

Certolizumabe pegol para o
tratamento da doença de Crohn
moderada a grave

Nº239

Janeiro/2017



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2016 Ministério da Saúde.

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

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

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

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

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

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

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

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



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

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

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



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO.....	4
2.	A DOENÇA	7
	3.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	7
	3.2 TRATAMENTO RECOMENDADO	10
3.	A TECNOLOGIA	12
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	14
	5.1 EVIDÊNCIA CLÍNICA	15
	5.2 AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	28
	5.3 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	32
5.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	35
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	36
8.	CONSULTA PÚBLICA	36
	9.1 CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS.....	36
	9.2 CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.....	36
9.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	37
10.	DECISÃO	38
11.	REFERÊNCIAS.....	39



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Certolizumabe pegol (Cimzia®)

Indicação: Doença de Crohn moderada a grave

Demandante: UCB Biopharma S.A

Contexto: A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória crônica intestinal, caracterizada por inflamação focal, assimétrica, transmural e, ocasionalmente, granulomatosa. Afeta principalmente o trato gastrointestinal, sendo o íleo, cólon e região perianal as regiões mais acometidas. Apresenta-se em estágios bem definidos, a saber: remissão clínica, leve a moderada, moderada a grave e grave ou fulminante. O SUS oferece tratamento para a DC, preconizado por Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para essa condição. Os pacientes com DC moderada a grave devem iniciar o tratamento com corticosteroides, azatioprina, alopurinol ou metotrexato. Em caso de falha terapêutica ou intolerância aos esquemas terapêuticos inicialmente recomendados, deve-se introduzir então, os agentes anti-TNF. Nesse contexto, o demandante solicitou a incorporação do certolizumabe pegol no tratamento da DC moderada a grave, na mesma etapa de tratamento dos agentes anti-TNF já incorporados no SUS.

Pergunta: O uso do certolizumabe pegol é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com doença de Crohn moderada a grave, com resposta inadequada ou contraindicação ao tratamento convencional quando comparado aos agentes anti-TNF adalimumabe ou infliximabe?

Evidências científicas: Foram apresentadas revisões sistemáticas com metanálise de comparação indireta para os desfechos de eficácia e, revisão sistemática e estudo clínico aberto para as evidências de segurança. Os estudos concluíram que não há diferença significativa entre os agentes anti-TNF certolizumabe pegol, adalimumabe e infliximabe nos desfechos de indução e manutenção de remissão, assim como resposta clínica. Entretanto, os rankings de probabilidade sugerem o certolizumabe pegol como um tratamento menos efetivo que os demais em diferentes desfechos. Quanto aos desfechos de segurança, observa-se que para os três agentes anti-TNF estudados, a taxa de eventos adversos é importante, mas se mantém ao longo dos anos de acompanhamento. Ademais, em relação ao risco de infecções



graves, o certolizumabe pegol apresentou risco semelhante, comparado ao adalimumabe e infliximabe.

Avaliação econômica: Foi realizada uma avaliação econômica com um modelo de custo-minimização. Para a realização dos cálculos, foram considerados somente os custos de aquisição dos medicamentos. Os resultados demonstram que o certolizumabe pegol é 40% a 50% menos custoso que o adalimumabe e o infliximabe, tanto no primeiro ano de tratamento quanto nos demais anos.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O demandante calculou o impacto orçamentário em um cenário base que considera uma divisão de mercado (*market share*) gradual de até 20% em 2021, considerando uma perspectiva de horizonte temporal de 5 anos. A quantidade de pacientes elegíveis foi estimada utilizando dados do DATASUS de pacientes portadores de DC que fazem uso de infliximabe ou adalimumabe. Os custos de tratamento considerados foram aqueles referentes ao tratamento de indução e manutenção e os preços já utilizados nas compras do ministério da saúde. O impacto orçamentário resultante da incorporação do certolizumabe pegol seria de economia de aproximadamente 60,3 milhões de reais em 5 anos após a incorporação.

Experiência Internacional: Não foram encontradas avaliações sobre o certolizumabe pegol para tratamento da DC nas agências NICE (Inglaterra), CADTH (Canadá), SMC (Escócia) e PBAC (Austrália).

Discussão: Os resultados apresentados sugerem que o certolizumabe pegol é tão eficaz e seguro quanto o infliximabe e o adalimumabe. Ademais, os gastos com medicamentos biológicos serão potencialmente reduzidos no cenário de incorporação desse agente.

Recomendação da CONITEC: Após discussão sobre as evidências apresentadas, na 49ª reunião da CONITEC, realizada nos dias 5 e 6 de outubro de 2016, o plenário recomendou preliminarmente a incorporação do certolizumabe pegol para tratamento da doença de Crohn moderada a grave. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável.

Consulta pública: O tema foi colocado em consulta pública nº 32, realizada entre os dias 15/10/2016 e 03/11/2016. Foram recebidas 04 contribuições de cunho técnico-científico e 27 contribuições de experiência ou opinião. Entretanto, ao realizar análise de teor, as 4



contribuições técnico-científicas foram reclassificadas como contribuições de experiência ou opinião totalizando então, 31 colaborações.

Deliberação Final: No dia 10 (dez) do mês de novembro de 2016, os membros da CONITEC recomendaram, por unanimidade, a incorporação do certolizumabe pegol para o tratamento de pacientes adultos com Doença de Crohn Moderada a Grave. Os membros também recomendaram a adequação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn do Ministério da Saúde para alinhar os agentes biológicos em uma única etapa do tratamento posterior à falha aos medicamentos sintéticos. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 221/2016. O tema será encaminhado para decisão do Secretário da SCTIE.

Decisão: Incorporar o certolizumabe pegol para o tratamento da doença de Crohn moderada a grave, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. A decisão foi dada pela Portaria SCTIE-MS nº 1 publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 4, de 5 de janeiro de 2017, pág. 35.

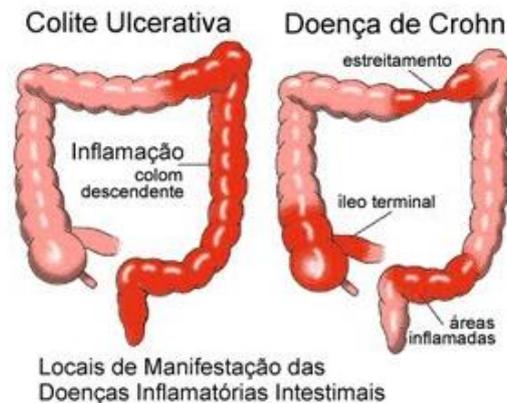


2. A DOENÇA

3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória crônica intestinal, caracterizada por inflamação focal, assimétrica, transmural e, ocasionalmente, granulomatosa. Afeta o trato gastrointestinal, sendo o íleo, cólon e região perianal as regiões mais acometidas. Além das manifestações no sistema digestivo, a DC pode ter manifestações extraintestinais, sendo as mais frequentes as oftalmológicas, as dermatológicas e as reumatológicas. Sabe-se que a causa da DC é multifatorial, envolvendo fatores ambientais, suscetibilidade genética, desequilíbrio da microbiota intestinal e resposta imune insuficiente (1,2).

Os principais sintomas dessa condição são: cólicas abdominais; dor; diarreia crônica ou noturna (pode ter presença de sangue ou muco); febre; perda de peso; constipação; fadiga; formação de fístulas; perda de apetite; náuseas e vômitos. Na DC limitada ao cólon, os pacientes podem apresentar sintomas de sangramento retal e outras complicações perianais. Manifestações extraintestinais incluem inflamação e dor articular; erupções cutâneas; inflamação ocular e; inflamação hepática (2). Devido à heterogeneidade das manifestações clínicas e à sua sobreposição com a retocolite ulcerativa, o diagnóstico da DC pode ser difícil. O sintoma mais comum no momento do diagnóstico é diarreia, seguida por sangramento (40%-50%), perda de peso (60%) e dor abdominal (70%). Nos exames radiológicos, os achados mais característicos são acometimento do intestino delgado e presença de fístulas. A endoscopia mostra tipicamente lesões ulceradas, entremeadas de áreas com mucosa normal, acometimento focal, assimétrico e descontínuo, podendo também ser útil para a coleta de material para análise histopatológica. A análise histológica pode indicar acometimento transmural (quando da análise de ressecções cirúrgicas), padrão segmentar e presença de granulomas não caseosos (2). A retocolite ulcerativa ataca somente o cólon e reto e as lesões geralmente são contínuas, acometendo apenas a camada mais superficial da mucosa do intestino, levando à inflamação e formação de úlceras. A Figura 1 ilustra a diferença entre as duas doenças inflamatórias intestinais.



Fonte: Medsaude. Disponível em: <http://www.mdsaude.com/2009/10/doenca-de-crohn-retocolite-ulcerativa.html>

Existem dois sistemas de classificação para descrever a gravidade da DC comumente utilizados: o Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC) e o Índice de Harvey-Bradshaw (IHB), apresentado no Quadro 1.

O IADC é usado para classificar os pacientes de acordo com a intensidade da atividade inflamatória. É o padrão ouro para a caracterização dos estágios da DC, por ter sido rigorosamente desenvolvido e validado. Já o IHB é mais simples, porém mantém uma boa correlação com o IADC: uma queda na IADC de 100 pontos corresponde a uma queda de 3 pontos no IHB. O IADC < 150 pontos (remissão clínica) corresponde a um IHB < 4 pontos (3), conforme apresentado no Quadro 2.

