

Golimumabe para o tratamento da
artrite psoriásica

Nº 209
Abril/2016



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	2
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	4
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	6
3.	A TECNOLOGIA	9
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE.....	13
4.1.	EVIDÊNCIA CLÍNICA	13
4.2.	AValiação ECONÔMICA.....	25
4.3.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	28
5.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	40
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	40
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	41
8.	CONSULTA PÚBLICA	41
9.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	43
10.	DECISÃO	44
11.	REFERÊNCIAS.....	45



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Golimumabe (SIMPONI®)

Indicação: Artrite psoriásica

Demandante: Janssen-Cilag

Contexto: A artrite psoriásica (APs) é uma doença crônica que envolve tanto artrite da coluna vertebral como as articulações periféricas. Em 80% dos casos, a psoríase cutânea antecede o desenvolvimento do acometimento articular da APs. Segundo estudo realizado nos EUA, 0,25% da população pode ser afetada pela APs. O tratamento recomendado é baseado no controle do quadro inflamatório articular com anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) e com o uso dos anti-TNF (adalimumabe, infliximabe e etanercepte). Atualmente, o golimumabe, que é também agente anti-TNF com uso na AP aprovado pela ANVISA não está disponível no SUS para essa indicação.

Pergunta: O uso de golimumabe é eficaz e seguro em pacientes adultos com artrite psoriásica ativa e progressiva que apresentaram resposta inadequada a DMARDs ou AINEs?

Evidências científicas: A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do golimumabe para artrite psoriásica é baseada em um único ensaio clínico, porém com um seguimento de segurança por até 5 anos (nível de evidência 1b e grau de recomendação A). Neste sentido, os resultados apresentados pelo estudo GO-REVEAL sugerem que o golimumabe é eficaz e seguro para o tratamento da artrite psoriásica.

Avaliação econômica: A avaliação econômica traz um estudo de custo-minimização e de impacto orçamentário baseado na premissa de não inferioridade comparativamente a outros agentes anti-TNF's. Tal premissa é apoiada em estudos de metanálise com comparações indiretas. Demonstra-se que o uso do golimumabe como alternativa ao tratamento da APs é econômica (*cost-saving*), caso não haja indicação de uso de aumento da dose de 50mg para 100mg.

Experiência Internacional: CADTH, NICE e a agência da Austrália recomendam o uso do golimumabe no tratamento da APs.

Recomendação da Conitec: Os membros da CONITEC apreciaram a proposta, a matéria será disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável.



Consulta Pública: Foram recebidas um total de 11 contribuições contendo conteúdos a favor da recomendação do medicamento no SUS. Foram ressaltados temas como: o medicamento ser eficaz para o tratamento da artrite reumatoide; a importância de ser disponibilizada mais uma alternativa terapêutica no SUS e a facilidade de uso do medicamento dada a sua posologia e forma de uso. O demandante enviou esclarecimentos sobre “escape precoce”, estimativa do crescimento populacional e impacto orçamentário. Além disso, a empresa reiterou que somente a dose de 50 mg de golimumabe, administrado na forma de injeção subcutânea uma vez ao mês, está aprovada pela ANVISA para utilização no Brasil para o tratamento da AP.

Deliberação Final: Recomendar por unanimidade a incorporação do golimumabe para o tratamento da artrite psoriásica. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 179/2016.

Decisão: Incorporação do golimumabe para o tratamento da artrite psoriásica, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, dada pela Portaria SCTIE/MS nº 14, de 11 de abril de 2016, publicada no Diário Oficial da União nº 69 de 12 de abril de 2016, pág. 28.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A artrite psoriásica (APs) é uma doença crônica que envolve tanto artrite da coluna vertebral como das articulações periféricas. Em 80% dos casos, a psoríase cutânea antecede o acometimento articular da APs (1). A psoríase cutânea é uma doença que pode acometer de 2 a 3% da população e se caracteriza pela presença de placas eritemato-escamosas de bordas bem definidas, que variam em número e tamanho, presentes particularmente nas superfícies extensoras de membros e do couro cabeludo (2).

A APs já foi considerada um subtipo de artrite reumatóide (AR), mas algumas características centrais da AR não estão presentes na APs, como o fator reumatóide que é usualmente negativo e a ocorrência das lesões ungueais (3). Em 1964, a APs foi reconhecida com uma entidade clínica distinta da AR pelo *American College of Rheumatology* e, atualmente, está classificada dentro do grupo das Espondiloartrites, juntamente com a espondilite anquilosante, artrite reativa, artrite enteropática e espondiloartrite indiferenciada (4).

O quadro clínico da APs é extremamente variável, pois, além das inflamações nas articulações periféricas ou axial (coluna vertebral), a doença pode provocar entesites (inflamação nos locais onde os tendões ou ligamentos se inserem no osso), tenossinovites (inflamação da membrana que recobre o tendão)(5) e dactilites (inflamação das articulações dos dedos e nas estruturas ao redor das articulações, que estão presentes em 40 a 50% dos casos)(6). Sintomas característicos da APs, são as lesões ungueais que pode estar presente em quase 90% dos casos (4).

A evolução e natureza heterogênea da doença têm levado ao desenvolvimento de inúmeras classificações. A mais classicamente utilizada é a de Moll e Wright(7), a qual subdivide a APs em cinco formas clínicas (8):

- oligoartrite assimétrica (acometimento de até quatro articulações; em torno de 70% dos casos);
- poliartrite simétrica (acometimento de até cinco articulações; 20% dos casos);
- artrite distal (acometimento das articulações interfalangeanas distais, geralmente associada a lesões ungueais; 5-10% dos casos);



- artrite mutilante (atinge as pequenas articulações das mãos e dos pés, evoluindo para deformidades importantes, com encurtamento dos dedos; 5% dos casos) e
- espondilite (comprometimento axial; 5-40%).

Além de poder afetar progressivamente as articulações e levar à incapacidade em alguns casos, a APs está associada ao aumento do risco de doenças cardiovasculares, diabetes do tipo 2, hiperlipidemia, hipertensão arterial e aumento da mortalidade. Também foi demonstrado que pacientes com APs exibem sinais de aterosclerose devido ao aumento da espessura da camada íntima média da carótida. Além dos pacientes apresentarem se acima do peso ideal e com níveis elevados de colesterol VLDL e HDL (9,10), a prevalência de fatores de risco cardiovasculares ainda foi significativamente maior nos pacientes com APs do que na população em geral, incluindo diabetes (odds ratio [OR]= 9,27, intervalo de confiança 95%: 2,09–41,09) e hipertensão (OR 3,37, IC 95%: 1,68–6,72) que impactam em aumento no risco de mortalidade por causas cardiovasculares (11).

A avaliação diagnóstica depende, em parte, da apresentação clínica inicial que pode levantar a suspeita para determinados diagnósticos alternativos, como artrite reumatoide, artrite reativa, artrite de doença inflamatória do intestino, espondilite anquilosante, gota e osteoartrite. No intuito de padronizar os critérios diagnósticos, principalmente para o desenvolvimento de estudos, os critérios de classificação mais aceitos são o CASPAR de 2006 (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*), os quais tiveram a contribuição do Grupo de Pesquisa e Avaliação da Psoríase e da Artrite Psoriásica (GRAPPA). Mesmo sendo desenvolvidos para fins de classificação da APs, também tem potencial de aplicação em triagem na prática clínica. Tem sensibilidade de 91.4% e especificidade de 98.7%. Utilizando os critérios dessa classificação, são considerados como portadores de APs os pacientes que apresentam artrite associada à soma de três ou mais pontos nos seguintes critérios (8):

- psoríase atual (2 pontos);
- história prévia de psoríase (1 ponto);
- história familiar de psoríase (1 ponto);
- distrofia ungueal (1 ponto);
- fator reumatoide (FR) negativo (1 ponto);
- dactilite (1 ponto);



- lesões radiológicas típicas em mãos e pés (1 ponto).

A APs afeta aproximadamente 0,25% (IC95%: 0,18 a 0,31%) de toda a população dos Estados Unidos (EUA)(12) e entre 9 a 30% dos pacientes com psoríase (13). Em números absolutos, a incidência é de aproximadamente 6 por 100.000 indivíduos por ano e a prevalência é de aproximadamente 1 a 2 por 1000 indivíduos na população geral (1,6,14–17). Em um estudo realizado em 28 centros universitários do Brasil, foi evidenciado que a APs é a segunda espondiloartropatia com maior frequência, com prevalência de 13,7% em relação às outras espondiloartrites. Foi observada também uma maior predominância em pacientes do sexo masculino (59% *versus* 41%)(18). No estudo observacional APPISOT, foram observados 877 pacientes com psoríase em placas no Brasil e, destes, 17,1% foram diagnosticados também com APs (19).

2.2. Tratamento recomendado

Segundo o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT)(20), o tratamento da APs tem como finalidade atenuar os sintomas, diminuir a progressão da doença e manter a qualidade de vida dos pacientes. Diversos medicamentos já estão disponíveis no SUS. Como os corticosteroides intrarticulares que são utilizados em pacientes com mono e oligoartrite persistente, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) que são amplamente empregados para aliviar os sintomas em todas as formas de APs, mas não interferem na prevenção de lesões articulares e nem na progressão da doença. E no caso do uso de AINEs ser insuficiente para o controle dos sintomas da artrite periférica, é preconizado o uso de medicamentos modificadores da doença reumática (MMCD), preferencialmente, metotrexato (MTX) e sulfassalazina. Quando a resposta ao uso de um ou da combinação de dois DMARDs é insatisfatória, o uso dos antagonistas de fator de necrose tumoral (anti-TNF) está indicado e três deles já estão disponíveis no SUS para o tratamento da APs. O uso do DMARD tem evidência científica apenas para artrite periférica. Nas demais formas da APs - entesite, dactilite e artrite axial - o tratamento oral se inicia com AINE, e no caso de resposta inadequada segue direto para o uso dos anti-TNF. Ver fluxograma do PCDT do ministério da Saúde, na Figura 1.

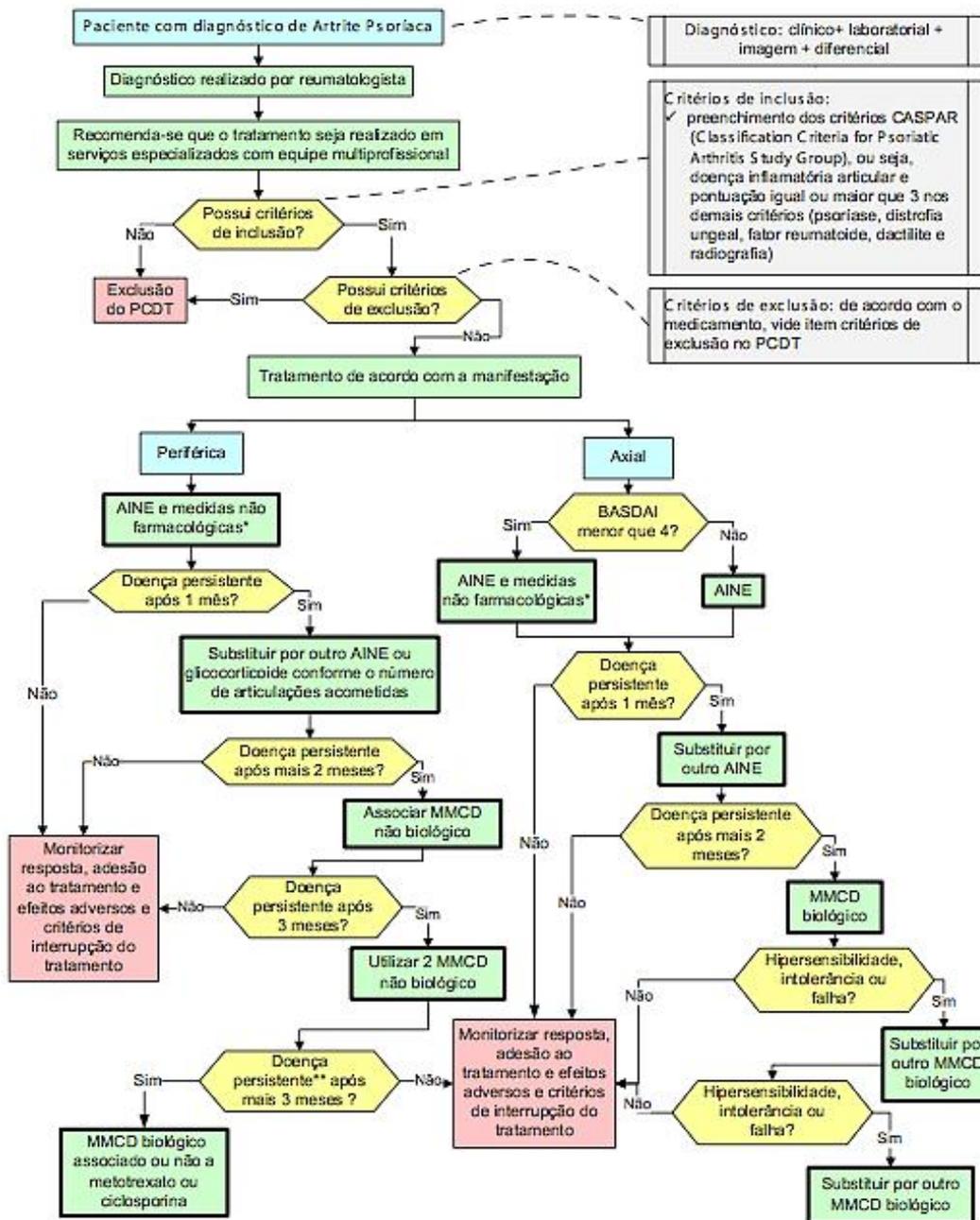


FIGURA 1. FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO DA ARTRITE PSORIASICA PRECONIZADO PELO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE(20).

