCD-s (78,9%).

- **Avaliação econômica**

Não foram adicionados novos dados, p.e. uma proposta de preço, e o demandante não corrigiu nenhuma limitação apontada no relatório acerca do modelo de custo-minimização. Além disso, a UCB reafirma que a incorporação do certolizumabe pegol resultaria em uma redução de custos de R\$ 6.211,20 por paciente em comparação ao secuquimumabe 300 mg.

- **Impacto orçamentário**

Quanto AIO, o demandante não enviou nenhuma análise de sensibilidade por cenário, e continuou sustentando a economia total máxima projetada em cinco anos é de R\$ 72 milhões. Ademais, as limitações não foram mitigadas, existem muitas incertezas no modelo apresentado, conforme foi amplamente discutido no relatório.

- **Contribuição além dos aspectos citados**

Foi apresentado um relatório do NICE publicado por Corbett e col. (2017) (40), que foi excluído no quadro 4 do relatório, pois não faz parte dos critérios de inclusão do relatório.

#### **Argumentação da SE da Conitec**

Abaixo serão analisados os dados apresentados por item: (1) a recomendação preliminar da Conitec, (2) as evidências clínicas, (3) a avaliação econômica, (4) o impacto orçamentário, e (5) outras contribuições além das citadas. A principal argumentação foi da UCB Biopharma e será debatida abaixo.

A SE da Conitec analisou os dados enviados pelo demandante, sobre a eficácia do certolizumabe pegol em pacientes com AP associada a doença de Crohn, em pacientes com AP e risco cardiovascular aumentando, bem como o possível benefício com a segurança do certolizumabe pegol em mulheres gestantes e/ou lactantes. Conforme discutido no relatório, ressaltamos, que todas essas informações se caracterizam como indicações distintas para o certolizumabe pegol. Nesse sentido, a SE da Conitec salienta, novamente, que para cada uma dessas subpopulações deve-se instaurar um processo administrativo distinto, conforme Art. 15 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011 e Art. 26 da Portaria nº 2.009, de 13 de setembro de 2012 (81,82). Além disso,



algumas referências foram desconsideradas, pois são estudos que não atendem o PICO do relatório, conforme critérios de exclusão e inclusão discutido no relatório (Quadro 14).



Quadro 14. Estudos enviados na consulta pública nº 53/2019 por meio do formulário técnico científico.

<b>Autores</b>	<b>Título</b>	<b>Desenho</b>	<b>Parecer da SE da Conitec</b>
Peluso R e col. (2014)	Extra-articular manifestations in psoriatic arthritis patients.	Resumo de congresso	Excluído
Anna Jamnitski e col. (2013)	Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review.	Revisão sistemática	Excluído
Kalliolias and Ivashkiv (2016)	TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies.	Revisão narrativa	Excluído
Joshua e col. (2018)	Biologics and cardiovascular events in inflammatory arthritis: a prospective national cohort study.	Coorte	Excluído
Goel and Stephens (2010)	Certolizumab pegol.	Revisão narrativa	Excluído
Weir e col. (2006)	A new generation of high-affinity humanized PEGylated Fab' fragment anti-tumor necrosis factor- $\alpha$ monoclonal antibodies.	Revisão narrativa	Excluído
Malek A e col. (1994)	Maternal-fetal transport of immunoglobulin G and its subclasses during the third trimester of human pregnancy.	<i>In Vitro</i>	Excluído
Amiri e col. (2016)	Pregnancy Comorbidities and Outcomes in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Prospective Cohort Study.	Resumo	Excluído
Coates e col. (2016)	Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data	Reanálise de dados de ensaios clínicos fase II e III	Excluído
Genovese e col. (2007)	Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy	Ensaio clínico fase III	Excluído
Mease e col. (2000)	Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial.	Ensaio clínico fase III	Excluído



Antoni e col. (2005)	Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial	Ensaio clínico fase III	Excluído
Kavanaugh e col. (2009)	Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study	Ensaio clínico fase III	Excluído
Conesa e col. (2018)	AB0909 Certolizumab pegol's effectiveness, retention rate and safety in psoriatic arthritis. routine clinical practice data. In: Psoriatic arthritis	Resumo de congresso	Excluído



Quanto a exigência de diferenciação/priorização no tratamento com certolizumabe pegol, para mulheres gestantes e/ou amamentando com AP em um novo PCDT, a SE da Conitec gostaria de informar que esse tipo de requerimento deve ser manifestado em um momento mais oportuno, ou seja, em uma futura CP do PCDT para AP. Assim, salientamos que esse não é o fórum adequado para esse tipo de manifestação, conforme legislação vigente (81-83).

Em relação aos modelos de efeitos fixos e aleatórios/randomizados, Rice e col. (2017)<sup>30</sup> destacam que os modelos possuem pressupostos matemáticos diferentes, como foi argumentado durante o relatório. Nesse sentido, gostaríamos de reiterar que é uma limitação importante apresentar o modelo apenas pelo modelo fixo no método da NMA. Além disso, os autores do estudo<sup>30</sup> são enfáticos, pois como não existe um consenso sobre qual modelagem deve ser usada, deve-se relatar os dois modelos, fixos e aleatórios/randomizados, nos resultados de meta-análise em pares ou em NMA (inferência frequentista e bayesiana). Além disso, não foi possível acessar, com o link informado pelo demandante, o novo modelo com os resultados NMA de efeitos fixos.

Quanto ao julgamento Rob 2.0, a SE da Conitec, mantém sua posição em afirmar que o estudo RAPID-PsA possui alto risco de viés. Haja vista, que além do desfecho NMA, os desfechos ACR50 e ACR70 também não foram planejados. A justificativa do índice ter sido criado após o registro do ECR, não é factível. O protocolo deveria ter sido atualizado no *Clinicaltrials*, com a justificativa da criação do novo índice ou a criação de um novo estudo. Além disso, conforme consta no quadro 15 do Rob 2.0 do relatório, todos os desfechos do estudo RAPID-PsA, excetuando-se os eventos adversos graves, obtiveram alto risco de viés.