QUADRO 1: Índice de Harvey-Bradshaw (IHB)

Variável	Descrição	Score
1	Bem-estar geral	0 = muito bem 1 = levemente comprometido 2 = ruim 3 = muito ruim 4 = péssimo
2	Dor abdominal	0 = nenhuma 1 = leve 2 = moderada 3 = intensa
3	Número de evacuações líquidas por dia	1 por cada evacuação
4	Massa abdominal	0 = ausente 1 = duvidosa 2 = definida 3 = definida e dolorosa
5	Complicações	1 por item:



		<ul style="list-style-type: none">– Artralgia– Uveíte– Eritema nodoso– Úlceras aftosas– Pioderma gangrenoso– Fissura anal– Nova fístula– Abscesso
Total	Total	Soma dos escores das variáveis de 1 a 5

Fonte: PCDT/MS (2)

QUADRO 2: Critérios de classificação de acordo com o Índice de Atividade da Doença de Crohn (IACD) e Índice de Harvey-Bradshaw (IHB).

IACD	IHB	Descrição	Características
< 150	<4	Remissão clínica	Pacientes sem sintomas em remissão espontânea ou após intervenção médica ou cirúrgica. Pacientes dependentes de esteroides para permanecerem assintomáticos não são considerados em remissão.
150 - 220	5,6 ou 7	DC leve a moderada	Pacientes ambulatoriais capazes de tolerar dieta oral sem desidratação, toxicidade, desconforto abdominal, obstrução ou perda de peso de > 10%.
220 - 450	≥8	DC moderada a grave	Pacientes que falharam o tratamento para DC leve a moderada ou pacientes com febre, perda de peso, dor abdominal acentuada, diarreia frequente (3-4 evacuações ou mais por dia), náusea intermitente, vômitos ou anemia.
>450	≥8	DC grave ou fulminante	Pacientes com sintomas persistentes apesar do tratamento com glicocorticoides ou agentes biológicos em ambulatório, ou pacientes com febre alta, vômitos persistentes, obstrução intestinal, sinais peritoneais significativos, caquexia, ou presença de abscesso.

Fonte: Adaptado de UpToDate(3)



Em países desenvolvidos, a incidência anual da doença de Crohn situa-se em torno de 5:100.000 pessoas a 50:100.000 pessoas, com alta incidência na Europa e EUA (5.6-8.8 per 100.000 pessoas); Austrália (29,3:100.00 pessoas) e Canadá (20,2:100.000 pessoas) (1). Sabe-se que no Brasil a incidência da doença vem aumentando. Em São Paulo, um estudo encontrou uma estimativa de 14,8 casos por 100.000 habitantes, no ano de 2005 (4). A DC tem início mais frequente na faixa etária de 10 a 30 anos de idade, mas pode afetar qualquer faixa etária. As mulheres são ligeiramente mais afetadas do que os homens com uma relação de até 1,8:1 (1).

Os prováveis fatores de risco associados ao desenvolvimento da DC são história familiar, uso abusivo de antibióticos, tabagismo e sedentarismo (2).

3.2 Tratamento recomendado

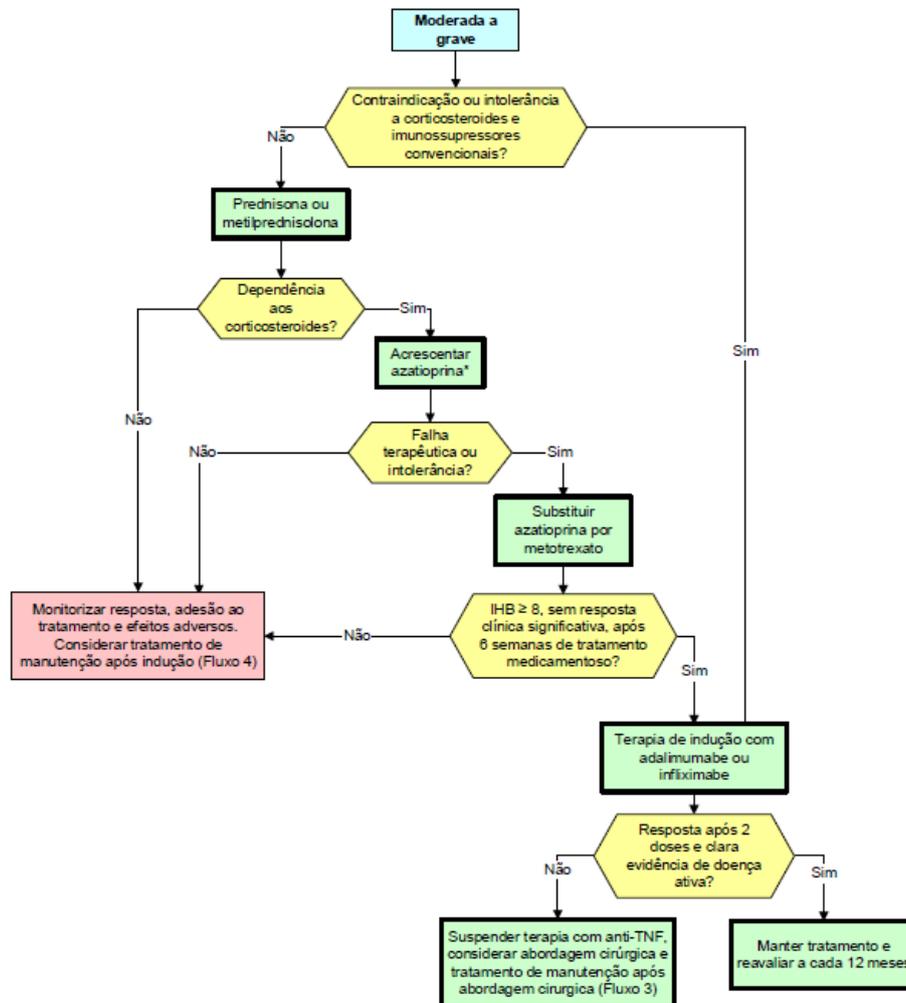
Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de DC do Ministério da Saúde (2), o tratamento da DC é complexo e exige intervenções clínicas e cirúrgicas em algumas situações. O tratamento clínico é feito com aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossupressores e objetiva a indução da remissão clínica, melhora da qualidade de vida e, após, manutenção da remissão. O tratamento cirúrgico é necessário para tratar obstruções, complicações supurativas e doença refratária ao tratamento medicamentoso. A escolha do tratamento da DC é definida segundo a localização da doença, o grau de atividade e as complicações. As opções são individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento.

Para a **DC leve a moderada**, a recomendação é iniciar o tratamento da doença colônica ou ileocolônica com sulfassalazina, na dose de 3-6 g/dia (sulfassalazina 500 mg/dia por via oral, elevando-se a dose, gradualmente, conforme a tolerância do paciente. A mesalazina (4 g/dia, por via oral) é indicada somente para aqueles que desenvolvem intolerância ao uso da sulfassalazina. Pacientes com doença ileal devem ser tratados com corticosteroide (qualquer agente ou via, de acordo com a situação clínica). Os pacientes refratários ao tratamento inicial (sem resposta após 6 semanas de tratamento), os intolerantes ou os com contraindicação ao uso dos fármacos devem ser tratados como se tivessem doença moderada a grave, de acordo com seu estado clínico.

Os pacientes com **DC moderada a grave** devem iniciar o tratamento com prednisona, na dose de 40 - 60 mg/dia, com redução gradual da dose até a resolução dos sintomas e a cessação da perda de peso. Azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia, em dose única diária) também é



eficaz em induzir a remissão da DC (Figura 1). Em pacientes não responsivos à azatioprina após 10 semanas de uso em doses adequadas, recomenda-se considerar a associação com alopurinol, na dose de 100 mg/dia, com concomitante redução de 50% da dose de azatioprina.



* Em caso de não resposta a azatioprina após 10 semanas de uso em doses adequadas (2 - 2,5 mg/kg/dia), recomenda-se associar alopurinol com redução de 50% na dose de azatioprina.

FIGURA 1. FLUXOGRAMA DO TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN MODERADA A GRAVE. FONTE: PCDT/MS(2)

Para os pacientes dependentes de esteroides, deve-se acrescentar ao tratamento azatioprina. Nos casos em que não há resposta inicial com o uso em doses adequadas, recomenda-se a associação de azatioprina com alopurinol. Ocorrendo falha ou intolerância, deve-se substituir a associação por metotrexato (25 mg/semana, por via intramuscular).



Por fim, pacientes com IHB igual ou superior a 8 (IACD>450), sem resposta clínica significativa após 6 semanas de uso de corticosteroides, azatioprina e metotrexato, ou com contraindicação ou intolerância a corticosteroides e imussupressores, pode ser considerada a terapia de indução com os anticorpos monoclonais antifator de necrose tumoral (anti-TNF) infliximabe (5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6) ou adalimumabe (160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2).

Nos casos de **DC grave a fulminante**, o tratamento é realizado preferencialmente em hospitais de referência. Devem receber reidratação, transfusões e suporte nutricional, se clinicamente indicado. Os casos com infecções ou abscessos devem ser submetidos a antibioticoterapia com drenagem cirúrgica ou percutânea, considerando as condições.

O certolizumabe pegol, medicamento anti-TNF alfa com indicação aprovada pela ANVISA na DC, não se encontra na lista de medicamentos do SUS (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME) para o tratamento da DC. Conforme solicitado pelo demandante, este documento tem como objetivo avaliar a incorporação desta tecnologia ao SUS para tratamento da DC moderada a grave.

3. A TECNOLOGIA

Certolizumabe pegol é um inibidor do fator de necrose tumoral (anti-TNF) que atua por ligação neutralizante seletiva do TNF- α . A inibição de TNF- α , com forte expressão na parede do intestino e fezes de pacientes com DC, interfere na produção de mediadores inflamatórios, como a interleucina-1, prostaglandinas, fator de ativação plaquetária e óxido nítrico (5).

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Certolizumabe pegol

Nome comercial: Cimzia®

Fabricante: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co.KG

Indicação aprovada na ANVISA: na doença de Crohn, é indicado para a redução dos sinais e sintomas da doença de Crohn e manutenção da resposta clínica em pacientes adultos com doença ativa de moderada a grave que tiveram resposta inadequada à terapia convencional.



Indicação proposta pelo demandante: tratamento da DC moderada a grave sem resposta ou com resposta insuficiente aos medicamentos sintéticos.