Atualmente, os anti-TNF disponíveis no SUS para APs são o infliximabe, adalimumabe e etanercepte, sendo que não há preferência de uso entre eles e o PCDT recomenda até 2 trocas de anti-TNF após falha no primeiro MMCD. No entanto, estudo de Saad e colaboradores sobre adesão de pacientes com APs ao tratamento com anti-TNF α (etanercepte, infliximabe e adalimumabe) mostraram que após um ano de acompanhamento, 9,5% descontinuaram o



tratamento devido a ineficácia, 10,0% devido a evento adverso e 5,0% por outros motivos. Apesar da disponibilidade dos diversos agentes anti-TNF para o tratamento de AR, APs e espondilite anquilosante, nem todos os pacientes alcançam uma resposta satisfatória ao tratamento com a terapia inicial. Assim, surge a necessidade de mais uma alternativa terapêutica para esses pacientes.

O golimumabe já foi avaliado anteriormente pela Conitec na indicação para artrite psoriásica. Naquele contexto, descrito no Relatório de Recomendação nº 43/2013, a recomendação da Conitec foi não favorável à sua incorporação por, dentre outros pontos, não terem sido apresentadas nenhuma evidência de comparação direta ou indireta que demonstrasse que o golimumabe teria eficácia similar aos anti-TNF disponíveis no SUS - adalimumabe, etanercepte e infliximabe - para esta condição clínica.



3. A TECNOLOGIA

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

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Golimumabe

Nome comercial: Simponi[®]

Fabricante: Janssen-Cilag Farmacêutica

Indicação aprovada na Anvisa: Simponi[®], aprovado pela ANVISA/MS sob o número de registro 1.1236.3405, possui indicação na artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante. Na artrite psoriásica, é indicado isoladamente ou em combinação com MTX, para o tratamento de artrite psoriásica ativa em pacientes adultos, quando a resposta à terapia prévia com DMARD foi inadequada.

Indicação proposta pelo demandante: Golimumabe, isoladamente ou em combinação com MTX, para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos quando a resposta à terapia prévia com DMARD foi inadequada.

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

Patente: vigente.

Preço proposto para incorporação: A caneta aplicadora de Simponi[®] 50mg é atualmente disponibilizada pelo SUS para o tratamento da Artrite Reumatóide. O preço proposto para o tratamento da artrite psoriásica no SUS é o mesmo atualmente negociado como Ministério da Saúde.



QUADRO 1. PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 0%)**
Golimumabe 50 mg, solução injetável em seringa preenchida de 0,5 mL acoplada em caneta aplicadora	R\$ 1.331,90	R\$ 2.121,02

*Preço apresentado pelo demandante. **PMVG 0% = Preço Fábrica (PF) com Coeficiente de Adequação de Preço (CAP) e isenção de ICMS, de acordo com a lista de preços da CMED de agosto de 2015.

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

Eventos adversos da classe medicamentosa: risco de infecção, risco de câncer (principalmente de pele e linfoma), infecção por hepatite B, problemas no sistema nervoso, reações alérgicas, psoríase, reações autoimunes, problemas sanguíneos, problemas cardíacos. Os eventos adversos mais comuns podem ser vistos na



Tabela 1, abaixo.



TABELA 1. EVENTOS ADVERSOS AO GOLIMUMABE (BULA DO SIMPONI®)

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



Raro:	Síndrome semelhante ao lúpus
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Comum:	Pirexia, reação no local da aplicação (eritema no local da aplicação, urticária, induração, dor, hematoma, prurido, irritação, parestesia)

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



4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do golimumabe (Simponi®) para o tratamento da artrite psoriásica ativa em adultos, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 2.

TABELA 2. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes adultos com artrite psoriásica com resposta inadequada a DMARDs e/ou AINEs
Intervenção (tecnologia)	Golimumabe
Comparação	Sem restrição de comparadores
Desfechos (Outcomes)	Sintomas, funcionalidade, efeitos adversos
Tipo de estudo	Metanálises, Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR), Estudos Observacionais

Pergunta: O uso de golimumabe é eficaz e seguro em pacientes adultos com artrite psoriásica ativa e progressiva que apresentaram resposta inadequada a DMARDs e/ou AINEs?

4.1. Evidência Clínica

Após busca na literatura, restringindo a seleção à estrutura PICO apresentada acima, o demandante selecionou 10 citações, como demonstrado no fluxograma da Figura 2. No entanto, 6 estudos são publicações com os resultados de diversos desfechos diferentes coletados em seguimento de médio e longo prazo de um único ensaio clínico.

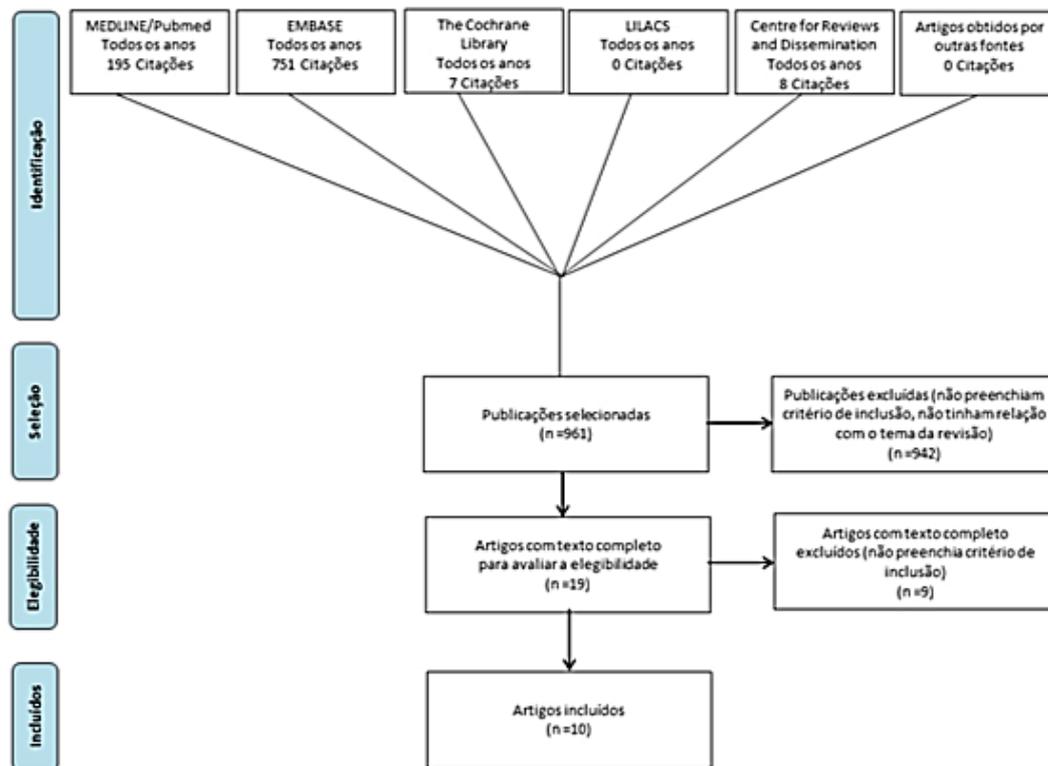


FIGURA 2. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE ESTUDOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA REALIZADO PELO DEMANDANTE

Estudo GO-REVEAL: Kavanaugh e col., 2009

Kavanaugh e colaboradores publicaram um estudo que avaliou a eficácia e a segurança de golimumabe em 24 semanas no estudo multicêntrico de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo da artrite psoriásica GO-REVEAL (*Golimumab – A Randomized Evaluation of Safety and Efficacy in Subjects with Psoriatic Arthritis Using a Human Anti-TNF Monoclonal Antibody*).

Nesse estudo, 405 pacientes foram randomizados para receber aplicações subcutânea de placebo, golimumabe 50 mg ou golimumabe 100 mg nas semanas 0, 4, 8, 12, 16 e 20. A randomização foi estratificada pelo uso de MTX na linha de base (sim/não). Na semana 16, pacientes com melhora <10% a partir da linha de base em ambas as contagens de articulações edemaciadas e dolorosas entraram em fase de “*escape precoce*”, ou seja, foram submetidos ao escalonamento para golimumabe 50 mg (se estivessem no grupo placebo) ou para golimumabe 100 mg (se estivessem no grupo de golimumabe 50 mg). Pacientes no grupo de



golimumabe 100 mg não recebiam escalonamento de dose, mesmo que não atingissem melhora > 10%.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes que alcançaram os critérios de melhora de 20% do Colégio Americano de Reumatologia (resposta ACR20) na semana 14. Uma resposta ACR20 foi definida como $\geq 20\%$ de melhora na contagem de articulações edemaciadas (de 66 articulações), na contagem de articulações doloridas (de 68 articulações) e em pelo menos 3 das 5 avaliações a seguir: avaliação de dor pelo paciente, avaliação global da atividade da doença pelo paciente, avaliação global da atividade da doença pelo médico, avaliação da função física pelo paciente por meio do Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ, do inglês *Health Assessment Questionnaire*) e o nível de PCR. Respostas ACR50 e ACR70 foram definidas da mesma forma, com $\geq 50\%$ e $\geq 70\%$ de melhora, respectivamente. Avaliadores independentes em cada centro de estudo realizaram avaliações de entesite e dactilite.

A extensão e a gravidade da psoríase foram avaliadas com o PASI (escala 0–72) entre os pacientes nos quais havia envolvimento pela psoríase de pelo menos 3% da área de superfície corpórea (BSA) na linha de base. Independentemente da porcentagem de BSA afetada na linha de base, uma lesão-alvo de pele psoriásica identificada prospectivamente foi avaliada por eritema, endurecimento da placa e escalonamento (escala 0–4 para cada).

O Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal (*Nail Psoriasis Severity Index* - NAPSI) foi usado para avaliar a gravidade de uma unha-alvo, representando a pior psoríase ungueal na linha de base. A psoríase da unha também foi avaliada por meio da avaliação global da doença ungueal psoriásica pelo médico, sendo que 1 = ausente e 5 = muito grave.

Foram utilizados o Critério de Resposta da Artrite Psoriásica (*Psoriatic Arthritis Response Criteria* - PsARC) e o escore de atividade da doença (DAS28, do inglês *Disease Activity Score* em 28 articulações) por meio do nível de PCR (DAS28-PCR); dactilite, entesite e rigidez matinal também foram avaliados. A presença e a gravidade de dactilite foram marcadas em uma escala de 0–3, onde 0 = nenhuma dactilite e 3 = dactilite grave, em cada dedo das mãos e pés. Entesite foi avaliada por meio do Escore de Entesite de Espondilite Anquilosante de Maastricht (*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score* - MASES) modificado para AP (MASES-AP) para incluir a fáscia plantar, com escores de 0–15. Função física e QVRS foram medidas nas semanas 14 e 24 por meio do índice de incapacidade do HAQ e o *Short Form 36 Health Survey* (SF-36), respectivamente.



Os autores publicaram o estudo GO-REVEAL em 2009 e nos anos posteriores, 2012, 2013 e 2014, foram publicados os dados do seguimento do mesmo ensaio clínico GO-REVEAL com 52, 104 e 256 semanas e acompanhamento em diversos desfechos (22–26).