Em relação a quebra da randomização, a SE da Conitec, gostaria de fazer uma retificação no trecho: “Outra limitação importante, foi a quebra da randomização, após 24ª semana do estudo (todos os pacientes do braço placebo foram para a intervenção)”. O certo seria: “Outra limitação importante, foi a quebra da randomização, e a realização de uma nova randomização, após 24ª semana do estudo”. As limitações de uma nova randomização se referem aos resultados do certolizumabe pegol em comparação ao placebo, pois os desfechos descritos no quadro 7 e 8 são para 96 e 216 semanas, respectivamente. Os índices MDA e VDLA, foram reportados após a quebra da randomização e realização de uma nova randomização, além do alto do risco viés discutido anteriormente. Todos os problemas metodológicos apresentados na condução do RAPID-PsA e o alto risco de viés, demonstram a fragilidade do estudo.

---

<sup>30</sup>Rice K, Higgins JPT, Lumley T. A re-evaluation of fixed effect(s) meta-analysis [Internet]. Vol. 181, Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society). 2018. p. 205–27. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/rssa.12275>.





Quanto ao estudo de coorte de Oelke e col. (2019) (39), a SE da Conitec informou todas as limitações importantes no tópico apropriado. Outra ressalva, é que não estamos falando de eficácia e sim de efetividade com estudos de coorte, o que a UCB pontuou equivocadamente como eficácia. Além disso, conforme legislação vigente no Decreto nº 7.646 nos Art. 17 e 18, o relatório da Conitec levará em consideração: “as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso. ”. Assim, estudos de efetividade devem ser incluídos no relatório. Quanto ao novo estudo informado pelo demandante, trata-se de resumo de congresso e não será acatado, conforme critérios de inclusão do relatório (Quadro 14).

Do ponto de vista de avaliação econômica e AIO, os modelos apresentados não sofreram nenhuma mudança solicitada, ou seja, continuam com as mesmas incertezas e limitações apontadas, como por exemplo a AIO que não possui análise de sensibilidade por cenário. Conforme foi mencionado no relatório, a análise de sensibilidade por cenários é recomendada pela atual diretriz de impacto orçamentário (66), pois pode ajudar mitigar as incertezas do modelo. Já as limitações da avaliação econômica, são principalmente em relação as premissas para justificar o estudo de custo-minimização, pois a revisão sistemática com NMA possui muitos problemas metodológicos e os ECR, que compuseram a NMA, possuem alto risco de viés. Assim, a evidência para subsidiar o estudo custo-minimização continua frágil.

## 10.2 Contribuições sobre a experiência ou opinião

Das 43 contribuições recebidas, apenas 29 serão discutidas, pois quatorze vieram em branco. A maioria partiu de pessoas físicas, brancas, sem diferença entre os sexos, residentes na região sudeste do país e com idade 40 a 59 anos. As características dos participantes da consulta pública podem ser vistas nas Tabelas 5 e 6 a seguir.

**Tabela 5.** Contribuições experiência e opinião da consulta pública nº 53/2019 de acordo com a origem.

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
<b>Pessoa física</b>	
Paciente	5 (19%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	7 (27%)
Profissional de saúde	8 (31%)
Interessado no tema	6 (23%)



Total	26 (100%)
<b>Pessoa jurídica</b>	
Grupos/associação/organização de pacientes/Secretaria Estadual de Saúde	3 (100%)
<b>Total de Participantes</b>	29

**Tabela 6.** Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 53/2019 por meio do formulário de experiência e opinião.

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
<b>Sexo</b>	
Feminino	19 (73%)
Masculino	7 (27%)
Total	26 (100%)
<b>Cor ou Etnia</b>	
Amarelo	1 (4%)
Branco	17 (65%)
Pardo	5 (19%)
Preto	3 (12%)
Total	26 (100%)
<b>Faixa etária</b>	
18 a 24 anos	8 (31%)
25 a 39 anos	4 (15%)
40 a 59 anos	12 (46%)
60 anos ou mais	5 (8%)
Total	26 (100%)
<b>Regiões brasileiras</b>	
Nordeste	11 (38%)
Sul	10 (34%)
Sudeste	6 (21%)
Centro-oeste	2 (7%)
Total	29 (100%)

- **Recomendação preliminar da CONITEC**

Em relação à recomendação preliminar da Conitec, desfavorável à incorporação do certolizumabe pegol, a maioria dos 29 participantes, cerca de 24 (83%), submeteu contribuição com opinião discordando totalmente com a recomendação preliminar a essa primeira avaliação da comissão, além disso três participantes (10%) discordaram parcialmente com a recomendação



preliminar. Dos participantes que concordaram com a recomendação inicial da Conitec, cerca de 2 (7%) concordaram totalmente com a recomendação preliminar da Conitec, porém foram preenchidas de forma equivocada e deveriam ser de discordância parcial ou total.

Dos 29 relatos, que discordaram parcialmente ou totalmente da recomendação preliminar, 29% eram relatos de profissionais de saúde, 24% eram de familiar, amigo ou cuidador de paciente, 20% de interessados no tema, 17% pacientes e 10% eram de pessoas jurídicas, conforme tabela 6. Os argumentos se relacionavam em sua maior parte sobre a eficácia e a segurança em mulheres gestantes e/ou amamentando do certolizumabe pegol:

- Profissionais de saúde

- 5) *“Droga com bons resultados no tratamento da Artrite Psoriásica como mostra o trabalho RAPID-PsA, tendo sido inclusive seu uso recomendado pelo NICE/Reino Unido, CADTH/Canadá, PBAC/Austrália, SMC/Escócia, AWMSG/País de Gales e INFARMED/Portugal. Além de eficaz é, até o momento, o anti-TNF alfa original com menor custo do mercado e pode ser usado de forma segura na gestação. A experiência em pacientes com Artrite Reumatoide e Artrite Psoriásica é excelente.”*
- 6) *“O biológico em questão já é utilizado para artrite reumatoide sem maiores efeitos negativos e com efetividade. Incrementar o acesso a ela para essa outra patologia pode baratear seu custo junto ao fabricante já que pode aumentar a demanda.”*

- Familiar, amigo ou cuidador de paciente

- 7) *“Tenho amigos que usam esse medicamento para esta indicação. O remédio mudou a vida deles. Quanto mais medicamentos, melhor para os pacientes.”*
- 8) *“Gostaria muito que facilitasse a vida das pessoas que dependem dessa medicação principalmente as crianças.”*