Posologia e Forma de Administração: A dose de indução recomendada de certolizumabe pegol para pacientes adultos é de 400 mg (duas injeções de 200 mg cada por via subcutânea) inicialmente (semana 0) e nas semanas 2 e 4.

Após a dose de indução, a dose de manutenção recomendada em pacientes adultos é de 400 mg a cada quatro semanas.

Patente: Nº do pedido: PI 0106682-0. Data do depósito: 05/06/2001. País: Reino Unido. Número 0013810.7. Data: 06/06/2000. Validade 05/06/2021

Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 0%) **
Solução injetável com 200 mg/ml de certolizumabe pegol em seringa preenchida de 1 ml	R\$ 466,56	R\$ 632,37

*Preço apresentado pelo demandante. Entretanto, para as análises, foi considerado o preço da última aquisição realizada pelo ministério da saúde, no valor de R\$ 459,10. ** PMVG 0% = Preço Fábrica (PF), sem alíquota do ICMS, com aplicação do Coeficiente de Adequação de Preço (CAP), aprovado pela CMED, atualizado em 20/06/2016.

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

Precauções: O tratamento com certolizumabe pegol não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas, incluindo infecções crônicas ou localizadas. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de infecção durante ou após o tratamento. Pacientes que desenvolvem novas infecções durante o tratamento devem ser monitorados, devendo-se descontinuar a administração do medicamento se o paciente desenvolver infecções graves.

Eventos adversos da classe medicamentosa: Os eventos adversos mais comuns observados foram infecção respiratória superior (20%), infecções no trato urinário (7%) e artralgia (6%). As reações adversas mais graves (<1%) foram infecções graves, malignidades e insuficiência cardíaca (5,6).



Gravidez e lactação: Risco de uso de medicamentos na Gravidez – FDA – Categoria Bⁱ. Ademais, há evidências de que o certolizumabe pegol tem menor taxa de transferência placentária, comparado aos demais agentes anti-TNF, sendo recomendação de 1ª escolha para gestantes que iniciam o tratamento para DC (5, 7).

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: UCB BIOPHARMA S.A

Data da solicitação: 07/06/2016

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela UCB Biopharma S.A. sobre eficácia, segurança, custo-minimização e impacto orçamentário do certolizumabe pegol para doença de Crohn moderada a grave, não responsiva ao tratamento convencional, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

O demandante não apresentou em seu relatório uma pergunta PICO estruturada, tampouco os critérios e processo de seleção dos estudos incluídos. Deste modo, somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta estruturada apresentada no Quadro 3. Segundo o PCDT de doença de Crohn, a recomendação para pacientes com IHB igual ou superior a 8, sem resposta clínica significativa, após 6 semanas a corticosteroides, azatioprina, alopurinol e metotrexato, ou com contraindicação ou intolerância a esses medicamentos, é iniciar o tratamento com um medicamento da classe anti-TNF (infliximabe ou adalimumabe). Portanto, é recomendável avaliar estudos que comparem o certolizumabe pegol com o infliximabe ou adalimumabe.

QUADRO 3: Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

População	Pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave e resposta inadequada ou contraindicação ao tratamento convencional
------------------	--

ⁱ Estudos realizados em animais não demonstraram risco fetal, mas não há estudos controlados em mulheres ou animais grávidos que mostrem efeitos adversos (que não seja uma diminuição na fertilidade), não sendo confirmado em estudos controlados em mulheres no primeiro trimestre (e não há nenhuma evidência de um risco em trimestres posteriores). Prescrição com cautela.



Intervenção (tecnologia)	Certolizumabe pegol
Comparação	Adalimumabe ou infliximabe
Desfechos (Outcomes)	Remissão, manutenção de remissão, resposta clínica, manutenção de resposta clínica, eventos adversos.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR) e ECR.

Pergunta: O uso do certolizumabe pegol é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com doença de Crohn moderada a grave e resposta inadequada ou contra-indicação ao tratamento convencional quando comparado aos agentes anti-TNF adalimumabe ou infliximabe?

5.1 Evidência Clínica

Busca por evidências

De acordo com objetivo proposto, o demandante realizou buscas eletrônicas até a data de 30 de setembro de 2015 nas principais bases de dados: MEDLINE (via PubMed), The Cochrane Library, LILACS e CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*). Um resumo das principais estratégias utilizadas pelo demandante se encontra no Quadro 4.

QUADRO 4: Resumo das principais estratégias de busca realizadas pelo demandante

Base de dados	Estratégia de busca
Medline (via PubMed)	("Crohn Disease"[Mesh]) AND "certolizumab pegol" [Supplementary Concept]
Cochrane Library	(Crohn Disease) and (certolizumab pegol)
LILACS	Certolizumab pegol and rheumatoid arthritis
CRD	Certolizumab pegol

Com base nessa estratégia, o demandante selecionou quatro revisões sistemáticas (8-11) e um estudo observacional (12) para avaliar a eficácia e segurança do certolizumabe pegol. Além destes, o demandante apresentou os resultados de um estudo clínico que avaliou a melhoria de lesões endoscópicas em pacientes com DC ativa na região do íleo (13). Este



último foi desconsiderado deste relatório por ser um estudo aberto de braço único (sem comparador).

Considerando que a última busca feita pelo demandante foi realizada em setembro de 2015, a Secretaria-Executiva da CONITEC, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), julgou relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos (busca realizada em 19/07/2016).

A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO (Quadro 3). Foram priorizadas as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (RS). Na falta de RS, foram priorizados os ECR. A busca preferencial por revisões sistemáticas está de acordo com as diretrizes de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (14). Ademais, em consonância com a última recomendação da CONITEC de não incorporação do certolizumabe pegol devido à necessidade de estudos de maior duração (mais de 12 meses) e com maior número de pacientes para assegurar a segurança dessa tecnologia, foram priorizados também estudos clínicos prospectivos com dados de segurança.

QUADRO 5: Resumo das principais estratégias de busca realizadas pelo DGITS

Base de dados	Estratégia de busca	Encontrados	Selecionados
Medline (via PubMed)	(("Certolizumab Pegol"[Mesh] OR Certolizumab Pegols OR Pegol, Certolizumab OR Pegols, Certolizumab OR Cimzia OR Cimzias OR CDP870 OR CDP870s OR CDP 870 OR 870, CDP OR 870s, CDP OR CDP 870s)) AND ("Crohn Disease"[Mesh] OR Crohn's Enteritis OR Regional Enteritis OR Crohn's Disease OR Crohns Disease OR Inflammatory Bowel Disease 1 OR Enteritis, Granulomatous OR Granulomatous Enteritis OR Enteritis, Regional OR Ileocolitis OR Colitis, Granulomatous OR Granulomatous Colitis OR Ileitis, Terminal OR Terminal Ileitis OR Ileitis, Regional OR Regional Ileitides OR Regional Ileitis) Filters: Systematic Reviews; Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis; Observational Study	48	6
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees #3 #1 and #2	21	0
CRD	(certolizumab pegol) AND (crohn disease) IN DARE	8	0



Foram excluídas as duplicatas, revisões narrativas, estudos sobre o uso de certolizumabe pegol em outra doença, estudos que compararam certolizumabe pegol com placebo ou outros medicamentos diferente de infliximabe e adalimumabe.

Com bases nos resultados das estratégias de busca, foram selecionados 6 estudos para leitura de texto completo, consistentes com o que foi selecionado pelo demandanteⁱⁱ e mais uma RS que avalia dados de segurança do certolizumabe.

Resultados

Com base nos critérios de inclusão, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foram incluídos 5 estudos, sendo que o estudo de Williams *et al* (15) não havia sido incluído pelo demandante. A RS de Shao *et. al* (10), apresentada pelo demandante não foi considerada neste relatório por se tratar de um estudo desatualizado com pouco impacto para a decisão, sendo que os estudos primários contemplados nessa revisão estão incluídos nos estudos posteriores e apresentados neste relatório.

A RS de Nikfar *et. al* (11), também apresentada pelo demandante, não foi considerada para análise dos dados de eficácia por ter usado como comparador somente o placebo. Entretanto, na análise de segurança do certolizumabe pegol, julgou-se importante apresentar os resultados da metanálise de eventos adversos comparado ao placebo.

Eficácia

Para a apresentação detalhada dos resultados, foram priorizadas a RS do Stidham *et. al* (9) por avaliar somente os agentes anti-TNF preconizados pelo PCDT do Ministério da Saúde e a RS de Singh *et. al* (8), por avaliar subgrupo específico de pacientes com DC moderada a grave que nunca fizeram uso prévio de qualquer outro agente anti-TNF. Além disso, são os estudos mais atualizados, até o momento.

Stidham *et al.* (9):

Trata-se uma revisão sistemática de comparação indireta (por metanálise em rede) que avaliou a eficácia dos medicamentos anti-TNF (infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol) no tratamento da doença de Crohn.

ⁱⁱ (exceto Hebuterne *et. al* (13) que foi desconsiderado previamente da análise, por não responder a pergunta PICO)



Os critérios de inclusão do estudo foram: (1) ECRs que avaliaram o efeito de um agente anti-TNF nos desfechos de indução ou manutenção de resposta; (2) tratamento de interesse era um anti-TNF em monoterapia na dose padrão; (3) resposta ou remissão foi definida por escore padronizado segundo critérios do IACD e; (4) ensaios clínicos randomizados com braço de tratamento e controle.

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos foi baseada nos critérios do *Evidence-Based Gastroenterology Steering Group* – EB-GSG. Os domínios avaliados foram: sigilo da alocação; cegamento; balanceamento entre os grupos; seguimento adequado e; análise por intenção de tratar.

Para síntese e análise dos dados, foi realizada metanálise para comparação direta de cada agente anti-TNF *versus* placebo. Já para avaliar a eficácia entre os agentes anti-TNF, foi realizada metanálise em rede bayesiana.