Os resultados dos estudos segundo os desfechos estão resumidos na **Tabela 3**, abaixo, sendo:

- Os resultados da semana 14 e 24 foram publicados no estudo inicial GO-REVEAL(22),
- Os resultados da semana 52 foram publicados em um novo artigo em 2012(23)
- Os resultados da semana 104 foram publicados em 2012 em outro artigo(24) e
- Os resultados apresentados da semana 256 foram publicados em 2014 em um novo artigo(26).

Tabela 3. Resultados do seguimento de 14 semanas a 256 semanas do estudo go-reveal.

Desfechos	Estudos	14 semanas	24 semanas	52 semanas	104 semanas	256 semanas
		Kavanaugh e col., 2009(22)	Kavanaugh e col., 2009(22)	Kavanaugh e col., 2012(23)	Kavanaugh e col., 2012(24)	Kavanaugh et col., 2014(26)
ACR20*	Placebo	9	12	65,5	62,8	62,8
	GOLIMUMABE	51	30,13	67,1	67,1	65,8
ACR50*	Placebo	12	3	38,9	46	43,4
	GOLIMUMABE	52	31,5	48,6	46,6	47,9
ACR70*	Placebo	1	1	19,5	31	32,7
	GOLIMUMABE	12,3	16,5	35,6	28,8	30,8
HAQ*	Placebo	0,04	-0,01	0,37	0,36	0,3
	GOLIMUMABE	0,31	0,33	0,41	0,43	0,4
SF-36 PCS*	Placebo	0,63	0,67	8,25	8,76	8,1
	GOLIMUMABE	6,53	7,42	9,87	8,7	8,8
SF-36 MCS*	Placebo	0,4	-0,6	3,69	2,99	3,3
	GOLIMUMABE	2,79	3,37	3,95	4,71	4,2
PASI50*	Placebo	10	8	NP	72,2	79,7
	GOLIMUMABE	59	76	NP	84,4	78,9
PASI75*	Placebo	2,5	1	48,1	55,7	60,8
	GOLIMUMABE	40	56	62,4	63,3	61,5
PASI90*	Placebo	0	0	NP	55,7	39,2
	GOLIMUMABE	21	32	NP	41,3	42,2
DAS28_ECR*	Placebo	-0,18	-0,12	-1,67	NP	-1,9
	GOLIMUMABE	-1,38	-1,43	-2,02	NP	-2,2

NP= Dados não publicados



*Diferença estatística com valor de $p < 0,05$, na comparação entre o grupo placebo e o grupo Golimumabe 50mg

O estudo GO-Reveal (22) é um ensaio clínico com qualidade 3 na escala de JADAD, pois apesar da randomização e do cegamento, não há muitos detalhes sobre o processo e há significativa perda de seguimento -. Os autores justificaram essa perdas e fizeram uma análise por intenção de tratamento (ITT), deixando os resultados conservadores. No entanto, o desenho do estudo permitia que a partir da semana 16 os indivíduos no grupo placebo (45%) que não obtivesse melhora acima de 10% da linha de base recebessem o golimumabe 50 mg, e o grupo que recebia 50mg (25%) , que não responderam, passasse a receber a dose de 100mg.

Entre o seguimento de 24 a 52 semanas(23) todos os pacientes estavam recebendo 50 ou 100 mg de golimumabe, e houve perda de 11% da amostra, mas os pacientes ainda estavam cegos quanto ao que estavam recebendo. A partir da semana 52 o estudo passou a ser “open label”, semana 104(24) e semana 256(26). Desta forma, os dados analisados a partir da semana 16 por ITT estão contaminados pela migração (cross-over) de pacientes entre os grupos e não há mais grupo placebo “puro” Além disso, há um viés de seleção de resultados, pois os artigos publicados no seguimento não estão explícitos e padronizados para análise completa do seguimento e tiveram que ser extraídos dos gráficos.

A população estudada é de pacientes com a doença artrite psoriásica ativa, mas nem todos os pacientes tinham sido submetidos ao uso de DMARD's sintéticos. Desta forma, alguns pacientes receberam o golimumabe sem terem sido submetidos a outros tratamento prévios. Os autores analisara o efeito do MTX, e não encontraram efeito adicional. A randomização foi descrita ter sido realizada por um centro independente e o uso da aplicação subcutânea placebo tentou manter o cegamento dos pacientes quanto à alocação dos pacientes até a semana 52. Todavia, não há descrição do processo de randomização e nem como o cegamento foi controlado.

Estudo Thorlund, 2012.

O estudo Thorlund é uma metanálise com comparação indireta de quatro anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe). A revisão utilizou uma estratégia de busca exaustiva contemplando estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas e



avaliações das tecnologias da saúde (ATS) publicados com uso de anti-TNF para o tratamento da APs. Foram utilizados modelos de efeito randômico para a comparação indireta. As medidas de desfechos foram: risco relativo (RR) comparativo com IC 95% para PsARC (avaliação realizada para verificar a resposta do tratamento na doença psoriásica), diferença média (DM) estimada com IC 95% para HAQ (Health Assessment Questionnaire, avaliação realizada para verificar o estado funcional do paciente) (PsARC respondedores e não respondedores) e o PASI

Para o PsARC, foi agrupada a taxa de resposta no grupo placebo em todos os ensaios e empregada uma simulação para produzir a taxa de resposta esperada com cada um dos tratamentos por meio das estimativas indiretas de RR e estimativas de erro padrão associado (log).

Para o HAQ e o PASI, foram agrupadas as respostas médias da linha de base do grupo controle entre os ensaios e utilizada uma simulação para produzir a resposta média esperada com cada um dos tratamentos por meio das estimativas indiretas de DM e estimativas de erro padrão associado. A análise primária foi dos resultados observados no último “*time point*” (antes do escalonamento de dose ou *crossover* permitido).

Ademais, uma análise de sensibilidade foi realizada, quando possível, uma vez que os “*time points*” não eram consistentes em todos os ensaios. Para PsARC, foi realizada uma análise de sensibilidade mediante desfechos em “curto prazo” (ou seja, 12–16 semanas) e, separadamente, resultados em “longo prazo” (ou seja, 24 semanas), quando disponível. Essas análises não foram realizadas para os resultados HAQ e PASI, uma vez que só havia dados em um “*time point*”.

Nessa metanálise foram selecionados 19 estudos, representando 7 ECR. Dois desses ECR utilizaram adalimumabe, 2 usaram etanercepte, 2 usaram infliximabe e um utilizou golimumabe. O estudo incluído que utilizou golimumabe foi descrito anteriormente em detalhes (GO-REVEAL). Para todos os tratamentos e resultados (exceto para o HAQ de não respondedores para adalimumabe), houve diferença estatisticamente significativa em favor do tratamento. Os resultados podem ser vistos na Figura 3.

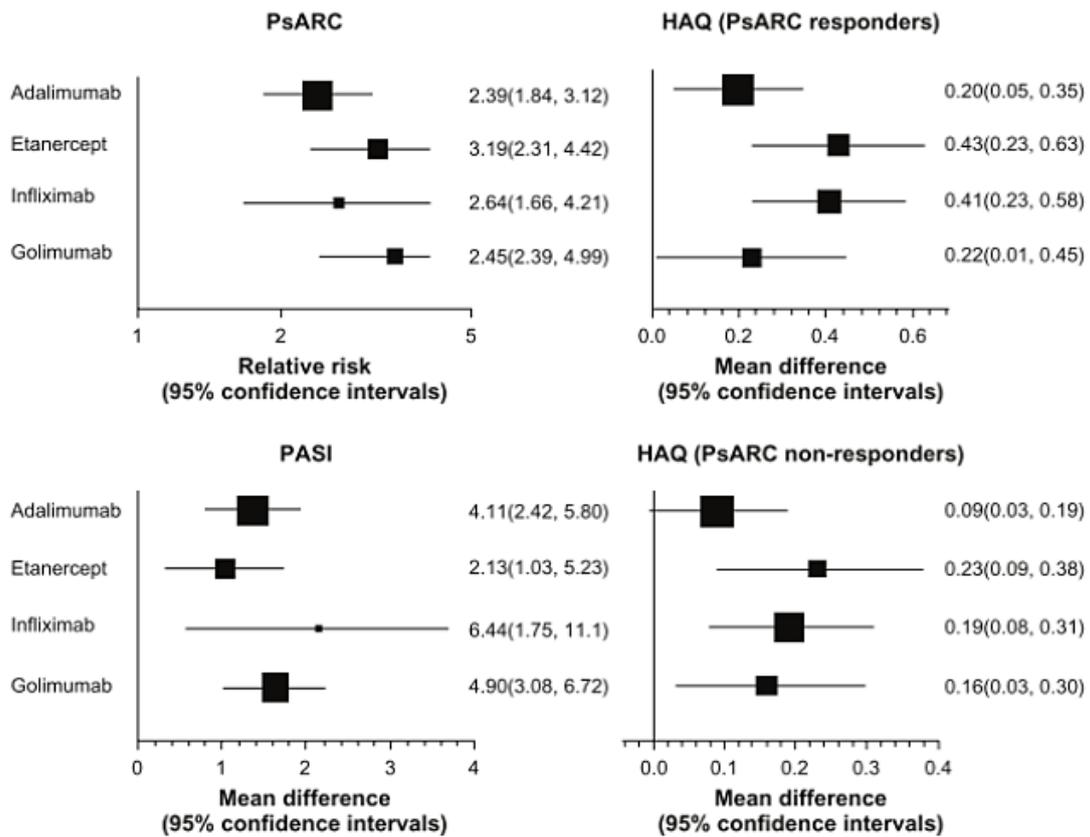


FIGURA 3. GRÁFICOS DO TIPO FLORESTA DE ESTIMATIVAS DIRETAS PARA COMPARAÇÕES ANTI-TNFS *VERSUS* PLACEBO.

A Tabela 4 apresenta estimativas indiretas entre tratamentos anti-TNFs. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os quatro tratamentos para qualquer um dos resultados.

**TABELA 4. ESTIMATIVAS INDIRETAS DOS MEDICAMENTOS ANTI-TNFS.**

Comparação	PsARC RR (IC 95%)	HAQ		PASI
		DM (IC 95%)		DM (IC 95%)
		Respondedores	Não respondedores	
ADA versus ETN	0,75 (0,49; 1,24)	-0,23 (-0,51; 0,05)	-0,15 (-0,33; 0,03)	0,98 (-1,72; 3,68)
ADA versus INF	0,91 (0,53; 1,32)	-0,21 (-0,48; 0,06)	-0,11 (-0,27; 0,05)	-2,33 (-7,30; 2,64)
ADA versus GOL	0,69 (0,44; 1,26)	-0,03 (-0,33; 0,27)	-0,08 (-0,25; 0,09)	-0,79 (-3,27; 1,69)
ETN versus INF	1,21 (0,69; 1,34)	0,02 (-0,26; 0,30)	0,04 (-0,15; 0,23)	-3,31 (-8,44; 1,82)
ETN versus GOL	0,92 (0,57; 1,28)	0,20 (-0,10; 0,50)	0,07 (-0,13; 0,26)	-1,77 (-4,55; 1,01)
INF versus GOL	0,76 (0,42; 1,35)	0,18 (-0,11; 0,47)	0,03 (-0,15; 0,21)	1,54 (-3,48; 6,56)

Abreviações: ADA= Adalimumabe; ETN= Etanercepte; GOL= Golimumabe; HAQ= Questionário de Avaliação de Saúde; INF= Infliximabe; PASI= Índice de Área e Gravidade de Psoríase; PsARC= Critério de Resposta da Artrite Psoriásica; RR= Risco relativo; DM= Diferença média; IC= Intervalo de confiança.

A Tabela 5 apresenta as respostas do grupo controle agrupadas e as respostas do grupo de intervenção por meio do RR indireto e a DM estimada da comparação com o placebo.

TABELA 5. TAXAS DE RESPOSTA ESPERADAS E INTERVALOS DE CONFIANÇA 95% PARA OS TRÊS DESFECHOS CONSIDERADOS COM OS QUATRO MEDICAMENTOS ANTI-TNFS.