- Interessado no tema

- 9) *“Deve ser incorporado o certolizumabe pegol para o tratamento de artrite psoriásica.”*
- 10) *“A comodidade e a segurança para os pacientes poderá fazer uma grande docência em sua qualidade de vida!”*



- Pacientes

11) *“Como paciente já tentei outros métodos de tratamento para a artrite psoriática e sem sucesso. Atualmente estou em uso do golimumabe, mas, apresento dores nas articulações ainda (10 meses de uso), poderíamos tentar outro método para amenizar as dores e consequentemente a melhora da psoríase.”*

12) *“Descobri desde 2011 que tinha psoríase, por saber que essa doença é crônica, toda medicação que usei não obtive resultado algum. Somente depois de usar a cosentys.”*

- União das associações e portadores de psoríase do brasil

13) *“O Certolizumabe Pegol é o primeiro anti-TNF PEGuilado para o tratamento de AP e sua estrutura representa uma abordagem inovadora da inibição do TNF. CZP representa uma adição importante às opções de tratamento de adultos com AP, oferecendo valor aos médicos, pacientes e pagadores. CZP provou ser uma opção de tratamento valiosa tanto para pacientes anti-TNF naive quanto para pacientes que fizeram uso de anti-TNF prévio. Sabemos que, em relação aos biológicos, mecanismos de ação diferenciados se demonstram eficazes para o manejo da Artrite Psoriásica e estas alternativas terapêuticas são importantes para o manejo desta doença junto aos pacientes pela inclusão das mesmas no Sistema único de saúde. Acreditamos ser um momento oportuno para que nós associação de pacientes nos manifestemos para que também certolizumabe pegol esteja disponível para o manejo do paciente com Artrite Psoriásica. Acreditamos baseados em estudos e bibliografias, que Certolizumabe pegol tem muito a contribuir com os pacientes brasileiros, beneficiando-os no alívio da dor, na melhora da qualidade de vida e retardando a progressão da doença. “*

- Sociedade Cearense de Reumatologia

14) *“É uma medicação excelente e com custo menor. Aumenta o arsenal terapêutico.”*

- Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco



15) *“O biológico em questão já é utilizado para artrite reumatoide sem maiores efeitos negativos e com efetividade. Incrementar o acesso a ela para essa outra patologia pode baratear seu custo junto ao fabricante já que pode aumentar a demanda.”*

### **10.3 Avaliação global das contribuições**

Após a apreciação das contribuições encaminhadas na consulta pública nº 54/2019, o plenário considerou que: I) os dados da comparação indireta demonstraram que a eficácia e segurança do certolizumabe pegol são semelhantes ao secuquinumabe 300 mg; II) Foram apresentados pelo demandante estudos de segurança do certolizumabe durante a gestação e lactação; III) A avaliação de custo-minimização e a AIO demonstram economia em comparação ao secuquinumabe 300 mg.

## **11. RECOMENDAÇÃO FINAL**

Os membros da Conitec presentes na 82ª reunião ordinária, no dia 09 de outubro de 2019, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do certolizumabe pegol para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa, moderada a grave, que tiveram resposta inadequada prévia aos anti-inflamatórios não esteroides, medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos, e aos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos, anti-TNF, disponíveis no SUS, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 476/2019.



## 12. DECISÃO

### PORTARIA Nº 59, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2019

Torna pública a decisão de incorporar o certolizumabe pegol para o tratamento da artrite psoriática, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

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

Art. 1º Fica incorporado o certolizumabe pegol para o tratamento da artrite psoriática, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único em Saúde (Conitec) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

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

**DENIZAR VIANNA ARAUJO**



### 13. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Psoriática [Internet]. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. 2018 [citado 7 de dezembro de 2019]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/MINUTA-Artrite-Psoriaca\\_publicadafevrvreiro.2019.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/MINUTA-Artrite-Psoriaca_publicadafevrvreiro.2019.pdf)
2. Chimenti MS, Sunzini F, Fiorucci L, Botti E, Fonti GL, Conigliaro P, et al. Potential Role of Cytochrome c and Tryptase in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis: Focus on Resistance to Apoptosis and Oxidative Stress. *Front Immunol* [Internet]. 30 de outubro de 2018;9:2363. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.02363>
3. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet* [Internet]. junho de 2018;391(10136):2273–84. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618308304>
4. Liu J-T, Yeh H-M, Liu S-Y, Chen K-T. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *World J Orthop* [Internet]. 18 de setembro de 2014;5(4):537–43. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5312/wjo.v5.i4.537>
5. Scotti L, Franchi M, Marchesoni A, Corrao G. Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. agosto de 2018;48(1):28–34. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.01.003>
6. Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. novembro de 2015;41(4):545–68. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2015.07.001>
7. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study [Internet]. Vol. 54, *Arthritis & Rheumatism*. 2006. p. 2665–73. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21972>
8. Tillett W, Costa L, Jadon D, Wallis D, Cavill C, McHugh J, et al. The CIASSification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria--a retrospective feasibility, sensitivity, and specificity study. *J Rheumatol* [Internet]. janeiro de 2012;39(1):154–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.110845>
9. Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res* [Internet]. julho de 2010;62(7):965–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20155>
10. Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis* [Internet]. maio de 2016;75(5):811–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207507>
11. Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J, Gladman DD, Kreuger GG, Callis-Duffin K, et al. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). *Ann Rheum Dis* [Internet]. junho de 2013;72(6):986–91. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201341>
12. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis* [Internet]. janeiro de 2010;69(1):48–53. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.102053>
13. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American college of rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials [Internet]. Vol. 36, *Arthritis & Rheumatism*. 1993. p. 729–40. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780360601>
14. Smolen JS. The work of the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Br J Rheumatol* [Internet]. abril de 1992;31(4):219–20.



- Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1555036>
15. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* [Internet]. novembro de 1990;49(11):916–20. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.49.11.916>
  16. Eberl G, Studnicka-Benke A, Hitzelhammer H, Gschnait F, Smolen JS. Development of a disease activity index for the assessment of reactive arthritis (DAREA). *Rheumatology* [Internet]. fevereiro de 2000;39(2):148–55. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.2.148>
  17. Coates LC, FitzGerald O, Mease PJ, Gladman DD, Strand V, Goel N, et al. Development of a Disease Activity and Responder Index for Psoriatic Arthritis — Report of the Psoriatic Arthritis Module at OMERACT 11 [Internet]. Vol. 41, *The Journal of Rheumatology*. 2014. p. 782–91. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.131250>
  18. Smolen JS, Schoels M, Aletaha D. Disease activity and response assessment in psoriatic arthritis using the Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA). A brief review. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. setembro de 2015;33(5 Suppl 93):S48–50. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26471734>
  19. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res* [Internet]. novembro de 2011;63 Suppl 11:S64–85. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20577>
  20. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 15 de maio de 2008;59(5):686–91. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23568>
  21. Veronese FM, Mero A. The impact of PEGylation on biological therapies. *BioDrugs* [Internet]. 2008;22(5):315–29. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2165/00063030-200822050-00004>
  22. Rothe A, Rubbert A. Recombinant proteins in rheumatology - recent advances. *N Biotechnol* [Internet]. setembro de 2011;28(5):502–10. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbt.2011.03.019>
  23. biopharma] {ucb. CIMZIA Design | CIMZIA® (certolizumab pegol) [Internet]. CIMZIA (certolizumab pegol) | Official HCP Site. 2019 [citado 15 de julho de 2019]. Disponível em: <http://www.cimziahcp.com/psoriatic-arthritis/cimzia-design#>
  24. Boyer JF, Baron M, Constantin A, Degboé Y, Cantagrel A, Davignon J-L. Anti-TNF certolizumab pegol induces antioxidant response in human monocytes via reverse signaling. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 1º de março de 2016;18:56. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-016-0955-8>
  25. ANVISA. Bula do certolizumabe pegol (CIMZIA) [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). 2017 [citado 16 de julho de 2019]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351201455201558/?substancia=25287>
  26. Ministério da Economia. Base Patentes [Internet]. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). 2019 [citado 16 de julho de 2019]. Disponível em:





- <https://gru.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>
27. UCB Biopharma. Dossiê de avaliação da tecnologia de saúde - CIMZIA® (certolizumabe). 2019;
  28. ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). 2019 [citado 16 de julho de 2019]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/cmmed>
  29. MS. Banco de Preços em Saúde (BPS) [Internet]. Ministério em Saúde (MS). 2019 [citado 16 de julho de 2019]. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>
  30. Ministério da Economia. Painel de Preços [Internet]. Ministério da Economia. 2019 [citado 19 de junho de 2019]. Disponível em: <http://paineldeprescos.planejamento.gov.br/analise-materiais>
  31. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 5 de dezembro de 2016;5(1):210. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
  32. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al. 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* [Internet]. janeiro de 2014;73(1):48–55. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203696>
  33. 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* [Internet]. julho de 2014;66(7):1085–92. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22256>
  34. Mease P, Deodhar A, Fleischmann R, Wollenhaupt J, Gladman D, Leszczyński P, et al. Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumour necrosis factor exposure. *RMD Open* [Internet]. 25 de junho de 2015;1(1):e000119. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000119>
  35. van der Heijde D, Deodhar A, FitzGerald O, Fleischmann R, Gladman D, Gottlieb AB, et al. 4-year results from the RAPID-PsA phase 3 randomised placebo-controlled trial of certolizumab pegol in psoriatic arthritis. *RMD Open* [Internet]. 14 de março de 2018;4(1):e000582. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000582>
  36. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. setembro de 2015;386(9999):1137–46. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615611345>
  37. Nash P, Mease PJ, McInnes IB, Rahman P, Ritchlin CT, Blanco R, et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis Res Ther* [Internet]. 15 de março de 2018;20(1):47. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-018-1551-x>
  38. Mease P, van der Heijde D, Landewé R, Mpofu S, Rahman P, Tahir H, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. junho de 2018;77(6):890–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212687>
  39. Oelke KR, Chambenoit O, Majjhoo AQ, Gray S, Higgins K, Hur P. Persistence and adherence of biologics in US patients with psoriatic arthritis: analyses from a claims database. *J Comp Eff Res* [Internet]. junho de 2019;8(8):607–21. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2217/ce-2019->



0023

40. Corbett M, Chehadah F, Biswas M, Moe-Byrne T, Palmer S, Soares M, et al. Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis following inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* [Internet]. outubro de 2017;21(56):1–326. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3310/hta21560>
41. Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM 3rd. 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* [Internet]. fevereiro de 2016;45(4):428–38. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.09.004>
42. Whitlock SM, Enos CW, Armstrong AW, Gottlieb A, Langley RG, Lebwohl M, et al. Management of psoriasis in patients with inflammatory bowel disease: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. fevereiro de 2018;78(2):383–94. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.06.043>
43. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. setembro de 2013;108(9):1426–38. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.171>
44. Porter C, Armstrong-Fisher S, Kopotsha T, Smith B, Baker T, Kevorkian L, et al. Certolizumab pegol does not bind the neonatal Fc receptor (FcRn): Consequences for FcRn-mediated in vitro transcytosis and ex vivo human placental transfer. *J Reprod Immunol* [Internet]. agosto de 2016;116:7–12. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2016.04.284>
45. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. março de 2013;11(3):286–92; quiz e24. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.11.011>
46. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* [Internet]. maio de 2016;75(5):795–810. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208840>
47. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHRP guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids: Table 1 [Internet]. Vol. 55, *Rheumatology*. 2016. p. 1693–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kev404>
48. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo R-M, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. fevereiro de 2018;77(2):228–33. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212196>
49. Clowse ME, Förger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, van Tubergen A, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. novembro de 2017;76(11):1890–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211384>
50. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, Afzali A, Kimball AB, Cush JJ, et al. Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results From a Pharmacovigilance Safety Database. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. setembro de 2018;70(9):1399–407. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/art.40508>
51. Di Minno MND, Iervolino S, Peluso R, Scarpa R, Di Minno G, CaRRDs study group. Carotid intima-