Foram incluídos nesta revisão, 10 ensaios clínicos randomizados, sendo que dois estudos avaliaram o infliximabe, quatro estudos, o adalimumabe e quatro, o certolizumabe pegol. Todos os estudos tiveram como comparador o placebo. Foi realizada avaliação conjunta de todos os desfechos dos agentes anti-TNF e não foi observada heterogeneidade estatística significativa entre os medicamentos. Todos os ECR tiveram boa avaliação de qualidade e as características basais quanto ao uso de imunossupressores ou outros medicamentos foram semelhantes.

Os resultados das metanálises realizadas serão apresentados por desfecho avaliado.

Indução da remissãoⁱⁱⁱ

TABELA 1: Risco relativo (RR) de indução da remissão em pacientes com DC moderada a grave utilizando metanálise por comparação direta.

Intervenção	Comparador	Resultado
Infliximabe	Placebo	RR 3,70 (IC95% 0,87 - 15,80)
Adalimumabe	Placebo	RR 2,94 (IC95% 1,86 – 4,66)
Certolizumabe pegol	Placebo	RR 1,22 (IC95% 1,00 – 1,50)
Todos os anti-TNF	Placebo	RR 1,66 (1,17 – 2,36)

ⁱⁱⁱ Obtenção de pontuação IACD < 150 até 12 semanas após o início do tratamento



TABELA 2: Risco relativo (RR) de indução da remissão em pacientes com DC utilizando reanálise Bayesiana de comparações indiretas entre agentes biológicos.

Intervenção	Comparador	Resultado
Infliximabe	Adalimumabe	RR 1,52 (ICr95% 0,20 - 17,46)
Infliximabe	Certolizumabe pegol	RR 4,29 (ICr95% 0,65 – 46,09)
Adalimumabe	Certolizumabe pegol	RR 2,93 (ICr95% 1,21 – 7,75)

Ranking de maior eficácia:
Infliximabe (66,7% das simulações)
Adalimumabe (33,3% das simulações)
Certolizumabe (não foi mais efetivo em nenhuma simulação)

Indução de Resposta^{iv}

TABELA 3: Risco relativo (RR) de indução de resposta em pacientes com DC moderada a grave utilizando metanálise por comparação direta.

Intervenção	Comparador	Resultado
Infliximabe	Placebo	RR 4,01 (IC95% 1,29 - 12,44)
Adalimumabe	Placebo	RR 1,71 (IC95% 1,31 – 2,24)
Certolizumabe pegol	Placebo	RR 1,25 (IC95% 1,07 – 1,46)
Todos os anti-TNF	Placebo	RR 1,43 (1,17 – 1,73)

TABELA 4: Risco relativo (RR) de indução de resposta em pacientes com DC utilizando metanálise Bayesiana de comparações indiretas entre agentes biológicos.

Intervenção	Comparador	Resultado
Infliximabe	Adalimumabe	RR 3,17 (ICr95% 0,53 - 22,96)
Infliximabe	Certolizumabe pegol	RR 5,36 (ICr95% 0,91 – 40,15)
Adalimumabe	Certolizumabe pegol	RR 1,73 (ICr95% 0,69 – 4,25)

Ranking de maior eficácia:
Infliximabe (87% das simulações)
Adalimumabe (12% das simulações)
Certolizumabe (1% das simulações)

Manutenção da remissão^v

TABELA 5: Risco relativo (RR) de manutenção da remissão em pacientes com DC moderada a grave utilizando metanálise por comparação direta.

Intervenção	Comparador	Resultado
Infliximabe	Placebo	RR 1,86 (IC95% 1,21 - 2,86)
Adalimumabe	Placebo	RR 2,06 (IC95% 1,50 – 2,82)
Certolizumabe pegol	Placebo	RR 1,62 (IC95% 1,30 – 2,02)
Todos os anti-TNF	Placebo	RR 1,78 (1,51 – 2,09)

^{iv} Diminuição de pontuação IACD de ≥ 100 ou ≥ 70 pontos (com base no objetivo do estudo) da pontuação de baseline no prazo de 12 semanas após o início do tratamento

^v Em remissão (IACD < 150) mantida no período de 24 a 30 semanas.



TABELA 6: Risco relativo (RR) de manutenção da remissão em pacientes com DC utilizando metanálise Bayesiana de comparações indiretas entre agentes biológicos.

Intervenção	Comparador	Resultado
Adalimumabe	Infliximabe	RR 1,42 (ICr95% 0,17 - 9,27)
Infliximabe	Certolizumabe pegol	RR 1,23 (ICr95% 0,26 – 13,14)
Adalimumabe	Certolizumabe pegol	RR 1,81 (ICr95% 0,55 – 8,51)

Ranking de maior eficácia:
Adalimumabe (63% das simulações)
Infliximabe (29% das simulações)
Certolizumabe (7% das simulações)

Manutenção de Resposta^{vi}

TABELA 7: Risco relativo (RR) de manutenção de resposta em pacientes com DC moderada a grave utilizando metanálise por comparação direta.

Intervenção	Comparador	Resultado
Infliximabe	Placebo	NA –Sem estudo que avaliou esse desfecho
Adalimumabe	Placebo	RR 1,69 (IC95% 1,19 – 2,41)
Certolizumabe pegol	Placebo	RR 1,64 (IC95% 1,37 – 1,97)
Todos os anti-TNF	Placebo	RR 1,68 (1,46 – 1,93)

TABELA 8: Risco relativo (RR) de manutenção de resposta em pacientes com DC utilizando metanálise Bayesiana de comparações indiretas entre agentes biológicos.

Intervenção	Comparador	Resultado
Adalimumabe	Certolizumabe pegol	RR 1,45 (ICr95% 0,36 – 6,08)

Ranking de maior eficácia:
Adalimumabe (75% das simulações)
Certolizumabe (25% das simulações)

Os resultados das metanálises de comparação direta demonstraram que agentes anti-TNF são superiores ao placebo nos quatro desfechos avaliados. Entretanto, ao se analisar os resultados das comparações indiretas, não há diferença estatística em termos de superioridade entre os agentes anti-TNF, exceto para o desfecho de **indução de remissão**, sendo o adalimumabe significativamente superior ao certolizumabe pegol (ambos de administração subcutânea). Na análise desse desfecho, observa-se inconsistência dos resultados, uma vez que adalimumabe foi superior ao certolizumabe, enquanto que o infliximabe não. Entretanto, o infliximabe se mostra a melhor opção nos rankings de eficácia.

^{vi} Resposta (como definido acima) mantida no período de 24 a 30 semanas.



Importa destacar ainda que, o certolizumabe pegol apresenta-se na tendência de probabilidades de eficácia, como a pior escolha entre os tratamentos avaliados, a despeito de não haver diferença estatística entre eles. No entanto, os resultados não são conclusivos, considerando a elevada imprecisão e inconsistência encontrada nas análises.

Apesar da ausência de estudos que avaliem a eficácia e segurança direta entre as diferentes alternativas de agentes anti-TNF, é salutar apontar as limitações que as evidências de comparação indireta apresentam. Além de não haver garantia de comparabilidade entre os grupos estudados, a comparação indireta pode não evidenciar potencial superioridade das intervenções avaliadas. Mesmo assim, torna-se uma evidência factível em um cenário onde a realização de estudos diretos para determinar potenciais diferenças entre os agentes anti-TNF pode requerer a realização de ensaios clínicos com tamanho amostral considerável, sendo pouco provável sua execução.

Singh *et al.*(8):

Esse estudo é uma revisão sistemática de comparação indireta (por metanálise em rede) que avaliou a eficácia dos medicamentos anti-TNF (infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol, ustequinumabe, natalizumabe e vedolizumabe) no tratamento de pacientes com doença de Crohn moderada a grave que não fizeram uso prévio de qualquer outro agente anti-TNF (*naive*).

Os critérios de inclusão do estudo foram: (1) Pacientes: Adultos com DC moderada a grave que nunca foram tratados previamente com outro anti-TNF; (2) Intervenção: Terapia biológica com anti-TNF (infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol, ustequinumabe, natalizumabe e vedolizumabe) para indução ou manutenção da remissão com duração mínima de 14 dias de tratamento para indução e 22 dias para manutenção da remissão; (3) Comparador: ouro agente biológico, placebo ou uma intervenção alternativa com, pelo menos, dois agentes biológicos tendo sido comparada com a intervenção comum; (4) Desfechos: Indução de remissão clínica (IACD \leq 150; se indisponível, diminuição de pontuação IACD de \geq 100 ou \geq 70 pontos do baseline) e manutenção da remissão.

Foram incluídos nesse estudo 17 ECR sendo que serão apresentados neste relatório, somente os resultados dos medicamentos de interesse, a saber: infliximabe (4 estudos), adalimumabe (4 estudos) e certolizumabe pegol (3 estudos). Vale ressaltar que os estudos



incluídos nessa revisão também foram incluídos no estudo de Stidham *et al.* Entretanto, aqui foram considerados somente os pacientes *naïve* de tratamento com anti-TNF.

Nas metanálises por comparação direta, todos os três anti-TNF também se mostraram superiores ao placebo. Na metanálise de rede (comparação indireta), os resultados seguiram a tendência da RS de Stidham *et al* em que, apesar do infliximabe ter se mostrado mais eficaz nas simulações, não há diferença estatística de eficácia entre os três biológicos. As Tabelas 9 e 10 apresentam os resultados das comparações entre os anti-TNF, dos desfechos de indução e manutenção da remissão.

Indução da remissão^{vii}

TABELA 9: Risco relativo (RR) de indução da remissão em pacientes com DC moderada a grave utilizando metanálise Bayesiana de comparações indiretas entre agentes biológicos.