Desfecho	Resposta do placebo	Resposta do tratamento anti-TNF			
		ADA	ETN	INF	GOL
Resposta PsARC (proporção)	0,25 (0,21; 0,28)	0,60 (0,50; 0,70)	0,80 (0,70; 0,88)	0,66 (0,48; 0,81)	0,86 (0,76; 0,93)
Respondedores HAQ (resposta média)	0,24 (0,18; 0,31)	0,44 (0,29; 0,51)	0,67 (0,47; 0,87)	0,65 (0,47; 0,83)	0,47 (0,24; 0,69)
Não respondedores HAQ (resposta média)	0,01 (-0,03; 0,04)	0,09 (-0,02; 0,18)	0,24 (0,10; 0,39)	0,19 (0,09; 0,32)	0,17 (0,04; 0,31)
PASI (resposta média)	0,68 (0,31; 1,04)	4,79 (3,10; 6,48)	3,81 (1,71; 5,91)	7,12 (2,43; 11,78)	5,58 (3,76; 7,40)

Abreviações: ADA= Adalimumabe; anti-TNF= Anti-fator de necrose tumoral; IC= Intervalo de confiança; ETN= Etanercepte; GOL= Golimumabe; HAQ= Questionário de Avaliação de Saúde; INF= Infliximabe; DM= Diferença média; PASI= Índice de Área e Gravidade de Psoríase; PsARC= Critério de Resposta da Artrite Psoriásica; RR= Risco relativo.

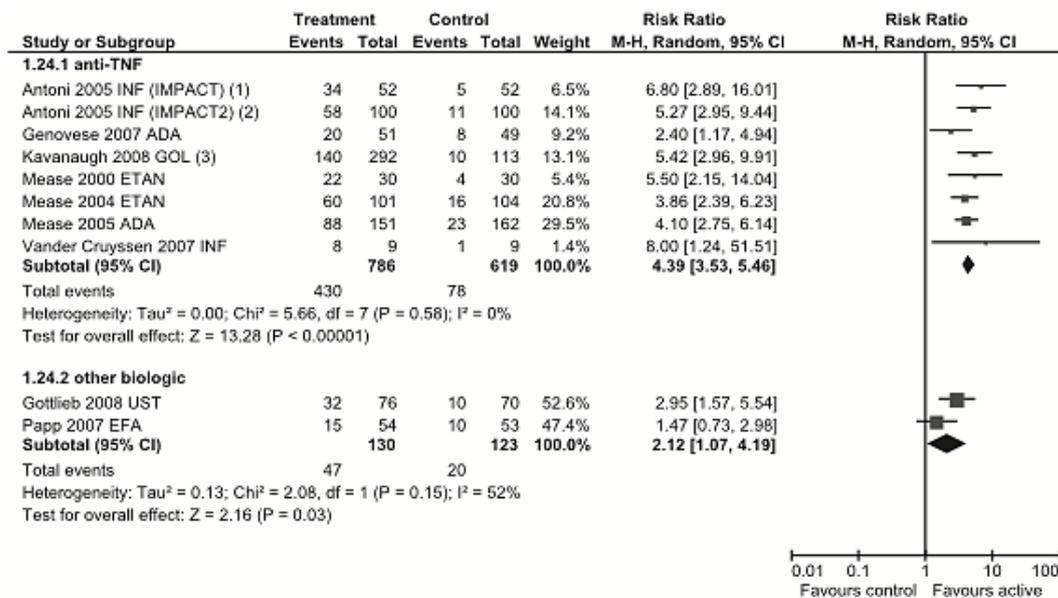
Estudo Ash e col., 2012.

O estudo Ash e col., trata-se de uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de reunir evidências sobre a eficácia e a segurança de diversos medicamentos para as manifestações clínicas da APs. Foram utilizados 11 ECRs para a metanálise de eficácia,



considerando os seguintes medicamentos: adalimumabe, alefacepte, efalizumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe e ustequinumabe. Os resultados de alefacepte e ustequinumabe não foram considerados para esse relatório pois os pacientes incluídos nos respectivos estudos poderiam ter falha também a medicamentos biológicos.

Todos os inibidores de TNF (adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe) mostraram eficácia em 12-16 semanas para resposta PsARC, ACR 20, 50 e 70 e PASI. Melhoras no HAQ foram maiores com adalimumabe e infliximabe do que com placebo em 12 semanas e com adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe em 24 semanas. A progressão radiográfica, medida pelo escore Sharp total modificado ou escore SHS modificado para AP, foi menor para os pacientes tratados com todos os inibidores de TNF estudados em 6 ou 12 meses em comparação com o placebo. Os resultados da metanálise são apresentados nos gráficos a seguir.



- (1) 16 weeks
- (2) 14 weeks
- (3) 14 weeks

GRÁFICO 1. RISCO RELATIVO DA RESPOSTA ACR 20 EM 14-16 SEMANAS COMPARANDO O USO DE UM DMARD BIOLÓGICO *VERSUS* PLACEBO EM PACIENTES COM ARTRITE PSORIÁSICA.

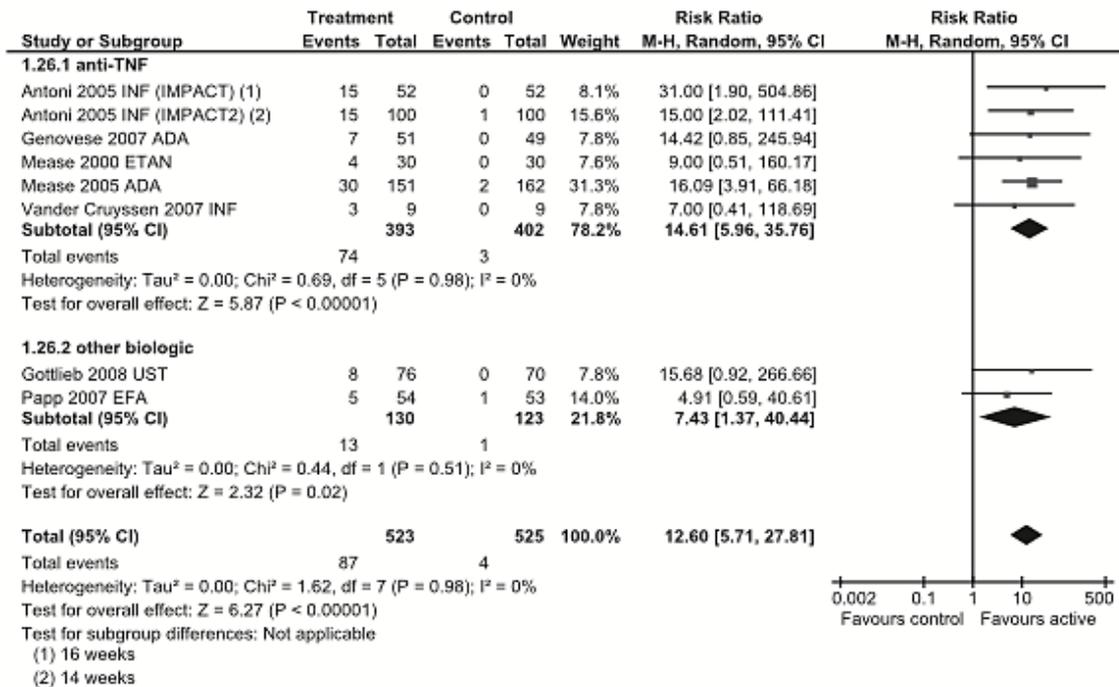


GRÁFICO 2. RISCO RELATIVO DA RESPOSTA ACR 50 EM 14-16 SEMANAS COMPARANDO O USO DE UM DMARD BIOLÓGICO *VERSUS* PLACEBO EM PACIENTES COM ARTRITE PSORIÁSICA.

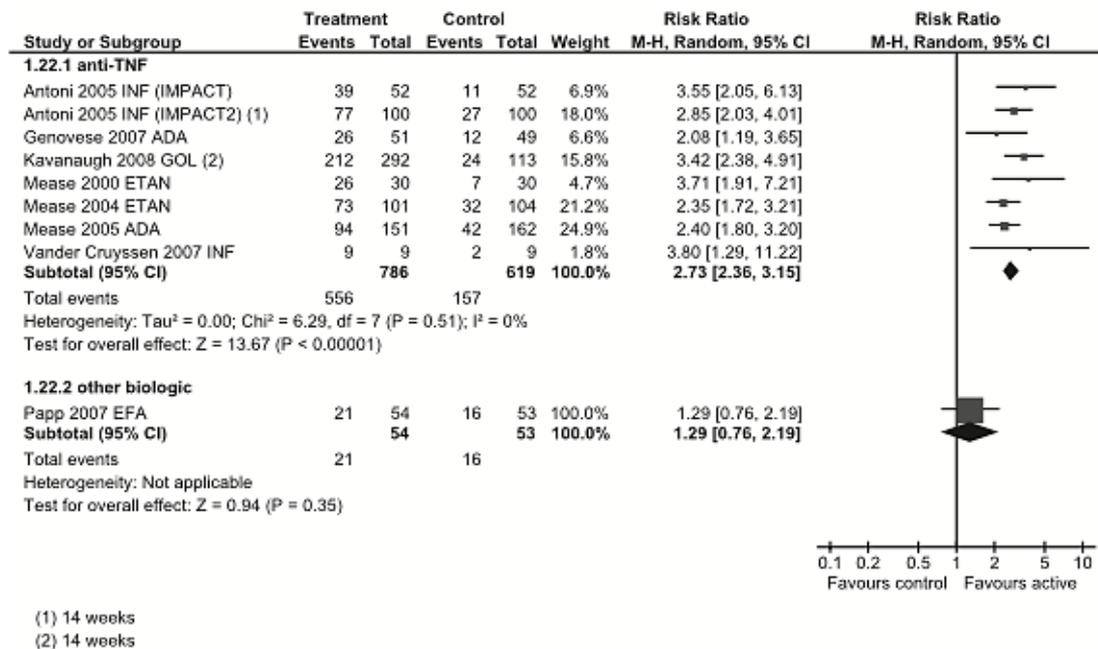


GRÁFICO 3. RISCO RELATIVO PARA RESPOSTA PSARC EM 14 SEMANAS COMPARANDO O USO DE UM DMARD BIOLÓGICO *VERSUS* PLACEBO EM PACIENTES COM ARTRITE PSORIÁSICA.

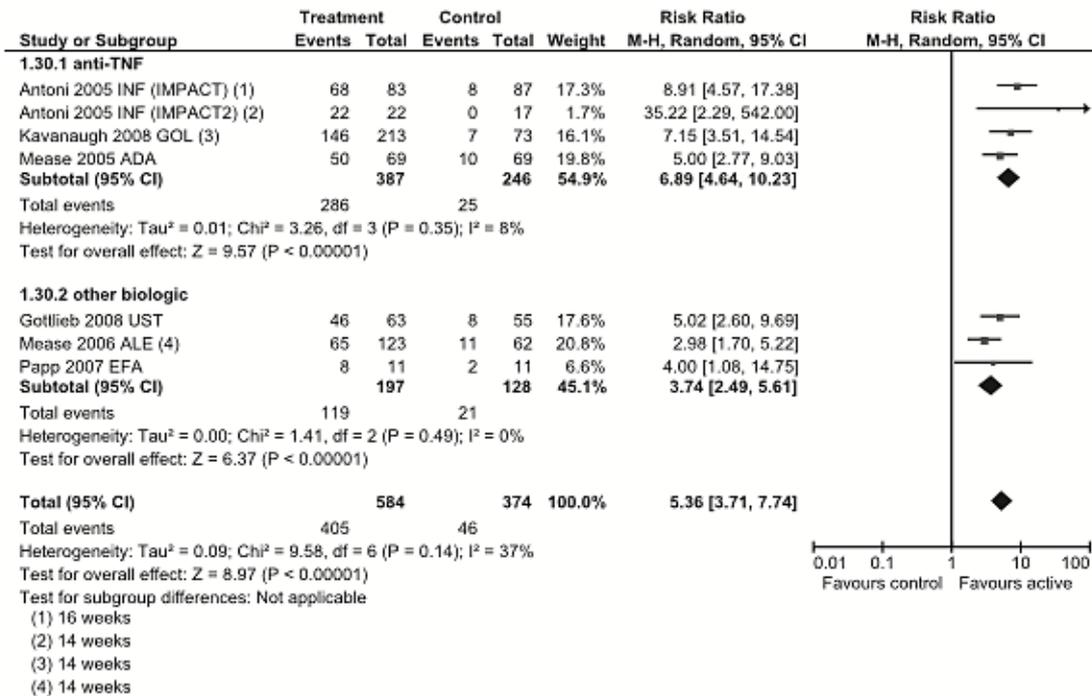


GRÁFICO 4. RISCO RELATIVO PARA RESPOSTA PASI 50 EM 12-16 SEMANAS COMPARANDO O USO DE UM DMARD BIOLÓGICO *VERSUS* PLACEBO EM PACIENTES COM ARTRITE PSORIÁSICA.

Estudo Cawson e col., 2014.