- media thickness in psoriatic arthritis: differences between tumor necrosis factor- $\alpha$  blockers and traditional disease-modifying antirheumatic drugs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. março de 2011;31(3):705–12. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.214585>
52. Tam L-S, Li EK, Shang Q, Tomlinson B, Li M, Leung Y-Y, et al. Tumour necrosis factor alpha blockade is associated with sustained regression of carotid intima-media thickness for patients with active psoriatic arthritis: a 2-year pilot study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. abril de 2011;70(4):705–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.131359>
  53. Yang Z-S, Lin N-N, Li L, Li Y. The Effect of TNF Inhibitors on Cardiovascular Events in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: an Updated Meta-Analysis. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. outubro de 2016;51(2):240–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-016-8560-9>
  54. Lee JL, Sinnathurai P, Buchbinder R, Hill C, Lassere M, March L. Biologics and cardiovascular events in inflammatory arthritis: a prospective national cohort study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 7 de agosto de 2018;20(1):171. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-018-1669-x>
  55. Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaçi D, Leonardi CL, Poulin Y, Drew J, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *J Am Acad Dermatol* [Internet]. agosto de 2018;79(2):302–14.e6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.04.012>
  56. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* [Internet]. junho de 1997;50(6):683–91. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9250266>
  57. CADTH. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2009 [citado 17 de julho de 2019]. Disponível em: [https://www.cadth.ca/media/pdf/H0462\\_itc\\_tr\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/media/pdf/H0462_itc_tr_e.pdf)
  58. R-project. R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing [Internet]. The R-project. 2019 [citado 17 de julho de 2019]. Disponível em: <https://www.R-project.org/>.
  59. UCB BIOSCIENCES. Certolizumab Pegol in Subjects With Adult Onset Active and Progressive Psoriatic Arthritis [Internet]. *ClinicalTrials*. 2018 [citado 21 de julho de 2019]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01087788>
  60. Novartis Pharmaceuticals. Efficacy at 24 Weeks With Long Term Safety, Tolerability and Efficacy up to 5 Years of Secukinumab in Patients of Active Psoriatic Arthritis (FUTURE 2) [Internet]. *ClinicalTrials*. 2019 [citado 21 de julho de 2019]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01752634>
  61. Novartis Pharmaceuticals. 24 Week Efficacy and 3-year Safety and Efficacy of Secukinumab in Active Psoriatic Arthritis [Internet]. *ClinicalTrials*. 2019 [citado 16 de abril de 2019]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01989468>
  62. Novartis Pharmaceuticals. Study to Demonstrate the Efficacy (Including Inhibition of Structural Damage), Safety and Tolerability up to 2 Years of Secukinumab in Active Psoriatic Arthritis (FUTURE 5) [Internet]. *ClinicalTrials*. 2019 [citado 21 de julho de 2019]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02404350>
  63. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 18 de outubro de 2011;343:d5928. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d5928>
  64. GA Wells, B Shea, D O’Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, P Tugwell. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Ottawa Hospital Research Institute. [citado 23 de julho de 2019]. Disponível em:



- [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
65. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. Biblioteca Virtual em Saúde - BVS. 2014 [citado 24 de julho de 2019]. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_diretriz\\_avaliao\\_economica.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliao_economica.pdf)
  66. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. Biblioteca de Virtual em Saúde. 2014 [citado 25 de julho de 2019]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>
  67. NICE. Recommendations of Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE; 2017 [citado 9 de julho de 2019]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA445/chapter/1-Recommendations>
  68. CADTH. CDEC final recommendation certolizumab pegol (Cimzia — UCB Canada Inc.) indication: Psoriatic Arthritis [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2015 [citado 17 de julho de 2019]. Disponível em: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_SR0394\\_Cimzia-PsA\\_Apr-21-15.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0394_Cimzia-PsA_Apr-21-15.pdf)
  69. PBAC. CERTOLIZUMAB PEGOL 200 mg/mL injection, 2 x 1 mL syringes; Cimzia® ; UCB Australia Pty Ltd [Internet]. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). 11/2014 [citado 18 de julho de 2019]. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/certolizumab-psd-11-2014.pdf>
  70. PBS. bDMARDs for psoriatic arthritis [Internet]. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). 02/2016 [citado 18 de julho de 2019]. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/public-release-docs/2016-02/bdmards-for-psoriatic-arthritis-2016-02>
  71. SMC. Certolizumab pegol, 200mg/mL, solution for injection in pre-filled syringe (Cimzia® ) [Internet]. Scottish Medicine Consortium (SMC). 2014 [citado 18 de julho de 2019]. Disponível em: [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1451/certolizumab\\_pegol\\_cimzia\\_final\\_june\\_2014\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1451/certolizumab_pegol_cimzia_final_june_2014_for_website.pdf)
  72. AWMSG. Certolizumab pegol (Cimzia®) Reference N° 1713 [Internet]. All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). 2014 [citado 18 de julho de 2019]. Disponível em: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1713>
  73. PHARMAC. Medicines [Internet]. Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). 2019 [citado 18 de julho de 2019]. Disponível em: <https://www.pharmac.govt.nz/>
  74. INFARMED. Relatório de Avaliação do Pedido de Comparticipação de Medicamento para uso Humano - DCI – Certolizumab pegol [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). 2016 [citado 18 de julho de 2019]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1437513/Cimzia+%28DCI+%C2%BF+Certolizumab+Pegol%29/8390fc2b-47c6-41d1-84e4-21dd9a3c862e?version=1.0>
  75. ANVISA. Consulta a Medicamentos e Hemoderivados Registrados [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). 2019 [citado 25 de julho de 2019]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
  76. NIH. ClinicalTrials - Advanced Serach [Internet]. National Library of Medicine (NIH) - ClinicalTrials. 2019 [citado 25 de julho de 2019]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced?cond=&term=&cntry=&state=&city=&dist=>



77. Clarivate Analytics. Cortellis [Internet]. Clarivate Analytics. 2019 [citado 25 de julho de 2019]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>
78. EMA. Medicines [Internet]. European Medicines Agency (EMA). 2019 [citado 25 de julho de 2019]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
79. FDA. Drug Approvals and Databases [Internet]. Food and Drug Administration (FDA). 2019 [citado 25 de julho de 2019]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases>
80. Efficacy of Secukinumab Compared to Adalimumab in Patients With Psoriatic Arthritis - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 16 de julho de 2019]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02745080>.
81. MS. Portaria no 2.009. Aprova o Regimento Interno da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) [Internet]. Gabinete do Ministro - Ministério da Saúde (MS). 2012 [citado 29 de julho de 2019]. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2009\\_13\\_09\\_2012.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2009_13_09_2012.html).
82. BRASIL. Decreto no 7.646. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências [Internet]. Casa Civil Subchefia para Assuntos Jurídicos - Presidência da República. 2011 [citado 29 de julho de 2019]. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/CCIVIL\\_03/\\_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm](http://www.planalto.gov.br/CCIVIL_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm).
83. MS. Portaria nº 27. Aprova o Fluxo de trabalho para elaboração e atualização dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas no âmbito da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). [Internet]. Gabinete do Ministro - Ministério da Saúde (MS). 2015 [citado 14 de outubro de 2019]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Legislacao/Portaria27de2015\\_FluxoTrabalho\\_ElaboracaoAtualizacaoPCDT.pdf](http://conitec.gov.br/images/Legislacao/Portaria27de2015_FluxoTrabalho_ElaboracaoAtualizacaoPCDT.pdf).