Intervenção	Comparador	Resultado
Adalimumabe	Infliximabe	RR 0,49 (ICr95% 0,11 - 8,18)
Certolizumabe pegol	Infliximabe	RR 0,24 (ICr95% 0,07 – 0,73)
Certolizumabe pegol	Adalimumabe	RR 0,50 (ICr95% 0,15 – 1,62)
Ranking de maior eficácia:		
Infliximabe (86% das simulações)		
Adalimumabe (16% das simulações)		
Certolizumabe – Não informado		

Manutenção da remissão^{viii}

TABELA 10: Risco relativo (RR) de manutenção da remissão em pacientes com DC moderada a grave utilizando metanálise Bayesiana de comparações indiretas entre agentes biológicos.

Intervenção	Comparador	Resultado
Adalimumabe	Infliximabe	RR 1,56 (ICr95% 0,26 - 8,92)
Certolizumabe pegol	Infliximabe	RR 0,69 (ICr95% 0,07 – 5,61)
Certolizumabe pegol	Adalimumabe	RR 0,44 (ICr95% 0,05 – 3,46)
Ranking de maior eficácia:		
Adalimumabe (48% das simulações)		
Infliximabe (11% das simulações)		
Certolizumabe – Não informado		

^{vii} Neste caso, para o desfecho indução da remissão, foi considerado os critérios: obtenção de pontuação IACD < 150 ou diminuição de pontuação IACD de ≥ 100 ou ≥ 70 pontos.

^{viii} Neste caso, para o desfecho manutenção da remissão, foi considerado os pacientes mantidos em remissão.



Segurança

Nikfar S *et. al* (11), realizou metanálise com o objetivo de avaliar a eficácia do certolizumabe pegol comparado ao placebo no tratamento da DC e os eventos adversos relacionados. Os autores consideraram como desfecho, na metanálise, o aparecimento de “qualquer evento adverso”. Os resultados demonstraram que não há diferença significativa entre o certolizumabe pegol e placebo (RR: 0,98 IC95%0,92 -1,05). Entretanto, os autores concluíram que avaliação dos desfechos de segurança em longo prazo se faz necessária.

Revisão Sistemática de Williams *et. al* (15) avaliou o risco de malignidades com o uso de medicamentos anti-TNF em doença inflamatória intestinal. Para isso, os autores realizaram ampla busca na literatura, com o intuito de encontrar ECRs que comparam agentes anti-TNF com placebo em doença de Crohn ou colite ulcerativa. Os critérios de inclusão do estudo foram: (1) ensaios clínicos randomizados; (2) pacientes com idade superior a 16 anos; (3) Estudos que comparam os medicamentos anti-TNF com placebo; (4) duração mínima de 14 dias de tratamento; (5) desfecho de malignidade reportados em ambos os braços do estudo.

Foram incluídos nessa RS, 21 ECR, sendo que 15 estudos avaliaram a eficácia dos agentes anti-TNF em pacientes com DC e 6 em pacientes com colite ulcerativa. Somente 4 estudos foram avaliados como sendo de baixo risco de viés. A média do tempo de seguimento dos estudos foi de 205 dias.

Ao avaliar o risco global de malignidades com terapia anti-TNFs versus placebo, os autores reuniram os dados de todos os 21 ECR incluídos, o que representou um total de 7054 pacientes estudados, sendo que 4135 foram randomizados para receber terapia anti-TNF e 2919, placebo. No total, foram detectados 16 (0,39%) malignidades entre os pacientes que receberam anti-TNF e 13 (0,45%) entre os que receberam placebo. Não houve diferença estatística no risco relativo entre os dois grupos de tratamento (RR 0,77 IC95% 0,37-1,59; $I^2 = 0\%$, $p=0.82$). Os autores realizaram também, análise de sensibilidade excluindo da análise, 7 ECR que reportaram câncer de pele não melanoma e os resultados não afetaram a significância estatística do RR (RR 0,90 IC95% 0,40 – 2,02). O risco relativo do desfecho de malignidade com anti-TNF comparado com placebo, excluindo os pacientes que tiveram exposição prévia com anti-TNF também não demonstrou diferença (RR=0,89 IC95% 0,31 -2,51), tampouco entre estudos que tiveram duração superior a 8 semanas de tratamento (RR= 0,80 IC95% 0,37 – 1,73). Por fim, ao avaliar o risco relativo de malignidade entre os estudos que avaliaram o



certolizumabe pegol (n=4), os resultados também não foram diferentes (RR=1,33 IC95% 0,22 - 7,04).

A despeito de não haver comparação entre os agentes anti-TNF, é razoável afirmar que em comparação ao placebo, o certolizumabe pegol é seguro quanto ao desfecho de desenvolvimento de malignidades.

Com o intuito de analisar as novas evidências em relação ao desfecho de infecções graves, um dos motivos pelos quais a incorporação foi desaconselhada em 2012 (16), o demandante apresentou o estudo PRECISE 3 (12), que também foi considerado pela Secretaria Executiva da CONITEC.

Trata-se de um estudo clínico prospectivo aberto que acompanhou por 7 anos os pacientes com DC moderada a grave recrutados dos ensaios clínicos randomizados PRECISE 1 (17) e PRECISE 2 (18), ambos já avaliados nas metanálises reportadas nas seções anteriores. Esse estudo avaliou os efeitos do certolizumabe pegol 400 mg administrados a cada 4 semanas até a semana 362 (7 anos) em pacientes com DC que completaram os estudos iniciais. Os pacientes receberam até 91 doses de certolizumabe pegol e foram avaliados em até 94 visitas. Não foi permitida alteração de dose durante todo o período de acompanhamento. Como falha de tratamento, foram considerados os pacientes que exigiram terapia de resgate (agravamento da DC que necessitaram de trocar o agente anti-TNF, aumentar dose de corticoides, introdução de imunossupressores, cirurgia ou hospitalização). Os dados de segurança foram avaliados pela observação e questionamento direto em cada visita, além de parâmetros de laboratório, radiografia de tórax e exame físico. Para garantir coleta completa de dados, uma visita de acompanhamento foi realizada 12 semanas após a última dose. Foram recrutados nesse estudo 595 pacientes sendo que apenas 117 pacientes (20%) completaram os 7 anos de acompanhamento. Os 478 pacientes saíram do estudo gradualmente por diferentes razões (45% devido a eventos adversos; 35% por decisão do paciente; 21% por piora do quadro clínico; 13% por decisão clínica, 4% por não preencher os critérios do protocolo; 4% por perda de acompanhamento e 8% por outras razões). Aproximadamente 71% dos pacientes foram expostos ao certolizumabe pegol por período superior a 12 meses, com média de 41 doses recebidas.

As características da população recrutada no estudo estão de acordo com o que é observado na prática clínica, sendo que a média de idade foi de 38,1 ($\pm 11,9$) anos, com média de tempo de duração de doença de 5 anos. Já haviam recebido infliximabe previamente, 20%



dos pacientes recrutados, 29% fizeram uso concomitante de corticosteroide e 35% de imunossupressores.

As taxas de descontinuação em cada ano foram de 29,2% (174/595, ano 1), 19,2% (81/421, ano 2), 28,2% (96/340, ano 3), 19,3% (47/244, ano 4), 15,2% (30/197, ano 5), 16,2% (27/167, ano 6) e 16,4% (23/140, ano 7). Os eventos adversos responderam por 44,6% (213/478) das causas de descontinuação do estudo. Na Tabela 11 abaixo, segue resumo dos principais resultados de segurança e os eventos adversos reportados. A Tabela 12 relata as principais infecções que acometeram os pacientes durante o período de seguimento.

TABELA 11: Eventos adversos em pacientes com DC no período de 7 anos de acompanhamento em uso de certolizumabe pegol

Evento adverso	População global (n=595)
Qualquer evento adverso	525 (88,2%)
Evento adverso grave	240 (40,3%)
Eventos relacionados ao Certolizumabe Pegol*	252 (42,4%)
Morte relacionado a EA	4 (0,7%)
Perda de seguimento por EA	204 (34,3%)
Eventos adversos graves mais relatados	
Exacerbação da DC	67 (11,3%)
Obstrução do intestino delgado	13 (13%)
Obstrução intestinal (inespecífico)	10 (1,7%)
Infecções graves em pacientes em uso concomitante com corticosteroides	58/366 (15,8%)
Infecções graves em pacientes que não fizeram uso concomitante com corticosteroides	21/229 (9,2%)
Infecções graves em pacientes com DC moderada a grave (baseline)	52/367 (14,2%)
Malignidades	20 (3,4%)

* EA com uma possível, provável ou definitiva relação com o tratamento avaliado.



TABELA 12: Frequência e incidência de infecção no período de 7 anos de exposição ao certolizumabe pegol

Infecção	População global (n=595)	Incidência por 100 pacientes-ano (IC95%)
Nasofaringite	91 (15,3%)	5,5 (4,4 – 6,7)
ITU*	85 (14,3%)	5,0 (4,0 – 6,2)
Influenza	72 (12,1%)	4,1 (3,2 – 5,2)
Herpes zoster	16 (2,7%)	0,9 (0,5 – 1,4)
Infecção fúngica	13 (2,2%)	0,7 (0,4 – 1,22)
Tuberculose disseminada	3 (0,5%)	0,2 (0,0 – 0,5)
Tuberculose pulmonar	3 (0,5%)	0,2 (0,0 – 0,5)
Abscesso abdominal	8 (1,3%)	0,4 (0,2 – 0,8)
Gastroenterite	6 (1,0%)	0,3 (0,1 – 0,7)
Abscesso perianal	9 (1,5%)	0,5 (0,2 – 0,9)

*Infecção do trato urinário

Nasofaringite foi a infecção mais comumente relatada (15,3%) e as infecções foram mais prevalentes no grupo de pacientes que fizeram uso concomitante com corticosteroides (15,8%) comparado ao grupo que não fizeram uso (9,2%).