O estudo Cawson e col é uma metanálise bayesiana em rede para estimar a eficácia relativa dos inibidores de TNF- α em termos de PsARC, pontuações do HAQ e PASI. Trinta publicações detalhando 12 ensaios clínicos preencheram os critérios de inclusão e foram selecionados na revisão sistemática. Desses, sete estudos foram incluídos na rede de evidências, sendo dois estudos examinando adalimumabe 40 mg a cada duas semanas (n=204) *versus* placebo (n=211), dois estudos examinando etanercepte 25 mg duas vezes por semana (n=131) *versus* placebo (n=134), um estudo examinando golimumabe 50 mg (n=146) a cada 4 semanas *versus* placebo (n=113) e mais um terceiro braço off label (golimumabe 100 mg a cada 4 semanas: n=146), e dois estudos examinando infliximabe 5 mg/kg (n=152) *versus* placebo (n=152).

Um modelo econômico de Markov previamente desenvolvido foi atualizado com os novos resultados da metanálise e dados atualizados de custo. O modelo foi adaptado para discriminar os pacientes pela taxa de resposta PASI 50%, 75% e 90%. Resultados estão demonstrados no quadro abaixo.



TABELA 6. RESULTADOS DA META-ANÁLISE EM REDE DE EFEITO FIXO.

	Placebo	Adalimumab 40 mg/2 weeks	Infliximab 5 mg/kg/8 weeks	Golimumab 50 kg/4 weeks	Etanercept 2x25 mg/week
PsARC response: Odds ratio versus placebo OR (95% CrI)	NA	4.28 (2.83, 6.57) [†]	9.97 (5.95, 17.08) [†]	10.33 (5.84, 19.04) [†]	7.74 (4.5, 13.67) [†]
Probability (95% CrI) [†]	0.26 (0.22, 0.29)	0.59 (0.48, 0.70)	0.77 (0.66, 0.86)	0.78 (0.66, 0.87)	0.73 (0.60, 0.83)
Comparison with Rodgers 2011 [12]	0.25 (0.18, 0.32)	0.59 (0.44, 0.71)	0.80 (0.67, 0.89)	NA	0.71 (0.57, 0.83)
Change in HAQ conditional on PsARC response					
WMD versus placebo non-responders PsARC responders (95% CrI) [*]	-0.26 (-0.32, -0.21) [†]	-0.49 (-0.58, -0.40) [†]	-0.66 (-0.77, -0.55) [†]	-0.44 (-0.59, -0.29) [†]	-0.64 (-0.77, -0.51) [†]
Comparison with Rodgers 2011 [12]	-0.24 (-0.34, -0.15) [†]	-0.48 (-0.60, -0.35) [†]	-0.66 (-0.79, -0.52) [†]	NA	-0.63 (-0.81, -0.46) [†]
WMD versus placebo non-responders PsARC non-responders (95% CrI) [*]	NA	-0.14 (-0.24, -0.03) [†]	-0.20 (-0.31, -0.08) [†]	-0.06 (-0.18, 0.06)	-0.20 (-0.35, -0.050) [†]
Comparison with Rodgers 2011 [12]	NA	-0.13 (-0.26, -0.00) [†]	-0.19 (-0.33, -0.06) [†]	NA	-0.19 (-0.381, 0.00)
PASI50					
Probability (95% CrI) [†]	0.12 (0.09, 0.16)	0.71 (0.51, 0.86)	0.90 (0.80, 0.96)	0.71 (0.50, 0.87)	0.40 (0.16, 0.73)
Comparison with Rodgers 2011 [12]	0.13 (0.09, 0.18)	0.74 (0.55, 0.88)	0.91 (0.82, 0.97)	NA	0.40 (0.24, 0.59)
PASI75					
Probability (95% CrI) [†]	0.05 (0.03, 0.07)	0.47 (0.27, 0.68)	0.77 (0.59, 0.89)	0.46 (0.26, 0.70)	0.19 (0.06, 0.49)
Comparison with Rodgers 2011 [12]	0.04 (0.03, 0.07)	0.48 (0.28, 0.69)	0.77 (0.59, 0.90)	NA	0.18 (0.09, 0.31)
PASI90					
Probability (95% CrI) [†]	0.02 (0.01, 0.03)	0.24 (0.12, 0.44)	0.54 (0.34, 0.75)	0.23 (0.11, 0.46)	0.08 (0.02, 0.26)
Comparison with Rodgers 2011 [12]	0.02 (0.01, 0.03)	0.26 (0.12, 0.45)	0.56 (0.35, 0.77)	NA	0.07 (0.03, 0.15)

CrI, credible interval (Bayesian probability interval); HAQ, health assessment questionnaire; NMA, network meta-analysis; OR, odds ratio; PsARC, Psoriatic Arthritis Response Criteria; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; WMD, weighted mean differences; NA, not applicable [†]significant result based on 95% CrI. ^{*}Average results were used in the economic model; the probabilistic sensitivity analysis used a beta distribution. ^{*}Average results were used in the economic model; the probabilistic sensitivity analysis used a normal distribution. Results for direct, fixed-effect meta analysis for PASI 70/75/90 are reported in Additional files 6, 7 and 8.

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, foi realizada nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO (Tabela 2), com base nos critérios de inclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados. Não foram encontrados estudo adicional.

Interpretação dos resultados:

Por fim, a avaliação do ensaio clínico GO-REVEAL mostrou que o golimumabe é clinicamente eficaz comparado ao placebo, mas os dados do seguimento de até 5 anos devem ser interpretados com cautela. Ponto a ser discutido é sobre a magnitude dos benefícios, pois ACR20 e diferenças menores que 1 ponto no HAQ, não parecem refletir melhora clínica significativa. No entanto, as medidas de resposta PsARC demonstraram que o golimumabe pode ajudar os pacientes com APs. Além disso, o estudo GO-REVEAL é o único estudo que demonstrou efeito sobre o tecido ungueal. Os efeitos adversos mostrados pelo uso do golimumabe por até 5 anos, são frequentes, mas não parecem diferir dos outros anti-TNF já incorporados pelo SUS. Os estudos de metanálise com e sem comparações indiretas entre os anti-TNF, que envolveram o golimumabe, também foram baseados somente no ensaio clínico GO-REVEAL.



4.2. Avaliação Econômica

A revisão da literatura apresentada demonstrou que não existem estudos clínicos de comparação direta (estudos *head-to-head*) entre golimumabe e os três agentes anti-TNF disponibilizados pelo SUS. Nessas circunstâncias, os estudos de comparação indireta são utilizados para análise de segurança e eficácia dos tratamentos.

Três metanálises apresentadas, Thorlund e col., 2012, Ash e col., 2012 e Cawson e col., 2014, compararam indiretamente a eficácia e a segurança dos quatro agentes anti-TNF entre si no tratamento de AP. As metanálises mostraram que todos os agentes anti-TNFs foram significativamente melhores do que o controle, mas as comparações indiretas não revelaram nenhuma diferença estatisticamente significativa de eficácia entre os agentes anti-TNFs para os desfechos estudados. Em relação à segurança, as metanálises também mostraram que, comparados entre si, não há diferença quanto ao perfil de eventos adversos entre os agentes anti-TNFs. Dessa forma, baseando-se nas evidências disponíveis de que não existem diferenças em termos de eficácia e segurança entre os quatro agentes anti-TNF no tratamento da AP, a avaliação econômica de escolha para o presente estudo foi a análise de custo-minimização.

A avaliação comparou o custo por paciente de golimumabe com adalimumabe, etanercepte e infliximabe para cada ano de tratamento. Somente o custo direto de aquisição dos agentes anti-TNF foi considerado na análise. Não foram contabilizados outros custos diretos como, por exemplo, exames e consultas referentes ao acompanhamento dos pacientes em uso de agentes anti-TNF, visto que, conforme PCDT da APs, a conduta para monitorização dos pacientes é semelhante, independentemente do agente anti-TNF. Ou seja, não foram incluídos na análise os custos indiretos e custos não-médicos como, por exemplo, transporte ou alimentação.

Assumiu-se como premissa o peso médio de um paciente com APs como 70 kg, e foi considerado que 1 ano-calendário corresponde a 48 semanas de tratamento, baseado no esquema de administração recomendado no PCDT da APs para os três agentes anti-TNF atualmente disponibilizados pelo SUS e também na quantidade máxima mensal dispensada para cada um deles, segundo tabela do SUS.

A



Tabela 7 mostra a posologia das medicações sob comparação e a quantidade de aplicações necessárias por ano.



TABELA 7. NÚMERO DE APLICAÇÕES NECESSÁRIAS POR PACIENTE PARA CADA ANO DE TRATAMENTO

Medicamento	Posologia	1º ano	Anos seguintes
Adalimumabe	40 mg, SC, a cada 2 semanas (no máximo duas vezes/mês)	24	24
Etanercepte	50 mg, SC, a cada semana (no máximo quatro vezes/mês)	48	48
Infliximabe	5 mg/kg, IV, nas semanas 0, 2, 6 e, posteriormente, a cada 8 semanas	8	6
Golimumabe	50 mg, SC, uma vez ao mês	12	12

A Tabela 8 mostra o preço unitário dos anti-TNF sob comparação.

TABELA 8. PREÇO UNITÁRIO DE AQUISIÇÃO DOS AGENTES ANTI-TNF PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE.

Medicamento	Preço unitário de aquisição pelo Ministério da Saúde
Adalimumabe 40 mg	R\$ 816,94
Etanercepte 50 mg	R\$ 381,00
Infliximabe 100 mg	R\$ 920,36
Golimumabe 50 mg	R\$ 1.331,90

O resultado da análise de custo-minimização mostra que golimumabe apresenta o menor custo anual do tratamento por paciente em comparação aos três agentes anti-TNF atualmente disponibilizados pelo SUS para o tratamento da APs, tanto no 1º ano de tratamento como nos anos seguintes (Tabela 9).

TABELA 9. DIFERENÇA DO CUSTO ANUAL DO TRATAMENTO ENTRE GOLIMUMABE E OS OUTROS TRÊS AGENTES ANTI-TNF DISPONIBILIZADOS PELO SUS.

Medicamento	1º ano	% de diferença versus golimumabe	Anos seguintes	% de diferença versus golimumabe
Golimumabe	R\$ 15.982,80	-	R\$ 15.982,80	-
Adalimumabe	+ 3.623,76	+ 22,7%	+ 3.623,76	+ 22,7%
Etanercepte	+ 2.305,20	+ 14,4%	+ 2.305,20	+ 14,4%
Infliximabe	+ 13.468,72	+ 84,3%	+ 6.105,84	+ 38,2%

A análise de custo-minimização mostra que o golimumabe traz uma perspectiva de economia de recursos ao SUS se disponibilizado também para APs.



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

QUADRO 2. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-minimização	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	Golimumabe	Adequado
3. Comparador	Adalimumabe, Etanercepte e Infliximabe	Adequado
4. População-alvo	Artrite Psoriásica ativa	Adequado
5. Desfecho	Custo	Adequado
6. Horizonte temporal adequado	Sim	NA
7. Duração de cada ciclo	NA	NA
8. Taxa de desconto	NA	NA
9. Perspectiva	SUS	Adequado
10. Modelo	Custo-minimização	Adequado
11. Tipos de custos	Custos diretos	Adequado
12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	Descrito na Tabela 7	Adequado
13. Busca por evidência	Estudos de comparação indireta (metanálises)	Adequado
14. Origem dos dados econômicos	Portal de compras governamentais	Adequado
15. Origem dos dados de efetividade	NA	NA
16. Razão de custo-efetividade incremental	NA	NA
17. Análise de sensibilidade	Apresentado para 52 semanas	NA
18. Resultado das análises de sensibilidade	NA	NA

NA= Não se Aplica



4.3. Análise de Impacto Orçamentário

A análise de impacto orçamentário referente à incorporação de golimumabe no SUS para o tratamento de pacientes com APs foi desenvolvida com base no modelo dinâmico. Os cenários descritos abaixo foram comparados (Figura 4).