## 14. ANEXOS

### 14.1 Estratégias de busca utilizadas pelo demandante

Tabela 7. Estratégias e plataformas de busca do demandante.

Identificador	Estratégia	N
<b>Pubmed</b>		
#1 Paciente	"Arthritis, Psoriatic"[Mesh] OR "Arthritis, Psoriatic" OR "Psoriasis, Arthritic" OR "Arthritic Psoriasis" OR "Psoriatic Arthritis" OR "Psoriasis Arthropathica" OR "Psoriatic Arthropathy" OR "Arthropathies, Psoriatic" OR "Arthropathy, Psoriatic" OR "Psoriatic Arthropathies"	9.170
#2 Intervenção 1	"Certolizumab Pegol"[Mesh] OR "Certolizumab Pegol" OR "Cimzia" OR "CDP870" OR "CDP 870"	852
#3 Intervenção 2	"secukinumab" [Supplementary Concept] OR "secukinumab" OR "Cosentyx" OR "AIN 457" OR "AIN457" OR "AIN-457"	553
#4 Combinação Intervenções	#2 OR #3	1.383
#5 Filtro para ECR	(clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/ Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]	5.054.449
#6 Busca	#1 AND #4 AND #5	190
<b>Embase</b>		
#1 Paciente	'psoriatic arthritis'/exp OR 'arthritis psoriatica' OR 'arthritis, psoriasis' OR 'arthritis, psoriatic' OR 'arthropathic psoriasis' OR 'arthropathy, psoriatic' OR 'psoriasis arthropathica' OR 'psoriasis pustulosa arthropathica' OR 'psoriasis, arthritis' OR 'psoriatic arthritis' OR 'psoriatic arthropathy'	20.494
#2 Intervenção 1	certolizumab pegol'/exp OR 'cdp 870' OR 'cdp870' OR 'certolizumab pegol' OR 'cimzia'	5.256
#3 Intervenção 2	'secukinumab'/exp OR 'ain 457' OR 'ain457' OR 'cosentyx' OR 'secukinumab'	2.024
#4 Combinação Intervenções	#2 OR #3	7.007
#5 Filtro para ECR	'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti	2.273.818
#6 Busca	#1 AND #4 AND #5	697
<b>Cochrane CENTRAL</b>		
#1 Paciente	(MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees) OR ("Arthritis, Psoriatic" OR "Psoriasis, Arthritic" OR "Arthritic Psoriasis" OR "Psoriatic	1.260



	Arthritis" OR "Psoriasis Arthropathica" OR "Psoriatic Arthropathy" OR "Arthropathies, Psoriatic" OR "Arthropathy, Psoriatic" OR "Psoriatic Arthropathies") (MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees) OR ("Certolizumab Pegol" OR "Cimzia" OR "CDP870" OR "CDP 870")	414
#2 Intervenção 1		
#3 Intervenção 2	"secukinumab" OR "Cosentyx" OR "AIN 457" OR "AIN457" OR "AIN-457"	495
#4 Combinação Intervenção	#2 OR #3	898
#6 Combinação Paciente e Intervenção	#1 AND #4	226
#7 Busca	#1 AND #4 com filtro automático Trials	208

Legenda: N: Número de registros identificados para cada estratégia.