Infecções oportunistas foram observadas em 114 pacientes e a incidência de novos casos de infecção grave foi de 4,37 casos/100 pacientes-ano. Dos pacientes que apresentaram tuberculose, 5 são provenientes da África do Sul e 1 da Dinamarca. Uma paciente com tuberculose disseminada (47 anos, recebeu 33 doses de certolizumabe pegol) faleceu e a morte foi relacionada definitivamente com o uso do medicamento. As demais mortes (3) foram consideradas improvavelmente relacionadas ao uso do medicamento. Os autores do estudo demonstraram também que a taxa de eventos adversos ao longo dos 7 anos de acompanhamento permaneceram estáveis.

Com o intuito de comparar os desfechos de segurança dos medicamentos anti-TNF adalimumabe e infliximabe, ambos já incorporados no SUS, a Secretaria executiva da CONITEC julgou relevante reproduzir os resultados de segurança no presente relatório, a fim de comparar com os resultados do certolizumabe pegol.

O estudo de Panaccione *et. al* (19) é um estudo clínico prospectivo aberto que acompanhou por 4 anos os pacientes com DC moderada a grave recrutados do ensaio clínico CHARM e do estudo de extensão ADHERE. Esse estudo avaliou os efeitos em termos de eficácia e segurança do anti-TNF adalimumabe. Dos pacientes recrutados, 50% já fizeram uso prévio de outro agente anti-TNF. Para a análise dos desfechos de segurança, foram considerados todos



os pacientes que foram expostos ao adalimumabe, incluindo aqueles que não responderam à terapia de indução (854 pacientes ou 1.669,7 pacientes-ano). Descontinuaram o tratamento com adalimumabe, 188 pacientes, sendo que 60 foram por aparecimento de evento adverso (32%). A categoria de evento adverso mais comum foi infecção. Abscesso abdominal e anal foram os eventos adversos graves mais relatados, com taxa de incidência de 0,7 e 1,0 eventos/paciente-ano, respectivamente. A Tabela 13 abaixo reporta os principais resultados de segurança do adalimumabe.

TABELA 13: Eventos adversos em pacientes com DC no período de 4 anos de acompanhamento em uso de adalimumabe

Infecção	N=854 Pacientes-ano=1.669,7 (Incidência por 100 pacientes-ano)
Qualquer evento adverso	9736 (583,1)
Evento adverso grave	730 (43,7)
Eventos relacionados ao adalimumabe	1933 (115,8)
Qualquer infecção	1966 (117,7)
Infecção séria*	102 (6,1)
Tuberculose	3 (0,2)
Malignidade	26 (1,6)
Infecções oportunistas	22 (1,3)
Mortes	2 (0,1)
Disfunções hepáticas	53 (3,2)

* Infecção séria desde a 60ª semana do estudo ADHERE inclui abscesso abdominal, abscesso anal, abscesso de membro, gastroenterite, pielonefrite, sepse, abscesso intestinal, bronquite, pneumonia, infecção do trato respiratório, sinusite, infecção do trato urinário e etc.

Lonkvist *et. al* (20) realizou estudo observacional com período de seguimento de 5 anos, que avaliou o infliximabe para DC. Foram incluídos 103 pacientes, sendo que 92 pacientes responderam ao tratamento. Dentre eles, 29 pacientes (32%) apresentaram efeitos adversos, sendo reação à infusão, a mais comum. Doze pacientes apresentaram eventos graves e o tratamento foi interrompido. Não houve relato de linfoma, tuberculose ou doença desmielinizante.

A despeito do elevado percentual de descontinuação do tratamento decorrente de eventos adversos com o uso do certolizumabe pegol, as taxas de eventos adversos e eventos adversos graves permaneceram relativamente constantes ao longo do estudo. As taxas de



eventos graves (incluindo infecções oportunistas) e doenças malignas foram baixas no período de 7 anos de tratamento e em consonância com os resultados encontrados nos estudos de curto prazo e com outros estudos em longo prazo (adalimumabe, taxa de infecção grave - 6,1 eventos/100 pacientes-ano e doenças malignas - 1,6 eventos/100 pacientes-ano).

5.2 Avaliação Econômica

Na avaliação econômica, o demandante comparou o certolizumabe pegol com o adalimumabe e o infliximabe.

Ainda segundo o demandante, os resultados do estudo foram apresentados na forma de custo-minimização simplificada e outra, na forma elaborada utilizando-se modelo de Markov. Entretanto, o demandante, ao apresentar os resultados do estudo de custo-minimização com modelo de Markov, na verdade, apresentou uma avaliação de custo-efetividade, uma vez que foram consideradas na análise, valores probabilidade em desfechos diferenciados para cada intervenção. Deste modo, essa análise foi desconsiderada neste relatório. Ressalta-se ainda que, na análise econômica, assumiu-se equivalência entre os tratamentos avaliados, considerando-se a não significância e elevada imprecisão dos resultados. Entretanto, o certolizumabe pegol demonstrou ser menos efetivo que os demais nos rankings de eficácia.

As características do estudo elaborado pelo demandante estão apresentadas no Quadro 6.

QUADRO 6: Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-minimização	Adequado.
2. Tecnologia/intervenção	Certolizumabe pegol 200mg	Adequado.
3. Comparador	Adalimumabe 40mg Infliximabe 10mg/ml	Adequado.
4. População-alvo	Pacientes com DC moderada a grave	Adequado.
5. Desfecho	Indução e manutenção de remissão Indução e manutenção de resposta	Adequado.
6. Horizonte temporal	1 ano	Adequado. O estudo descreveu o custo de tratamento do primeiro ano e dos anos



		subsequentes, considerando que a posologia de tratamento é diferente no primeiro ano de uso.
7. Taxa de desconto	Não foi aplicada	Adequado.
8. Perspectiva	Sistema único de Saúde (SUS)	Adequado.
9. Modelo	Determinístico	Adequado.
10. Tipos de custos	Custos diretos	Adequado.
11. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	Certolizumabe pegol: 15 doses no 1º ano e 13 doses nos anos seguintes (400mg) Adalimumabe: 31 doses no 1º ano e 26 doses nos anos seguintes (40mg) Infliximabe 100mg (10mg/ml – 10 ml: 8 doses no 1º ano (32 ampolas) e 6 doses nos anos seguintes (24 doses)	Adequado. Para o cálculo de dose do Infliximabe, considerou-se 65 kg o peso médio do indivíduo com DC.
12. Busca por evidência	Métodos de busca sistemática em bases de dados consolidadas.	Adequado.
13. Origem dos dados econômicos	Sítio de Transparência Pública, Controladoria Geral da União.	Adequado.
14. Origem dos dados de efetividade	Estudo de meta-análise com comparação indireta	Adequado.
15. Resultado	Economia de R\$ 8.241,74 a R\$ 16.279,48	Adequado.
16. Análise de sensibilidade	Não foi apresentada para a análise de custo-minimização considerada neste relatório	Inadequado. Elaborado pelo Departamento de Gestão e Incorporação de tecnologias em Saúde (DGITS/DCTIE/MS)
17. Resultado das análises de sensibilidade	Mantido o certolizumabe pegol como uma opção econômica.	NA

A avaliação comparou o custo por paciente em uso de certolizumabe pegol com adalimumabe e infliximabe para cada ano de tratamento. Somente o custo direto de aquisição dos agentes anti-TNF foi considerado na análise. Não foram contabilizados, na análise de custo-minimização simplificada, outros custos diretos como, por exemplo, exames, cirurgias, hospitalização e consultas referentes ao acompanhamento dos pacientes em uso de agentes anti-TNF. Também não foram incluídos, os custos indiretos e custos não médicos. Ademais, o



demandante também não considerou os custos de eventos adversos, baseado no resultado da RS de Nikfar et. al (11), que não encontrou diferença estatística na ocorrência de eventos adversos do certolizumabe pegol comparado ao placebo.

Análise de custo-minimização

Os dados de custos utilizados na análise elaborada pelo demandante foram baseados nas últimas compras realizadas pelo Ministério da Saúde, no momento da realização do estudo. Entretanto, o DGITS/SCTIE/MS atualizou as informações referente aos custos do certolizumabe pegol, considerando que o Ministério da saúde realizou novas compras.

A Tabela 14 apresenta uma síntese do número de aplicações necessárias para cada ano de tratamento e a Tabela 15 apresenta os custos com cada medicamento no primeiro ano e nos anos seguintes.

TABELA 14: Número de aplicações necessárias por paciente para cada ano de tratamento.

Medicamento	Apresentação	1º ano	Anos seguintes
Certolizumabe pegol	200mg	30 doses	26 doses
Adalimumabe	40mg	31 doses	26 doses
Infliximabe	100mg*	32 doses	24 doses

* Para o infliximabe, foi adotado cenário conservador em que não há fracionamento de dose. Deste modo, para dose final de 325mg (peso médio 65 kg), considerou-se a utilização de 4 frascos de 100mg.

TABELA 15: Custos do tratamento por paciente para cada ano de tratamento.

Medicamento	Preço unitário de aquisição pelo Ministério da saúde	Custos no 1º ano de tratamento	Custos nos anos seguintes
Certolizumabe pegol	R\$ 459,10	R\$ 13.773,00	R\$ 11.936,60
Adalimumabe	R\$ 776,09	R\$ 24.058,79	R\$ 20.178,34
Infliximabe	R\$ 939,14	R\$ 30.052,48	R\$ 22.539,36

TABELA 16. Diferença do custo anual do tratamento entre certolizumabe pegol e os outros agentes anti-TNF disponibilizados pelo SUS.

Medicamento	1º ano	% de diferença versus certolizumabe pegol	Anos seguintes	% de diferença versus certolizumabe pegol
Certolizumabe pegol	R\$ 13.773,00	-	R\$ 11.936,60	-
Adalimumabe	+ R\$ 10.285,79	+ 74,68%	+ R\$ 8.241,74	+ 69,1%
Infliximabe	+ R\$ 16.279,48	+ 118,20%	+ R\$ 10.602,76	+ 88,8%



Os resultados demonstraram então que, o certolizumabe pegol é 42,8% e 54,2% menos custoso que o adalimumabe e o infliximabe respectivamente no primeiro ano de tratamento e 40,8% e 47% menos custoso que o adalimumabe e o infliximabe respectivamente nos demais anos de tratamento.

O estudo de custo-minimização no cenário solicitado pelo demandante é simples, pois assume o certolizumabe pegol como equivalente aos biológicos já aprovados pelo SUS para tratamento da DC. Deste modo, considerando a não superioridade entre os comparadores e, apesar do demandante desconsiderar os custos das tecnologias que serão utilizadas conjuntamente, como exames, consultas médicas, acompanhamento, medicamentos associados e etc., assumir que estes custos são os mesmos para os três medicamentos analisados foi considerado pertinente. Ademais, a perspectiva foi do SUS, utilizando-se de preços comercializados no mundo real, inclusive do certolizumabe pegol que já é adquirido pelo SUS para o tratamento de artrite reumatoide. Entretanto, ao realizar estudo de custo-minimização utilizando-se o modelo de Markov, fere-se o pressuposto de similaridade em eficácia e segurança entre as tecnologias avaliadas.

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade apresentada pelo demandante foi baseada no modelo de markov utilizado. Como esta análise foi desconsiderada neste relatório, o DGITS/SCTIE/MS realizou a análise de sensibilidade do estudo de custo-minimização apresentado acima.

Foi realizada análise de sensibilidade determinística univariada na estimativa do parâmetro de custos variando de 50% a 120% (sugerido pelo demandante) do valor praticado e no parâmetro de dosagem, pressupondo-se que há fracionamento de dose para o medicamento infliximabe. Deste modo, ao se assumir que o paciente portador de DC pesa, em média, 65 quilos e a dose recomendada é de 5mg/kg, tem-se a dose de 3,25 frascos por aplicação.

TABELA 17. Custo no 1º ano de tratamento entre certolizumabe pegol e os outros agentes anti-TNF disponibilizados pelo SUS – análise de sensibilidade.

Medicamento	Preço no SUS	Limite inferior (50%)	Limite Superior (120%)
Certolizumabe pegol 200mg	R\$ 13.773,00	R\$ 6.886,50	R\$ 16.527,60
Adalimumabe 40mg	R\$ 24.058,79	R\$ 12.029,55	R\$ 28.870,61
Infliximabe 100mg	R\$ 30.052,48	R\$ 15.026,56	R\$ 36.063,04



TABELA 18. Número de aplicações necessárias por paciente para cada ano de tratamento – análise de sensibilidade.

Medicamento	Apresentação	1º ano	Anos seguintes
Certolizumabe pegol	200mg	30 doses	26 doses
Adalimumabe	40mg	31 doses	26 doses
Infliximabe	100mg*	26 doses	19,5 doses

* Para o infliximabe, foi adotado cenário em que há fracionamento de dose. Deste modo, para dose final de 325mg (peso médio 65 kg), considerou-se a utilização de 3,25 frascos de 100mg.

TABELA 19. Custo anual do tratamento entre certolizumabe pegol e os outros agentes anti-TNF disponibilizados pelo SUS – análise de sensibilidade.

Medicamento	Preço unitário de aquisição pelo Ministério da saúde	Custos no 1º ano de tratamento	Custos nos anos seguintes
Certolizumabe pegol	R\$ 459,10	R\$ 13.773,00	R\$ 11.936,60
Adalimumabe	R\$ 776,09	R\$ 24.058,79	R\$ 20.178,34
Infliximabe	R\$ 939,14	R\$ 24.417,64	R\$ 18.313,23

Os resultados da análise de sensibilidade demonstram que o certolizumabe pegol ainda continua sendo a alternativa mais barata frente aos demais agentes anti-TNF. No cenário do primeiro ano de tratamento, o adalimumabe teria que reduzir em aproximadamente 50% do custo para se tornar uma alternativa mais vantajosa. A Tabela 19 demonstra ainda que, mesmo em um cenário de fracionamento de dose do infliximabe, o certolizumabe pegol ainda continua sendo a alternativa mais viável.

5.3 Análise de Impacto Orçamentário

Para estimar o impacto orçamentário da incorporação do certolizumabe pegol para o tratamento de pacientes com DC moderada a grave resistentes aos medicamentos sintéticos, a empresa construiu um modelo dinâmico que considerou além do certolizumabe pegol, o adalimumabe e o infliximabe.

Para estimar a população elegível ao tratamento, foi utilizado o método da demanda aferida em que foram considerados os dados da população de indivíduos com DC atendidos no SUS que receberam infliximabe ou adalimumabe. O filtro foi baseado nos códigos K500 (doença de Crohn do intestino delgado); K501 (doença de Crohn do intestino grosso) e K508 (Outra forma de doença de Crohn) da Classificação Internacional de Doenças (CID 10). A taxa de entrada de novos pacientes foi calculada baseada no histórico de pacientes novos, a partir do ano de 2011 e chegou-se ao percentual de 31% ao ano. Ainda, para compor o modelo,



foram consideradas a taxa de 5% ao ano de troca dos agentes anti-TNF e de 19% a taxa de saída de pacientes do modelo (que deixaram de usar agente anti-TNF).

Com base nos pressupostos assumidos, o demandante chegou à projeção de 19.953 pacientes que usarão agentes anti-TNF em 2021 (Tabela 20).

TABELA 20. Projeção de número de pacientes ativos por ano.

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Novos pacientes	2.796	3.138	3.523	3.954	4.437	4.980	5.590
Troca de medicamentos	445	499	560	629	706	792	889
Pacientes em tratamento	6.740	7.565	8.491	9.530	10.696	12.005	13.474
Saída de pacientes	1.708	1.917	2.152	2.415	2.710	3.042	3.414
Total	9.981	11.203	12.574	14.112	15.839	17.778	19.953

Para o cálculo do *market-share*, considerou-se que o certolizumabe pegol ocuparia, de forma gradual e evolutiva, uma fração de até 20% do mercado de pacientes novos ou em troca de medicamentos em 2021, assumindo-se que o adalimumabe e o infliximabe perdem participação de maneira igualitária. Foram considerados somente os custos de aquisição dos medicamentos, semelhantemente à análise de custo-minimização.

A Tabela 21 apresenta os resultados de impacto orçamentário no cenário de incorporação e de não incorporação.

TABELA 21. Estimativa de impacto orçamentário (milhões de reais)

	2017	2018	2019	2020	2021
Cenário pós-incorporação	R\$ 292,5	R\$ 325,3	R\$ 360,6	R\$ 397,4	R\$ 437,9
Cenário atual	R\$ 293,6	R\$ 329,5	R\$ 369,9	R\$ 415,1	R\$ 465,9
Diferença (Pós-incorporação – atual)	R\$ -1,1	R\$ -4,2	R\$ -9,2	R\$ -17,8	R\$ -28,0

No cenário de incorporação do certolizumabe pegol, estima-se que haverá economia de aproximadamente 60,3 milhões de reais nos próximos cinco anos.

Análise de sensibilidade do impacto orçamentário

Foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística considerando as incertezas envolvidas nos dados populacionais, bem como as relacionadas aos custos do tratamento que impactam nos resultados finais do impacto orçamentário.



TABELA 22. Variáveis consideradas na análise de sensibilidade

Variável	Média	Desvio padrão	Tipo de distribuição
Peso do paciente	65	14	Gama
Peak share do certolizumabe pegol	20%	15%	Beta
Taxa de saída	19%	6%	Beta
Taxa de troca	5%	2%	Beta
Taxa de entrada	31%	9%	Beta

Medicamento/custos	Média	Lim inf	Lim sup	Tipo de distribuição
Certolizumabe pegol 200mg	R\$ 459,10	R\$ 229,55	R\$ 550,92	Gama
Adalimumabe 40mg	R\$ 776,09	R\$ 388,05	R\$ 931,31	Gama
Infliximabe 100mg	R\$ 939,14	R\$ 469,57	R\$ 1126,97	Gama

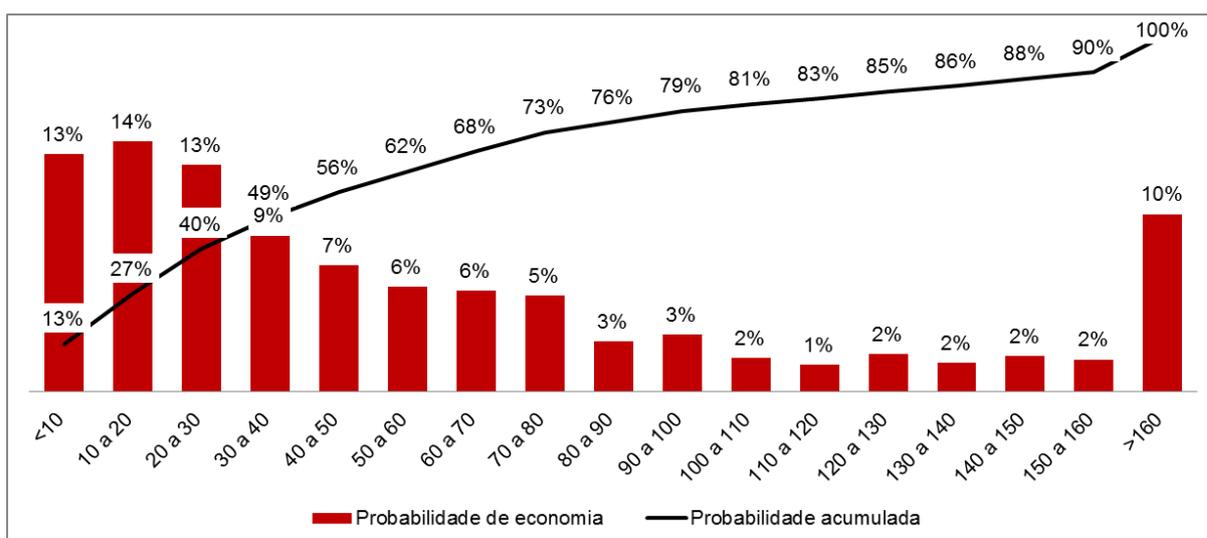


FIGURA 2. PROBABILIDADES DE ECONOMIA PARA O MINISTÉRIO DA SAÚDE (FAIXAS DE VALORES EM MILHÕES DE REAIS)

O resultado da análise de sensibilidade demonstrou que em todas as simulações realizadas, o cenário de incorporação do certolizumabe pegol trará economia de recursos nos próximos 5 anos. Há probabilidade de 51% de que os recursos economizados sejam superiores a 30 milhões de reais.



5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Não foram encontradas avaliações sobre o certolizumabe pegol para tratamento da doença de Crohn nas agências NICE (Inglaterra), CADTH (Canadá), SMC (Escócia) e Austrália.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do certolizumabe pegol para tratamento da doença de Crohn é baseada em revisões sistemáticas e metanálises de comparação indireta de ensaios clínicos randomizados.

Neste sentido, os resultados apresentados pelos estudos de comparação indireta não demonstram que o certolizumabe pegol seja superior ao infliximabe e ao adalimumabe. Assumiu-se equivalência entre os tratamentos, dada a elevada imprecisão dos resultados e não significância estatística nas metanálises realizadas. Quanto ao quesito de segurança, as novas evidências apresentadas sugerem que os resultados são equiparáveis em diversos eventos avaliados como o risco de desenvolver doenças malignas e infecções oportunistas.

Em relação à avaliação econômica, foi realizado um estudo de custo-minimização, considerando-se apenas os custos de aquisição dos medicamentos anti-TNF, assumindo-se que os custos com exames, consultas e administração dos medicamentos são os mesmos. Nesse cenário, o certolizumabe pegol se mostrou a opção menos custosa de tratamento. Sabe-se que o infliximabe é um medicamento de administração intravenosa e, ao considerar os custos relacionados à administração, pode haver potencial incremento dos gastos, se comparado ao adalimumabe e ao certolizumabe pegol, que são de administração subcutânea.

Os modelos de impacto orçamentário apresentados estimam que, 5 anos após de incorporação, pode haver uma redução de gastos de aproximadamente 60,3 milhões de reais, dependendo da taxa de difusão do certolizumabe pegol no SUS.



7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC, presentes na 49ª reunião ordinária, realizada nos dias 5 e 6 de outubro de 2016, decidiram preliminarmente recomendar a incorporação do certolizumabe pegol para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave, com resposta inadequada ou contraindicação ao tratamento convencional.

A Comissão recomendou, porém, que o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da doença de Crohn do Ministério da Saúde seja atualizado, adequando-se todos os agentes biológicos em uma única etapa do tratamento posterior à falha aos medicamentos sintéticos.

A matéria foi disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável.

8. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 32/2016 foi realizada entre os dias 15/10/2016 e 03/11/2016. Foram recebidas 04 contribuições no formulário técnico-científico e 27 contribuições no formulário de experiência ou opinião.

9.1 Contribuições técnico-científicas

Todas as 04 contribuições técnico-científicas foram concordantes com a recomendação preliminar da Conitec. Entretanto, ao realizar a análise de teor, observou-se que não houve contribuição ou alteração da recomendação ou do conteúdo deste relatório, portanto, foram consideradas contribuições sobre experiência ou opinião.

Em relação ao preço proposto para incorporação, que foi readequado nas análises de impacto orçamentário para o valor de R\$ 459,10, o demandante se mostrou de acordo com o preço considerado.

9.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

De acordo com a análise inicial, quase todas as 31 contribuições se declararam concordantes da recomendação preliminar da Conitec (Figura 03).

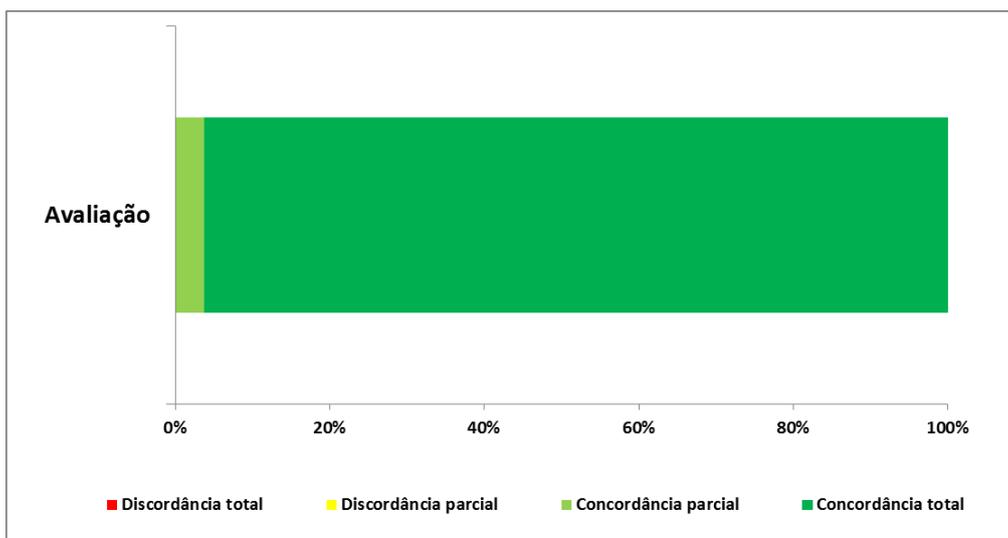


FIGURA 3. CONTRIBUIÇÕES EM RELAÇÃO À A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Na análise do teor, das 31 contribuições recebidas, 1 foram de experiência pessoal, 9 de experiência profissional e 21 foram contribuições de opinião. Observou-se que 74,1% das contribuições são provenientes de pacientes que nunca tiveram experiência com o medicamento, mas que gostariam de uma nova alternativa de tratamento para ampliar as chances de controle da doença, além de nova opção frente a outros medicamentos que provocaram eventos adversos.

Todas as contribuições evidenciaram como pontos positivos da incorporação do certolizumabe pegol, sua eficácia, menor custo, segurança de uso durante a gestação e mais uma opção de tratamento para o doente.

9. DELIBERAÇÃO FINAL

No dia 10 (dez) do mês de novembro de 2016, reuniu-se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC e os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do certolizumabe pegol para o tratamento de pacientes adultos com Doença de Crohn Moderada a Grave. Os membros também recomendaram a adequação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn do Ministério da Saúde para alinhar os agentes biológicos em uma única etapa do tratamento posterior à falha aos medicamentos sintéticos.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 221/2016.



10. DECISÃO

PORTARIA Nº 1, DE 4 DE JANEIRO DE 2017

Torna pública a decisão de incorporar o certolizumabe pegol para o tratamento da doença de Crohn moderada a grave, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

Art. 1º Fica incorporado o certolizumabe pegol para o tratamento da doença de Crohn moderada a grave, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



11. REFERÊNCIAS

1. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. Record nº. 114217, Crohn's disease in adults; [updated 2016 Jun 20, citado 7 de julho de 2016]. Disponível em:
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=114217&site=dynamed-live&scope=site>.
2. Ministério da Saúde - Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) - Doença de Crohn. Portaria SAS/MS nº 966, de 02 de outubro de 2014.
3. Farrell RJ, Peppercorn, MA. Overview of the medical management of mild to moderate Crohn disease in adults. [updated 2015 Mar 17, citado 12 de julho de 2016]. In: UpToDate [Internet]. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-medical-management-of-mild-to-moderate-crohn-disease-in-adults?source=search_result&search=doen%C3%A7a+de+crohn&selectedTitle=1~150
4. Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2009;46(1):20-5
5. MICROMEDEX SOLUTIONS® [Internet]. Truven Health Analytics Inc. 2016. Certolizumab Pegol; [updated 2016 May 24, citado 18 de julho de 2016]. Disponível em: http://www.micromedexsolutions.com.ez1.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/CS/952841/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/DD4C14/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=929020&contentSetId=100&title=Certolizumab+Pegol&servicesTitle=Certolizumab+Pegol#
6. AstraZeneca do Brasil Ltda. Bula Cimzia® (certolizumabe pegol) para profissionais. São Paulo; 2016. p. 19
7. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 286–92.
8. Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Murad MH, Loftus EV, Jr. Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naive patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(12):1621-35.



9. Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(12):1349-62.
10. Shao LM, Chen MY, Cai JT. Meta-analysis: the efficacy and safety of certolizumab pegol in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(6):605-14.
11. Nikfar S, Ehteshami-Afshar S, Abdollahi M. Is Certolizumab Pegol Safe and Effective in the Treatment of Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease? A Meta-analysis of Controlled Clinical Trials. *Iran Red Crescent Med J.* 2013;15(8):668-75.
12. Sandborn WJ, Lee SD, Randall C, Gutierrez A, Schwartz DA, Ambarkhane S, et al. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in the treatment of Crohn's disease: 7-year results from the PRECISE 3 study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(8):903-16.
13. Hebuterne X, Lemann M, Bouhnik Y, Dewit O, Dupas JL, Mross M, et al. Endoscopic improvement of mucosal lesions in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease following treatment with certolizumab pegol. *Gut.* 2013;62(2):201-8.
14. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 4ª edição ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
15. Williams CJ, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor-alpha therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(5):447-58.
16. Brasil. Certolizumabe para o tratamento da doença de Crohn. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS –CONITEC nº 05. Junho de 2012. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/CertolizumabePegol-Crohn-final.pdf>
17. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007;357(3):228-38.
18. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007;357(3):239-50.
19. Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, D'Haens G, Zhou Q, Pollack PF, et al. Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(10):1236-47.



20. Lonnkvist MH, Befrits R, Lundberg JO, Lundahl J, Fagerberg UL, Hjortswang H, et al. Infliximab in clinical routine: experience with Crohn's disease and biomarkers of inflammation over 5 years. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21(10):1168-76.