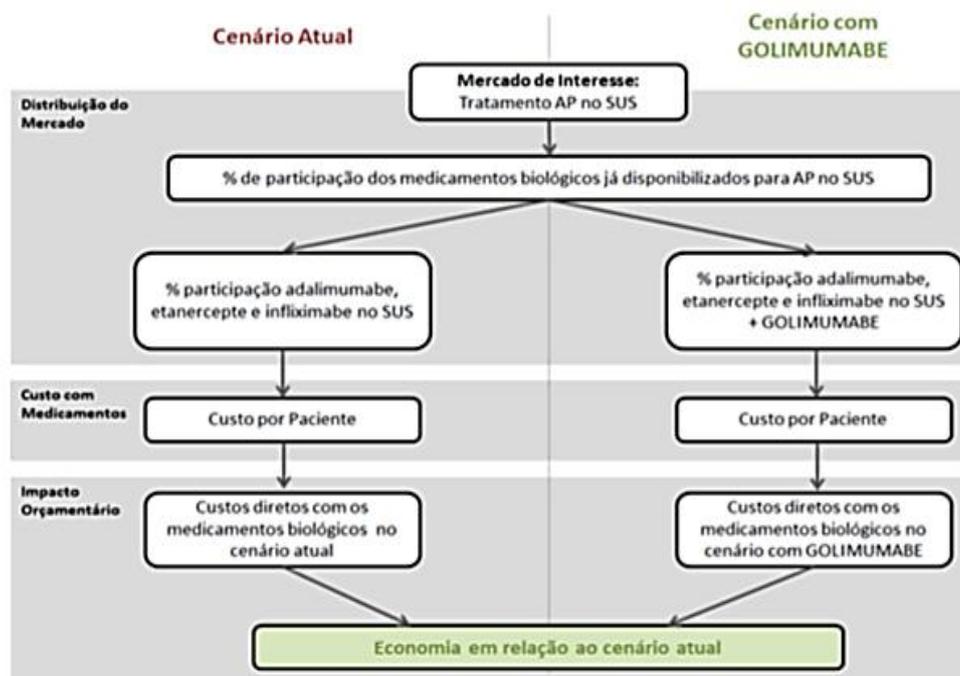


FIGURA 4. CENÁRIOS COMPARADOS NA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.

A fim de estimar o impacto orçamentário decorrente da incorporação de golimumabe no tratamento da APs no SUS, e visando refletir de maneira fidedigna tanto a proposta de incorporação descrita no presente dossiê como também a realidade de utilização dos agentes anti-TNF no tratamento da AP no SUS, conforme preconizado no PCDT da APs (18), dois modelos de incorporação com racionais distintos foram desenvolvidos:

1. Incorporação de golimumabe somente na população de pacientes sem tratamento prévio com agentes anti-TNF (também chamados de 'naïve');
2. Incorporação de golimumabe tanto na população de pacientes sem tratamento prévio com agentes anti-TNF (naïve) quanto na população de pacientes atualmente em tratamento com o 1º agente anti-TNF.



A população de interesse em ambas as análises foi definida pelo método da demanda aferida, conforme recomendação das Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (72), utilizando-se a base de dados oficial do SUS (DATASUS) como referência para estimativa das populações de pacientes sem tratamento prévio com agentes anti-TNF (*naïve*) e de pacientes atualmente em tratamento com agentes anti-TNF no SUS, conforme racionais detalhados adiante.

Cenário 1: Pacientes sem tratamento prévio com agentes anti-TNF (*naïve*)

A AIO analisou a projeção dos gastos decorrentes da incorporação de golimumabe em um horizonte de tempo de 5 (cinco) anos. Não foram contabilizados outros custos diretos como, por exemplo, exames e consultas referentes ao acompanhamento dos pacientes em uso de agentes anti-TNF, visto que, conforme PCDT da AP, a conduta para monitorização dos pacientes é semelhante, independentemente do agente anti-TNF (18). Também não foram incluídos na análise os custos indiretos e custos não-médicos como, por exemplo, transporte ou alimentação. Ainda, seguindo recomendação das Diretrizes metodológicas, não foram considerados ajustes econômicos para inflação e para taxa de descontos no caso-base da AIO.

Foi desenvolvido um modelo de Markov, que acompanhou os pacientes com AP do momento em que iniciavam o tratamento com agente anti-TNF até a descontinuação, e por um período de no máximo 5 anos, considerando a transição dos pacientes pelos diferentes estados de saúde. Foram considerados ciclos de tratamento anuais, ou seja, a cada ano de tratamento foram consideradas a entrada de pacientes *naïve* na análise e a transição dos pacientes entre os estados de saúde.

A Figura 5 representa a estrutura do modelo. Os pacientes iniciam o tratamento com agente anti-TNF no estado “Novos/1a linha de tratamento”. Durante o próximo ciclo de Markov, os pacientes permanecem neste estado ou então transicionam para o estado “Descontinuados”. Pacientes no estado “Descontinuados” permanecem nesse estado até o final do período de acompanhamento.

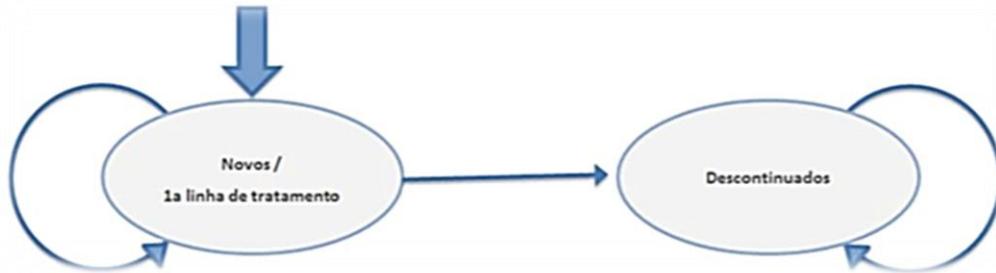


FIGURA 5. MODELO UTILIZADO NA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.

Com base nos arquivos de autorização de procedimentos ambulatorial – APAC do sistema de informações ambulatoriais do sus (SIASUS/DATASUS), base de dados oficial do sus, foi estimado o número de pacientes sem tratamento prévio com agentes anti-tnf (*naïve*) que iniciaram tratamento com cada um dos agentes anti-tnf atualmente disponibilizados pelo sus (adalimumabe, etanercepte e infliximabe), mês a mês, entre julho de 2014 e junho de 2015, com base no número de apacs novas dispensadas no período para os cids de APs (M07.0 e M07.3), conforme descrito na TABELA 10.

TABELA 10. NÚMERO DE PACIENTES *NAÏVE* QUE INICIARAM TRATAMENTO COM CADA UM DOS AGENTES ANTI-TNF, MÊS A MÊS, ENTRE JULHO DE 2014 E JUNHO DE 2015.

	jul-14	ago-14	set-14	out-14	nov-14	dez-14	jan-15	fev-15	mar-15	abr-15	mai-15	jun-15	MAT' jun-15
Adalimumabe	161	134	153	151	127	137	121	107	151	154	150	138	1.684
Etanercepte	80	90	108	77	89	90	72	58	80	72	65	74	955
Infliximabe	39	33	37	32	30	32	21	35	51	27	20	14	371
Total	280	257	298	260	246	259	214	200	282	253	235	226	3.010

Pacientes *naïve* que iniciaram tratamento com cada um dos agentes anti-TNF's no período acumulado de 12 meses (mat'jun-15) foram então considerados a população inicialmente elegível para a AIO. A



TABELA **11** abaixo descreve o número de pacientes em cada um dos estados de saúde no início da análise.



TABELA 11. NÚMERO DE PACIENTES POR ESTADO DE SAÚDE NO INÍCIO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.

	<i>Naïve</i>	1ª linha de tratamento	Descontinuados
Adalimumabe	1.684	0	0
Etanercepte	955	0	0
Infliximabe	371	0	0
Total Mercado	3.010	0	0

Os gastos decorrentes da incorporação de golimumabe no SUS foram projetados para um horizonte de tempo de 5 anos. Dessa maneira, a população de pacientes *naïve* a ser tratada com agentes anti-TNF foi estimada com base no crescimento populacional previsto para os próximos 5 anos, segundo dados publicados pelo IBGE (75) e descritos na Tabela 12.

TABELA 12. ESTIMATIVA DE CRESCIMENTO POPULACIONAL PREVISTO PARA OS PRÓXIMOS 5 ANOS, SEGUNDO DADOS DO IBGE.

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
População Brasil	204.450.649	206.081.432	207.660.929	209.186.802	210.659.013	212.077.375
Crescimento	-	0,80%	0,77%	0,73%	0,70%	0,67%

Ao total de pacientes *naïve* a serem tratados com agentes anti-TNF's no período acumulado de 12 meses (MAT'jun-15) (Tabela 10) foi aplicada a estimativa de crescimento populacional previsto para os próximos 5 anos (Tabela 12), chegando-se então à estimativa do número potencial de pacientes *naïve* a serem tratados com cada um dos agentes anti-TNF atualmente disponibilizados pelo SUS em um horizonte de tempo de 5 anos (Tabela 13).

TABELA 13. ESTIMATIVA DO NÚMERO POTENCIAL DE PACIENTES *NAÏVE* A SER TRATADOS COM CADA UM DOS AGENTES ANTI-TNF, ANO A ANO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS (CENÁRIO ATUAL, SEM GOLIMUMABE).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Adalimumabe	1.697	1.711	1.723	1.735	1.747
Etanercepte	963	970	977	984	991
Infliximabe	374	377	380	382	385
Total	3.034	3.057	3.080	3.101	3.122



Assim, assumiu-se como premissa que o percentual de participação atual de cada um dos agentes anti-TNF se mantém constante no decorrer dos próximos 5 anos. Segundo o Consenso Brasileiro de APs da SBR, 25% a 33% dos pacientes com APs descontinuem o primeiro agente anti-TNF com um ano de tratamento, sendo os principais motivos ineficácia e eventos adversos. Além disso, dos pacientes com APs tratados com agentes anti-TNF entre 6 e 70 meses, 33% não apresentam resposta adequada. Dessa forma, assumiu-se que para cada ano de tratamento, 25% dos pacientes descontinuem o tratamento com o agente anti-TNF, seja por falta de eficácia ou eventos adversos, seja por falta de adesão ao tratamento.

Ao aplicar o percentual anual de descontinuação de 25% à estimativa do número potencial de pacientes *naïve* a ser tratados com cada um dos agentes anti-TNF, e considerando a transição dos pacientes entre cada um dos estados de saúde a cada ciclo anual de tratamento, obtém-se a estimativa do número total de pacientes a ser tratados com cada um dos agentes anti-TNF's, ano a ano, em um horizonte de tempo de 5 anos, conforme expresso na Tabela 14.

TABELA 14. ESTIMATIVA DO NÚMERO TOTAL DE PACIENTES A SER TRATADOS COM CADA UM DOS AGENTES ANTI-TNF, ANO A ANO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS (CENÁRIO ATUAL, SEM GOLIMUMABE).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Adalimumabe	2.960	3.931	4.671	5.238	5.676
Etanercepte	1.679	2.229	2.649	2.971	3.219
Infliximabe	652	866	1.029	1.154	1.250
Descontinuados	753	1.323	1.757	2.087	2.341
Total Mercado	6.044	8.349	10.106	11.451	12.485

No caso base da AIO, assumiu-se como premissa a incorporação de golimumabe em 40% do total de pacientes *naïve* a serem tratados com agentes anti-TNF em um horizonte de tempo de 5 (cinco) anos. Por se tratar de uma premissa, e visando minimizar a incerteza quanto a essa estimativa, análise de sensibilidade foi realizada a fim de avaliar o impacto da variação desse parâmetro no resultado final da AIO, cujos resultados estão apresentados adiante no dossiê.



TABELA 15. PERCENTUAL DE DIFUSÃO DE GOLIMUMABE NA POPULAÇÃO DE PACIENTES *NAÏVE* A SER TRATADOS COM AGENTES ANTI- TNF, ANO A ANO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS, CHEGANDO A 40%.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Adalimumabe	51,5%	47,0%	42,5%	38,0%	33,6%
Etanercepte	29,2%	26,7%	24,1%	21,6%	19,0%
Infliximabe	11,3%	10,4%	9,4%	8,4%	7,4%
Golimumabe	8,0%	16,0%	24,0%	32,0%	40,0%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Os percentuais descritos na Tabela 15 foram aplicados ao número potencial de pacientes *naïve* a serem tratados com agentes anti-TNF em um horizonte de tempo de 5 anos, chegando-se então à estimativa do número potencial de pacientes *naïve* a serem tratados com cada um dos agentes anti-TNF após a incorporação de golimumabe no SUS (Tabela 16).

TABELA 16. ESTIMATIVA DO NÚMERO POTENCIAL DE PACIENTES *NAÏVE* A SER TRATADOS COM CADA UM DOS AGENTES ANTI-TNF, ANO A ANO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS, APÓS A INCORPORAÇÃO DE GOLIMUMABE.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Adalimumabe	1.562	1.437	1.310	1.180	1.048
Etanercepte	886	815	743	669	594
Infliximabe	344	317	288	260	231
Golimumabe	243	489	739	992	1.249
Total	3.034	3.057	3.080	3.101	3.122

Ao aplicar o percentual anual de descontinuação de 25% à estimativa do número potencial de pacientes *naïve* a ser tratados com cada um dos agentes anti-TNF (Tabela 16), e considerando a transição dos pacientes entre cada um dos estados de saúde a cada ciclo anual de tratamento, obtém-se a estimativa do número total de pacientes a ser tratados com cada um dos agentes anti-TNF, ano a ano, em um horizonte de tempo de 5 anos, após a incorporação de golimumabe no SUS (Tabela 17).



TABELA 17. ESTIMATIVA DO NÚMERO TOTAL DE PACIENTES A SER TRATADOS COM CADA UM DOS AGENTES ANTI-TNF, ANO A ANO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS, APÓS A INCORPORAÇÃO DE GOLIMUMABE.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Adalimumabe	2.825	3.555	3.976	4.162	4.169
Etanercepte	1.602	2.016	2.255	2.360	2.364
Infliximabe	622	783	876	917	919
Golimumabe	243	671	1.243	1.924	2.692
Descontinuados	753	1.323	1.757	2.087	2.341
Total Mercado	6.044	8.349	10.106	11.451	12.485

Ao aplicar o custo anual do tratamento por paciente à estimativa do número total de pacientes a ser tratados com cada um dos agentes anti-TNF, ano a ano, em um horizonte de tempo de 5 anos, nos cenários atual (sem golimumabe) e após a incorporação de golimumabe, obtêm-se as estimativas de impacto orçamentário descritas na Tabela 18.

TABELA 18. ESTIMATIVAS DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM CADA UM DOS CENÁRIOS ANALISADOS, ANO A ANO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS (R\$).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual (sem golimumabe)	103.154.821	136.968.337	162.763.571	182.530.257	197.760.338
Após a incorporação de golimumabe	102.302.525	134.611.399	158.400.482	175.773.205	188.307.444

Assim, a incorporação de golimumabe em 40% do total de pacientes *naïve* a serem tratados com agentes anti-TNF poderia trazer uma economia acumulada de aproximadamente **R\$ 23,8 milhões** ao orçamento do SUS destinado ao tratamento da APs em um horizonte de tempo de 5 anos (Tabela 19).



TABELA 19. ECONOMIA PROPORCIONADA PELA INCORPORAÇÃO DE GOLIMUMABE PARA AP NO SUS, ANO A ANO, E ACUMULADO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS (R\$).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Economia/Ano	- 852.296	- 2.356.939	- 4.363.089	- 6.757.053	- 9.452.894
Acumulado	- 852.296	- 3.209.235	- 7.572.323	- 14.329.376	- 23.782.270

Cenário 2: Pacientes sem tratamento prévio com agentes anti-TNF (*naïve*) e pacientes atualmente em tratamento com o 1º agente anti-TNF

No presente cenário, de modo a refletir de maneira mais fidedigna a realidade de utilização dos agentes anti-TNF no tratamento dos pacientes com AP no SUS, a incorporação de golimumabe foi considerada tanto para a população de pacientes sem tratamento prévio com agentes anti-TNF (*naïve*) quanto para a população de pacientes atualmente em tratamento com o 1º agente anti-TNF no SUS.

Mesmo assumindo custos e premissas semelhante ao cenário anterior, o modelo deste cenário trouxe algumas particularidades. Considerou-se na análise que pacientes que descontinuem o tratamento com o 1º agente anti-TNF passam a receber tratamento com um 2º agente anti-TNF, enquanto pacientes que descontinuem o tratamento com o 2º agente anti-TNF não são submetidos a um novo tratamento (considerados “descontinuados”). A cada ciclo de Markov, os pacientes permanecem no estado de saúde no qual foram inicialmente alocados ou então transicionam para o estado de saúde seguinte, sendo que uma vez no estado “Descontinuados”, aí permanecem até o final do período de acompanhamento (Figura 6).

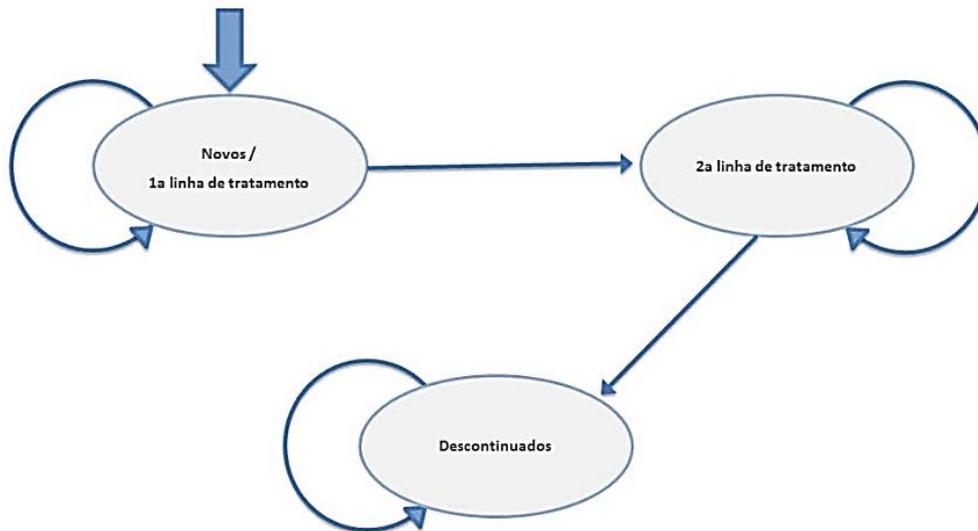


FIGURA 6. CENÁRIOS COMPARADOS NA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.

Por meio da análise mais detalhada dos arquivos do SIASUS/DATASUS, estimou-se o padrão atual de troca do 1º agente anti-TNF para o 2º agente anti-TNF no tratamento da AP no SUS (Tabela 20).

TABELA 20. PADRÃO ATUAL DE TROCA DO 1º AGENTE ANTI-TNF PARA O 2º AGENTE ANTI-TNF NO TRATAMENTO DA AP NO SUS

DE / PARA	Adalimumabe 2ª linha	Etanercepte 2ª linha	Infliximabe 2ª linha
Adalimumabe 1ª linha	-	73%	27%
Etanercepte 1ª linha	79%	-	21%
Infliximabe 1ª linha	63%	37%	-

Assumiu-se como premissa no cenário-base que, após a incorporação de golimumabe no SUS, SUS, 33,3% dos pacientes que descontinuam o tratamento de 1ª linha com adalimumabe, etanercepte e infliximabe passam a receber golimumabe como 2ª linha de tratamento. Os outros 66,7% dos pacientes que descontinuam o tratamento de 1ª linha passam a receber o 2º biológico seguindo padrão atual de troca (



Tabela 21).



TABELA 21. ESTIMATIVA PERCENTUAL DE TROCA DO 1º AGENTE ANTI-TNF PARA O 2º AGENTE ANTI-TNF NO TRATAMENTO DA AP NO SUS, APÓS A INCORPORAÇÃO DE GOLIMUMABE.

DE / PARA	Adalimumabe 2ª linha	Etanercepte 2ª linha	Infliximabe 2ª linha	Golimumabe 2ª linha
Adalimumabe 1ª linha	-	48,7%	18%	33,3%
Etanercepte 1ª linha	52,7%	-	14%	33,3%
Infliximabe 1ª linha	42%	24,7%	-	33,3%
Golimumabe 1ª linha	33,3%	48,7%	18%	-

Com base nos dados e pressupostos, o número total de pacientes a serem tratados com cada um dos agentes anti-TNF após a incorporação de golimumabe para o tratamento de AP no SUS, ano a ano, em um horizonte de tempo de 5 anos, foi estimado (Tabela 22)

TABELA 22. ESTIMATIVA DO NÚMERO TOTAL DE PACIENTES TRATADOS COM CADA UM DOS AGENTES ANTI-TNF APÓS A INCORPORAÇÃO DE GOLIMUMABE NO SUS, ANO A ANO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Adalimumabe	5.447	6.028	6.392	6.584	6.642
Etanercepte	3.719	4.271	4.700	5.027	5.269
Infliximabe	1.411	1.699	1.921	2.088	2.208
Golimumabe	889	1.874	2.896	3.923	4.936
Descontinuados	222	652	1.042	1.388	1.688
Total Mercado	11.687	14.523	16.951	19.010	20.744

Ao se aplicar o custo anual do tratamento por paciente à estimativa do número total de pacientes com cada um dos agentes anti-TNF, ano a ano, em um horizonte de tempo de 5 anos, nos cenários atual (sem golimumabe) e após a incorporação de golimumabe a incorporação de golimumabe poderia trazer uma economia acumulada de aproximadamente **R\$ 51,7 milhões** ao orçamento do SUS destinado ao tratamento da AP em um horizonte de tempo de 5 anos (Tabela 23).

TABELA 23. ESTIMATIVAS DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM CADA UM DOS CENÁRIOS ANALISADOS, ANO A ANO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS (R\$).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual (sem golimumabe)	223.348.277	270.440.516	310.304.911	343.815.134	371.851.972
Após a incorporação de golimumabe	220.176.784	263.767.953	299.993.907	329.843.743	354.263.395



Análise de sensibilidade

O demandante apresentou para ambas as análises de impacto orçamentário, a fim de avaliar as incertezas na estimativa dos parâmetros considerados, análise de sensibilidade determinística univariada com os principais parâmetros (Tabela 24)

TABELA 24. PARÂMETROS CONSIDERADOS NOS CENÁRIOS BASE, MÁXIMO E MÍNIMO PARA CADA UMA DAS VARIÁVEIS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.

	Base	Máximo	Mínimo
Percentual de difusão de golimumabe em um horizonte de tempo de 5 anos	40%	50%	30%
Percentual anual de descontinuação dos pacientes	25%	40%	10%
Desconto anual de aquisição dos agentes anti-TNF pelo Ministério da Saúde	0%	-	5%
Número de semanas em 1 ano-calendário	48	52	-
Percentual de adoção de golimumabe em 2ª linha de tratamento	33,3%	50%	10%

Mesmo com alterações dos resultados do impacto, em todos os cenários avaliados, o golimumabe traria economia de recursos ao orçamento do SUS destinado ao tratamento da AP em um horizonte de tempo de 5 anos. O maior impacto, ou seja, a maior economia de recursos (R\$ 75.361.107,19), ocorreria no cenário em que 1 ano-calendário corresponde a 52 semanas de tratamento, enquanto o menor impacto (R\$ 32.429.019,55) ocorreria no cenário em que o percentual de adoção de golimumabe em 2ª linha de tratamento fosse de 10% (Figura 7)

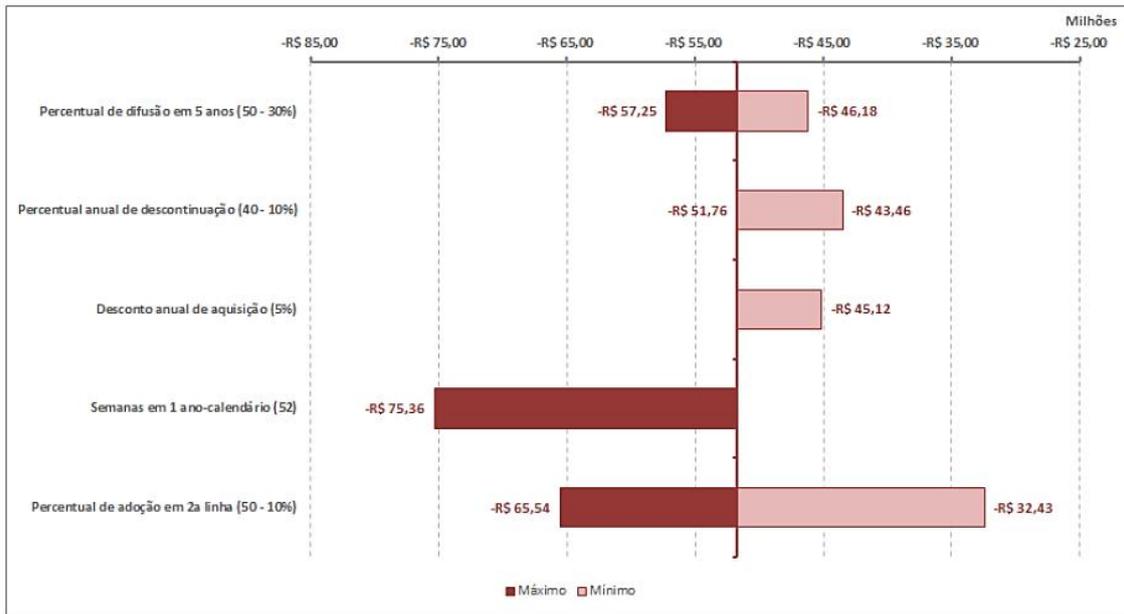


Figura 7. Diagrama em tornado referente à análise de sensibilidade determinística univariada.

Limitações

A população de pacientes naïve a ser tratada com agentes anti-TNF nos próximos 5 anos foi estimada com base no crescimento populacional previsto pelo IBGE, o que pode ter subestimado o número real de pacientes naïve que passarão a receber tratamento com agente anti-TNF's nos próximos 5 anos. Adicionalmente, assumiu-se que a incorporação de golimumabe não levaria ao aumento do percentual de pacientes que trocam do 1º para o 2º agente anti-TNF, o que pode ter levado à superestimação do impacto financeiro decorrente da incorporação. Apesar da incorporação apontar para uma estratégia econômica, entendemos a partir de experiência com a incorporação dos biológicos na artrite reumatóide, que 40% de compartilhamento de mercado ao longo dos 5 anos pode ser uma estimativa demasiada que pode trazer viés à estimativa de economia para o SUS.



5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Canadá): golimumabe é recomendado para o tratamento de APs moderada a grave, com dose restrita a 50 mg uma vez ao mês. Findo o tratamento, a resposta deve ser avaliada após 14 a 16 semanas e o tratamento deve ser continuado apenas se houver resposta clínica.

National Institute for Health and Care Excellence (Reino Unido): golimumabe é recomendado como uma opção de tratamento para AP ativa e progressiva em adultos somente se for utilizado como descrito para outros fatores de TNF-alfa para APs e se o fabricante fornecer a versão de 100 mg do medicamento ao mesmo preço da de 50 mg.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Austrália): golimumabe, em monoterapia ou em combinação com MTX, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com AP ativa e progressiva quando a resposta aos DMARDS é inadequada.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do golimumabe para o tratamento da artrite psoríase é baseada em um único ensaio clínico, que mostra controle comparado com grupo placebo somente até a semana 16. Entretanto, a segurança pode ser observada por até 5 anos de golimumabe prescrito mensalmente (nível de evidência 1b e grau de recomendação A). Neste sentido, os resultados apresentados pelos estudos GO-REVEAL sugerem que o golimumabe é clinicamente eficaz para o tratamento da artrite psoríase, mas com magnitude de efeito pequena. A eficácia de magnitudes clinicamente significativas atingem pequena parcela dos pacientes.

A avaliação econômica foi elaborada a partir do modelo de estudo de custo-minimização e de impacto orçamentário sobre a premissa de não inferioridade sobre os outros agentes anti-TNF (adalimumabe, etanercepte e infliximabe), apoiada em estudos de metanálise com comparações indiretas, que demonstrou que o uso do golimumabe como alternativa ao tratamento da APs é econômica (*Cost-saving*), caso não haja indicação de uso de aumento da dose de 50mg para 100mg.



7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC apreciaram a proposta na 42ª reunião, realizada nos dias 2 e 3 de dezembro de 2015, e consideraram que, apesar das limitações discutidas, os resultados apresentados nos estudos sugerem que o golimumabe é clinicamente eficaz para o tratamento da artrite psoriásica, além de possuir maior comodidade posológica (aplicação 1 vez por mês) e possível economia de recursos. A matéria será disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável.

8. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada do dia 18/12/2015 ao dia 02/02/2016. Foram recebidas 11 contribuições durante a consulta pública do relatório que tratou da demanda sobre “Golimumabe para tratamento da artrite psoriásica”, sendo as contribuições foram encaminhadas pelo site da CONITEC, em formulário próprio

Dentre as contribuições enviadas (Gráfico 1), 36,4% (n= 4) se referiram a contribuições de pacientes, 36,4% (n= 4) de profissionais da saúde, 20% (n= 2) por interessados no tema, 9,1% (n=1) do próprio demandante da incorporação.

As 11 contribuições foram analisadas pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS) e pela Plenária da CONITEC, tendo sido agrupadas por tema. As sugestões relacionadas a cada tema também foram agrupadas por similaridade de conteúdo. Por fim, foi realizada a avaliação das sugestões, comentadas conforme quadro a seguir:

Tema	Sugestão dos participantes da consulta pública	Avaliação da Sugestão feita pela CONITEC
Opção de tratamento e facilidade de aplicação	Concordam com a incorporação. Pois existem 3 anti-TNF's e o golimumabe é mais uma alternativa para um tratamento ainda limitado e de alto custo para o paciente, com difícil acesso para a maioria da	A decisão da incorporação pela CONITEC, se baseou na eficácia e segurança da tecnologia, assim como sua possível economia para o SUS.



	população. Além disso, o golimumabe é de fácil aplicação	
Dados de eficácia	Baseado na declaração de Helsinki. O “escape precoce” já estava previsto no desenho do estudo.	A CONITEC entende o problema ético do “escape precoce”. No entanto, de fato, os dados do grupo placebo, a partir da semana 16, do estudo GO_REVEAL deixam de estar contaminados
Viés de seleção dos resultados	Todos os desfechos estão apresentados nos estudos de seguimento do estudo GO-REVEAL e por isso não há viés de seleção dos resultados.	Sim, todos os desfechos estão apresentados, mesmo que em forma de gráfico e outrora em formato de dados absolutos. No entanto, consideramos que esta dificuldade de encontrar e interpretar os dados que levam ao indício de viés de seleção dos resultados.
Sub/superestimativa de potenciais usuários do golimumabe	Uma nova estimativa de pacientes potenciais de uso do golimumabe foi apresentada pelo demandante, reconhecendo a limitação das estimativas	A CONITEC avaliou os novos números de potenciais usuários do golimumabe, e reconhece o esforço das novas estimativas geradas pelo demandante. No entanto, dado a limitação destes dados ainda consideramos que novas análises, baseadas em outras estimativas (não robustas) ainda matém grau de incerteza alto nas estimativas dos valores absolutos que o golimumabe pode gerar de economia ao SUS. De qualquer forma, a CONITEC



		reconhece que independentemente destes números apresentarem potencial de estarem sub/superestimados, o golimumabe aponta para economia dos recursos no SUS.
Posologia mensal: 50 vs. 100mg	Reforçamos nosso pleito de incorporação, de que somente a posologia de 50 mg/mês seja disponibilizada no SUS.	A CONITEC entende, dado a explicativa do demandante, que a posologia do golimumabe para o tratamento da artrite psoriásica é de 50mg/mês

Foram ressaltados temas como: o medicamento ser eficaz para o tratamento da artrite reumatoide; a importância de se disponibilizar mais uma alternativa terapêutica e a facilidade de uso do medicamento dada a sua posologia (1 vez por mês). O demandante enviou esclarecimentos sobre “escape precoce”, estimativa do crescimento populacional e impacto orçamentário. Além disso, a empresa reiterou que somente a dose de 50 mg de golimumabe, administrado na forma de injeção subcutânea uma vez ao mês, está aprovada pela ANVISA para utilização no Brasil para o tratamento da AP, conforme bula do medicamento.

9. DELIBERAÇÃO FINAL

Após as considerações provenientes da Consulta Pública, os membros da CONITEC presentes na 43ª reunião do plenário realizada nos dias 02 e 03/03/2016 deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do golimumabe para o tratamento da artrite psoriásica.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 179/2016.



10. DECISÃO

PORTARIA Nº 14, DE 11 DE ABRIL DE 2016

Torna pública a decisão de incorporar o golimumabe para o tratamento da artrite psoriásica, 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 golimumabe para o tratamento da artrite psoriásica, 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.

EDUARDO DE AZEREDO COSTA



11. REFERÊNCIAS

1. Brockbank J, Gladman D. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Drugs* [Internet]. janeiro de 2002 [citado 7 de setembro de 2015];62(17):2447–57. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12421102>
2. Sampaio-Barros PD, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Campos WR, Carneiro SC da S, Carvalho MAP, et al. Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: espondilite anquilosante e artrite psoriásica diagnóstico e tratamento - primeira revisão. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. Sociedade Brasileira de Reumatologia; agosto de 2007 [citado 22 de novembro de 2015];47(4):233–42. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042007000400001&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
3. Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* [Internet]. junho de 1986 [citado 22 de novembro de 2015];13(3):586–92. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3735281>
4. Ruiz DG, Azevedo MNL de, Santos OL da R. Artrite psoriásica: entidade clínica distinta da psoríase? *Rev Bras Reumatol* [Internet]. Sociedade Brasileira de Reumatologia; agosto de 2012 [citado 22 de novembro de 2015];52(4):630–8. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042012000400012&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
5. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke W-H, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. setembro de 2009 [citado 22 de novembro de 2015];68(9):1387–94. Recuperado de: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2719080&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Gladman DD. Current concepts in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. julho de 2002 [citado 22 de novembro de 2015];14(4):361–6. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118168>
7. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. janeiro de 1973 [citado 22 de novembro de 2015];3(1):55–78. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4581554>



8. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* [Internet]. agosto de 2006 [citado 7 de setembro de 2015];54(8):2665–73. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16871531>
9. Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, Padula A, Lubrano E, Mantovani LG. Pharmaco-economic issues in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl* [Internet]. julho de 2012 [citado 22 de novembro de 2015];89:103–5. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22751607>
10. Boehncke WH, Qureshi A, Merola JF, Thaçi D, Krueger GG, Walsh J, et al. Diagnosing and treating psoriatic arthritis: an update. *Br J Dermatol* [Internet]. abril de 2014 [citado 22 de novembro de 2015];170(4):772–86. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24266754>
11. Tam L-S, Tomlinson B, Chu TT-W, Li M, Leung Y-Y, Kwok L-W, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls--the role of inflammation. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. maio de 2008 [citado 22 de novembro de 2015];47(5):718–23. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18400833>
12. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. outubro de 2005 [citado 22 de novembro de 2015];53(4):573. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16198775>
13. Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. janeiro de 2003 [citado 22 de novembro de 2015];4(7):441–7. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814334>
14. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients. *Q J Med* [Internet]. fevereiro de 1987 [citado 22 de novembro de 2015];62(238):127–41. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3659255>
15. Madland TM, Apalset EM, Johannessen AE, Rossebø B, Brun JG. Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway. *J Rheumatol* [Internet]. outubro de 2005 [citado 7 de setembro de 2015];32(10):1918–22. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16206347>
16. Salvarani C, Olivieri I, Cantini F, Macchioni L, Boiardi L. Psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*



- [Internet]. julho de 1998 [citado 22 de novembro de 2015];10(4):299–305. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9725090>
17. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O’Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* [Internet]. maio de 2000 [citado 22 de novembro de 2015];27(5):1247–50. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10813295>
 18. Sampaio-Barros PD. Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil. *Am J Med Sci* [Internet]. abril de 2011 [citado 3 de agosto de 2015];341(4):287–8. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21358306>
 19. Romiti R, Fabricio L, Da Silva Souza C, Galvao L, Castro C, AC T. APPISOT study – a picture of psoriasis in Brazil: an observational, multicenter, cross-sectional study. *European Academy of Dermatology and Venereology*; 2014.
 20. Ministério da Saúde - Brasil. Artrite Psoriásica: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Portaria SAS/MS no 1.204, de 4 de novembro de 2014. 2014. p. 47.
 21. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias - SUS - Ministério da Saúde do Brasil. Golimumabe para tratamento da Artrite Psoriásica: Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. N° 6/2013 – Publicada em 06/03/2013. 2013. p. Relatório 43.
 22. 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 [citado 23 de novembro de 2015];60(4):976–86. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19333944>
 23. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman DD, et al. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. agosto de 2012 [citado 23 de novembro de 2015];64(8):2504–17. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22378566>



24. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, Krueger GG, Gladman DD, van der Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of the randomised, placebo-controlled GO-REVEAL study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. novembro de 2013 [citado 23 de novembro de 2015];72(11):1777–85. Recuperado de: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3812864&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

25. Kavanaugh A, McInnes IB, Krueger GG, Gladman D, Beutler A, Gathany T, et al. Patient-reported outcomes and the association with clinical response in patients with active psoriatic arthritis treated with golimumab: findings through 2 years of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. outubro de 2013 [citado 23 de novembro de 2015];65(10):1666–73. Recuperado de: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4282022&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

26. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman D, van der Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis* [Internet]. setembro de 2014 [citado 23 de novembro de 2015];73(9):1689–94. Recuperado de: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4145441&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>