## 14.2 Fluxograma de seleção dos estudos do demandante

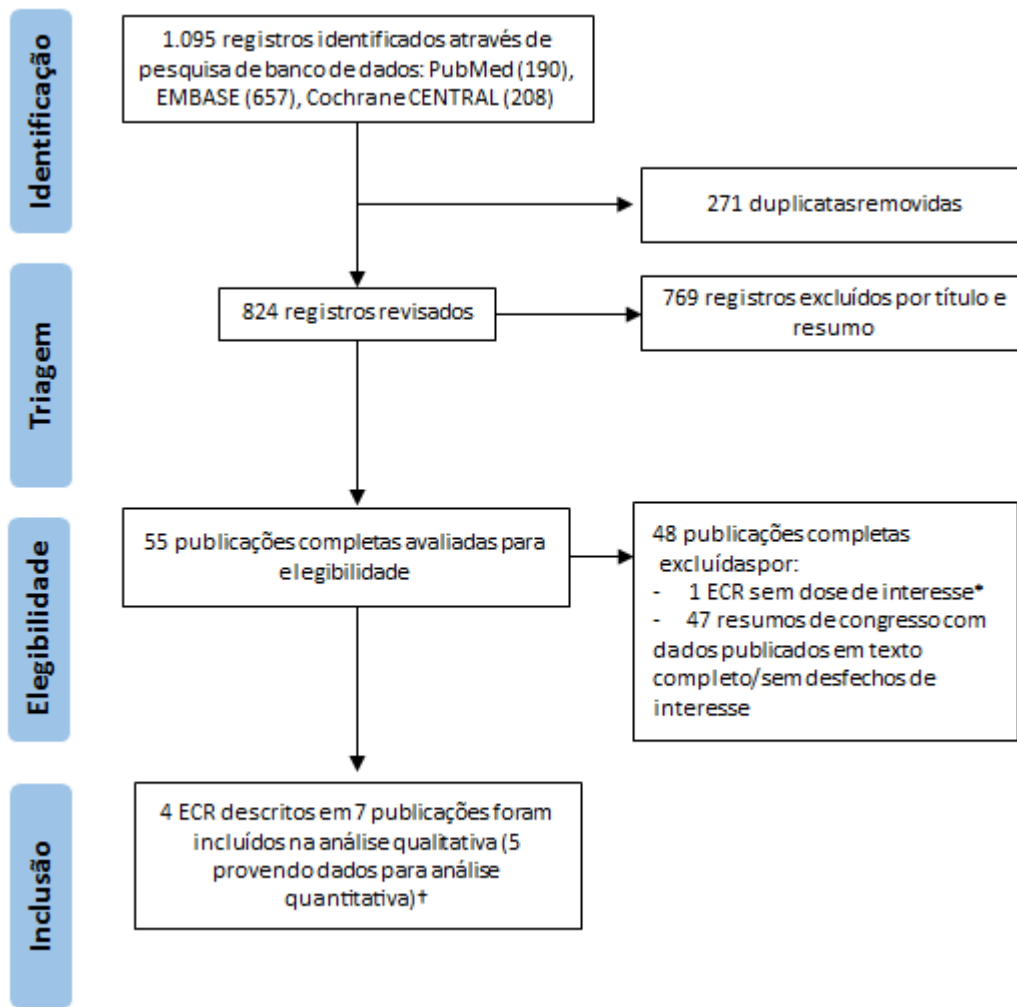


Figura 10. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado. \*Estudo FUTURE 4 incluía apenas secuquinumabe 150 mg. †Publicações principais dos estudos RAPID-PsA, FUTURE 2, 3 e 5, e uma publicação secundária de RAPIDPsA, com desfechos adicionais.



### 14.3 Estratégias de busca utilizadas pela SE da Conitec

**Quadro 15.** Plataforma de buscas e estratégia utilizadas pela SE da Conitec.

Plataformas de Busca	Estratégia de Busca Maio de 2019	Resultados
Pubmed (MEDLINE)	((("Arthritis, Psoriatic"[Mesh]) OR (Arthritis, Psoriatic[Text Word] OR Psoriasis, Arthritic[Text Word] OR Arthritic Psoriasis[Text Word] OR Psoriatic Arthritis[Text Word] OR Psoriasis Arthropathica[Text Word] OR Psoriatic Arthropathy[Text Word] OR Arthropathies, Psoriatic[Text Word] OR Arthropathy, Psoriatic[Text Word] OR Psoriatic Arthropathies[Text Word]))) AND (("Certolizumab Pegol"[Mesh]) OR (Certolizumab Pegol[Text Word] OR Certolizumab[Text Word] OR Cimzia[Text Word] OR CDP870[Text Word] OR CDP 870[Text Word]))	163
EMBASE	#1 ('psoriatic arthritis'/exp OR 'alibert bazin disease' OR 'arthritis psoriatica' OR 'arthritis, psoriasis' OR 'arthritis, psoriatic' OR 'arthropathic psoriasis' OR 'arthropathy, psoriatic' OR 'disease, alibert bazin' OR 'polyarthritis, psoriatic' OR 'psoriasis arthropathica' OR 'psoriasis pustulosa arthropathica' OR 'psoriasis, arthritis' OR 'psoriatic arthritis' OR 'psoriatic arthropathy' OR 'psoriatic polyarthritis' OR 'psoriatic rheumatism' OR 'psoriatic rheumatoid arthritis' OR 'rheumatoid arthritis, psoriatic') #2 ('certolizumab pegol'/exp OR 'cdp 870' OR 'cdp870' OR 'certolizumab pegol' OR 'cimzia' OR 'pegylated tumor necrosis factor alpha antibody fab fragment' OR 'pegylated tumour necrosis factor alpha antibody fab fragment' OR 'pha 738144' OR 'pha738144') #3 #1 and #2	962
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees #2 (Arthritis, Psoriatic) #3 (Arthritic Psoriasis) #4 (Psoriatic Arthropathies) #5 (Psoriatic Arthritis) #6 (Psoriatic Arthropathy) #7 (Arthropathy, Psoriatic) #8 (Arthropathies, Psoriatic) #9 (Psoriasis, Arthritic) #10 (Psoriasis Arthropathica) #11 {OR #1-#10} #12 MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees #13 (certolizumab pegol) #14 (certolizumab) #15 (CDP 870) #16 (CDP870) #17 (Cimzia) #18 {OR #12-#17} #19 #11 and #18	98
LILACS	((((( ( ("ARTHROITIS, PSORIATIC" ) or "ARTHROITIS, PSORIATIC" ) or "ARTHROITIC PSORIASIS" ) or "PSORIASIS ARTHROPATHIES" ) or "PSORIASIS ARTHROITIS" ) or "PSORIASIS ARTHROPATHY" ) or "ARTHROPATHY, PSORIATIC" ) or "ARTHROPATHIES, PSORIATIC" ) or "PSORIASIS, ARTHROITIC" ) or "PSORIASIS ARTHROPATHICA" [Palavras] and ( "CERTOLIZUMAB PEGOL" or "CERTOLIZUMABE" ) or "CIMZIA" [Palavras]	2
Total		1225





#### 14.4 Fluxograma de seleção dos estudos da SE da Conitec.

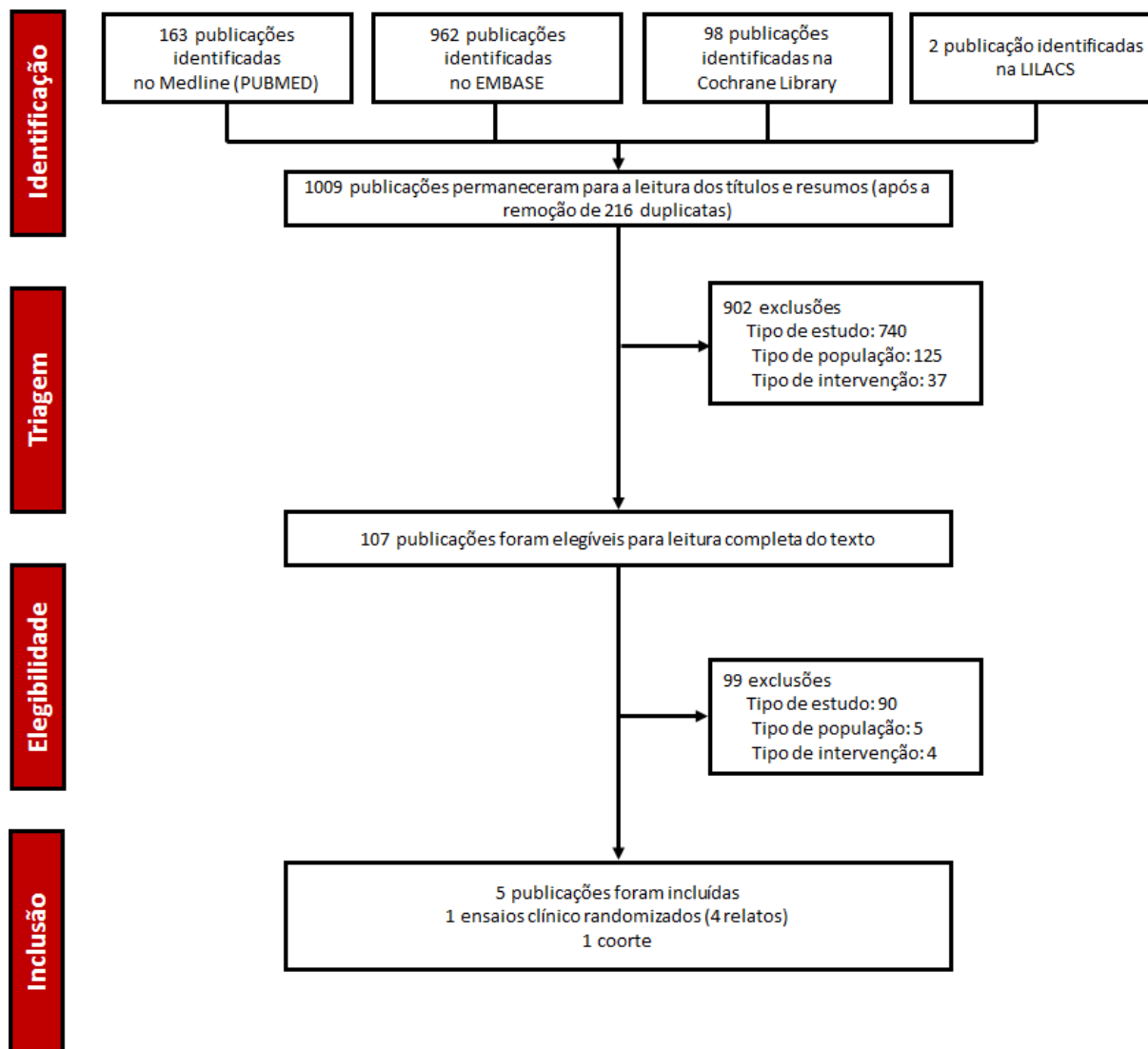


Figura 11. Fluxograma da seleção de estudos incluídos no relatório.



## 14.5 Risco de viés

Quadro 16. Resumo do julgamento pelo Risk of Bias 2.0.

Estudos	Tipo de estudo	Desfecho	Resultado	Objetivo da análise	Processo de randomização	Desvios das intenções pretendidas	Dados ausentes dos desfechos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado reportado	Viés geral
FUTURE2	ECR	Melhora global de 20% em relação à atividade da doença	54%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto
FUTURE2	ECR	Melhora global de 50% em relação à atividade da doença	35%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto
FUTURE2	ECR	Melhora de 75% em relação ao acometimento da pele	63%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto
FUTURE2	ECR	Melhora de 90% em relação ao acometimento da pele	49%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto
FUTURE2	ECR	Resolução de entesite	40%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto
FUTURE2	ECR	Resolução da dactilite	47%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto
FUTURE2	ECR	Eventos adversos graves	2%	ITT	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
FUTURE3	ECR	Melhora global de 20% em relação à atividade da doença	48,2%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto
FUTURE3	ECR	Melhora global de 50% em relação à atividade da doença	34,5%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto
FUTURE3	ECR	Eventos adversos graves	3,60%	ITT	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo



FUTURE3	ECR	Melhora de 75% em relação ao acometimento da pele	46,80%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto
FUTURE3	ECR	Melhora de 90% em relação ao acometimento da pele	33,90%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto
FUTURE3	ECR	Resolução de entesite	39,80%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto
FUTURE3	ECR	Resolução de dactilite	47,80%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto
FUTURE5	ECR	Melhora global de 20% em relação à atividade da doença	62,60%	ITT	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações
FUTURE5	ECR	Melhora global de 50% em relação à atividade da doença	39,6%	ITT	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações
FUTURE5	ECR	Melhora de 75% em relação ao acometimento da pele	70,0%	ITT	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações
FUTURE5	ECR	Melhora de 90% em relação ao acometimento da pele	53,6%	ITT	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações
FUTURE5	ECR	Resolução de entesite	55,7%	ITT	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações
FUTURE5	ECR	Resolução de dactilite	65,9%	ITT	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações
FUTURE5	ECR	Eventos adversos graves	3%	ITT	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
RAPID-PsA	ECR	Melhora global de 20% em relação à atividade da doença	65,90%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto
RAPID-PsA	ECR	Melhora global de 50% em relação à atividade da doença	47,40%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto
RAPID-PsA	ECR	Melhora global de 70% em relação à atividade da doença	28,90%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto



RAPID-PsA	ECR	Baixa atividade da doença segundo o DAPSA	29,70%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto
RAPID-PsA	ECR	Remissão segundo o DAPSA	25,30%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto
RAPID-PsA	ECR	Atividade Mínima da Doença	38,20%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto
RAPID-PsA	ECR	Baixíssima Atividade da Doença	14,90%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto
RAPID-PsA	ECR	Melhora de 75% em relação ao acometimento da pele	70,80%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto
RAPID-PsA	ECR	Melhora de 90% em relação ao acometimento da pele	47,90%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto
RAPID-PsA	ECR	Melhora de 100% em relação ao acometimento da pele	25,70%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto
RAPID-PsA	ECR	Resolução de entesite	65,20%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto
RAPID-PsA	ECR	Resolução de dactilite		ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto
RAPID-PsA	ECR	Progressão Radiográfica	73,80%	ITT	Baixo	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Alto	Alto
RAPID-PsA	ECR	Eventos adversos graves	25,40%	ITT	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo