

Certolizumabe Pegol para o tratamento de Espondiloartrite Axial

Nº 317

Dezembro/2017



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 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	3
2.	A CONDIÇÃO CLÍNICA	5
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA CONDIÇÃO CLÍNICA	5
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	8
2.2.1.	TRATAMENTOS NÃO MEDICAMENTOSOS	9
2.2.2.	TRATAMENTOS MEDICAMENTOSOS.....	9
2.2.2.1.	ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINE).....	10
2.2.2.2.	MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS ANTICORPOS MONOCLONAIIS ANTI-TNF	11
2.2.2.2.1.	ADALIMUMABE	11
2.2.2.2.2.	ETANERCEPTE.....	11
2.2.2.2.3.	INFLIXIMABE.....	12
2.2.2.2.4.	GOLIMUMABE	12
3.	A TECNOLOGIA	13
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE.....	15
4.1.	Busca de evidência do demandante	17
4.2.	Nova busca de evidência.....	18
4.3.	Seleção das evidências do demandante	19
4.4.	Nova seleção das evidências.....	19
4.5.	Descrição da Evidência Clínica	21
4.5.1.	Estudos incluídos apenas na seleção do demandante	21
4.5.2.	Estudos incluídos pelo demandante e pela nova seleção	23
4.5.3.	Estudos incluídos apenas pela nova seleção	25
4.6.	Qualidade das Evidências.....	31
4.6.1.	Qualidade do ECR RAPID-axSpA.....	31
4.6.2.	Qualidade das revisões incluídas pelo demandante.....	32
4.6.3.	Qualidade das revisões incluídas na nova seleção	32
4.7.	Conclusão sobre as evidências selecionadas na nova busca	33
5.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	35
5.1.	Estimativa do custo do tratamento	35
6.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	37
6.1.	Limitações do impacto orçamentário	43
7.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	43



8.	MONITOTAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	44
9.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	45
10.	RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC.....	46
11.	CONSULTA PÚBLICA	46
11.1.	AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES.....	49
12.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	49
13.	DECISÃO	50
14.	REFERÊNCIAS.....	51



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Certolizumabe pegol (Cimzia®)

Indicação: Espondiloartrite axial

Demandante: UCB®

Contexto: A Espondiloartrite axial (EA) caracteriza-se pela inflamação do esqueleto axial, entesite e acometimento de outros órgãos, que podem levar ao desenvolvimento de uveíte e inflamação intestinal crônica e pode ser dividida em duas doenças distintas: espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica. O SUS oferece tratamento para a EA e outras espondilopatias, preconizado por Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para essas condições.

Pergunta: O certolizumabe pegol (CP) é tão eficaz e seguro quanto os anti-TNF disponíveis no SUS (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe) para o tratamento de EA?

Evidências científicas: A busca do demandante incluiu cinco estudos (1 revisão não sistemática, 3 revisões sistemáticas e 1 ensaio clínico randomizado) cuja busca apresentou limitações. Nova busca foi realizada e foram incluídos 8 estudos (2 relatos do ECR RAPID-SpAx controlado por placebo e 6 revisões sistemáticas com meta-análise indireta). Das revisões, três relataram que o CP é igualmente eficaz, quando comparado a outros anti-TNF. Migliore *et al.* (2015) mostraram que o CP foi menos eficaz no alcance de ASAS20, quando comparado indiretamente a outros anti-TNF, porém, apresentou importante viés de seleção e baixa qualidade metodológica (Amstar). Quanto à segurança, Corbett *et al.* (2016) relataram que o CP é igualmente seguro quando comparado a outros anti-TNF. Minozzi *et al.* (2016) relataram que o CP é menos seguro que o golimumabe e etanercepte, sem significância estatística. Singh *et al.* (2012) relataram maior risco de infecções e efeitos adversos graves com o uso de CP, comparado com outros biológicos, com diferença estatística significante.

Avaliação econômica: Custo-minimização e os custos considerados foram restritos aos de aquisição dos anti-TNF. O demandante estimou para o CP, no primeiro ano de tratamento, um custo 13% inferior ao adalimumabe, 54% inferior ao infliximabe, 13% inferior ao etanercepte e 10% inferior ao golimumabe. Nos anos subsequentes o CP teria custo 25% inferior ao adalimumabe, 47% inferior ao infliximabe, 25% inferior ao etanercepte e 22% inferior ao golimumabe.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Horizonte temporal de cinco anos, a partir de 2017. População inicial de 12.792 pessoas em 2014, recebendo medicamentos biológicos para EA. Taxas de: 17% de entrada, 3% de troca, 14% de saída e *market share* de 3 à 10%. A incorporação do CP economizaria cerca de R\$13,6 milhões no período entre 2017-2021.

Experiência Internacional: O NICE e o SMC incorporaram o CP para o tratamento de EA ativa e espondiloartrite axial não radiográfica, de pacientes adultos que não responderam ou não toleraram o uso de anti-inflamatórios não esteroidais. O CADTH e PBAC incorporaram o CP apenas para o tratamento de EA ativa.



Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Apremilast, brodalumabe, ixequizumabe e ustekinumabe estão em fase 3 de desenvolvimento clínico para o tratamento da EA mas ainda não tiveram registro aprovado pela: Anvisa, EMA ou FDA para EA.

Considerações finais: Eficácia e segurança do CP foram embasadas em apenas um ECR (RAPID-axSpA) de boa qualidade metodológica. Até o momento, não há estudos que comparam diretamente os medicamentos anti-TNF entre si, todos utilizam placebo. Os estudos de comparação indireta, com boa qualidade metodológica, mostraram que o CP apresentou eficácia clínica semelhante aos anti-TNF disponíveis no SUS e a avaliação econômica do demandante aponta uma economia para o SUS.

Recomendação da CONITEC: A CONITEC, em sua 57ª reunião ordinária, no dia 06 de julho de 2017, recomendou que a matéria fosse submetida à consulta pública com recomendação inicial favorável à incorporação no SUS do CP para EA em pacientes com doença ativa (tanto axial quanto periférica) e com falha terapêutica inicial com o uso de AINE. Considerou-se que o CP tem eficácia semelhante, segurança coerente aos demais anti-TNF disponíveis no SUS e menor custo de tratamento.

Consulta Pública: Foram recebidas 102 contribuições, sendo 4 contribuições técnico-científicas e 98 de experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Todas as contribuições (100%) foram totalmente concordantes com a recomendação inicial da Conitec (Concordo totalmente com a recomendação preliminar) e destacaram, principalmente, a importância da incorporação de mais uma opção terapêutica para pacientes com Espondiloartrite Axial. Das 41 contribuições que apresentaram comentários, a importância da opção terapêutica foi o aspecto mais ressaltado (65%), seguido da eficácia (20%) e da experiência com o medicamento (15%).

Deliberação final: Os membros da CONITEC presentes na 60ª reunião ordinária, no dia 05 de outubro de 2017, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação no SUS do certolizumabe pegol para tratamento da espondiloartrite axial em pacientes com doença ativa (tanto axial quanto periférica) e com falha terapêutica inicial com o uso de AINE, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 299/2017.

Decisão: Incorporado o certolizumabe pegol para o tratamento da espondiloartrite axial mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, dada pela Portaria nº 54, publicada no DOU nº 243 do dia 20 de dezembro de 2017, seção 1, pág. 99.



2. A CONDIÇÃO CLÍNICA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição clínica

As espondiloartrites (EpA) formam um grupo heterogêneo de doenças reumáticas crônicas inflamatórias e multissistêmicas que possuem em comum manifestações clínicas, genéticas e radiológicas (FAUSTINO, 2001). As EpA compreendem espondiloartrite axial (EAax), artrite psoriática, artrite/espondilite com doença inflamatória intestinal (Doença de Crohn) e artrite reativa (RUDWALEIT *et al.*, 2009).

A Espondiloartrite axial caracteriza-se pela inflamação do esqueleto axial, entesite e acometimento de outros órgãos, que pode levar ao desenvolvimento de uveíte e inflamação intestinal crônica (BRAUN, 2011; SIEPER, 2009). Além disso, a doença pode evoluir com rigidez e limitação funcional progressiva do esqueleto axial, levando ao comprometimento também da qualidade de vida do paciente. Assim, à medida que a doença progride, os pacientes desenvolvem incapacidade para a realização de atividades diárias e profissionais, que podem resultar, inclusive, em perda de produtividade a curto e longo prazo (SIEPER, 2009; DOUGADOS & BAETEN, 2011; BRASIL, 2014).

A Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrite (ASAS - do inglês: Assessment of SpondyloArthritis International Society) aprovou recentemente novos critérios de classificação, com base nos quais a EAax pode ser dividida em duas doenças distintas: espondilite anquilosante (AS) e espondiloartrite axial não radiográfica (EAax-nr). A AS é caracterizada por lesão anatômica do osso, detectável com radiografia convencional, condição ausente na EAax-nr, na qual apenas a ressonância magnética (RM) é capaz de detectar a inflamação das articulações (OLIVIERI *et al.*, 2016).

As duas formas de espondiloartrite axial estão associadas ao mesmo grau de incapacidade e ao mesmo impacto negativo na qualidade de vida do paciente, sendo a espondilite anquilosante o subtipo principal (mais frequente) das EpA (DOUGADOS &



BAETEN, 2011). Em alguns casos, a EAax-nr pode evoluir para AS ao longo do tempo e estima-se que até 45% dos pacientes progridem para AS em nove anos (OLIVIERI *et al.*, 2016).

A causa da EAax e de outras espondiloartropatias ainda permanece desconhecida (SENGUPTA & STONE, 2007; BRANDT *et al.*, 2002). Sabe-se apenas que há um efeito genético marcante e um terço desse efeito é explicado pelo alelo HLA-B27. Ademais, o risco de desenvolver EA em pessoas portadoras desse alelo é de 5% e 90% a 95% das pessoas acometidas pela EA são HLA-B27 positivas (BRAUN, 2011; SIEPER, 2009).

De acordo com os novos critérios de classificação, a EAax abrange pacientes com a presença de pelo menos uma variável considerada principal, a sacroileíte por imagem (radiografia e/ou ressonância magnética) e/ou antígeno de histocompatibilidade HLA-B27 em combinação com a presença de características típicas de EpA, tais como, lombalgia inflamatória, artrite periférica, entesite, dactilite, psoríase cutânea, doença de Crohn ou retocolite ulcerativa, boa resposta ao anti-inflamatório não hormonal, história familiar de espondiloartrite e proteína C reativa elevada (OLIVIERI *et al.*, 2016).

Em estudo multicêntrico brasileiro, os pacientes que tiveram o início da espondiloartrite (incluindo EA) antes dos 40 anos, apresentavam predomínio de sintomas axiais; os pacientes com início de sintomas mais tardio, predominantemente do sexo feminino, apresentaram sintomas periféricos (BRASIL, 2014).

A prevalência da EA parece seguir a distribuição do antígeno de histocompatibilidade HLA-B27, mas essa relação é bastante diversificada no mundo. Na Europa e no Japão, por exemplo, essa prevalência varia de 0,01% a 1,8%, enquanto que a incidência varia de 0,44/100.000 a 7,3/100.000 pessoas-ano (MACHADO, 2015). Nos países da América Latina, a prevalência varia de 0,03% a 0,19%, no entanto esta estimativa não pode ser aplicada à população brasileira.



Pacientes com EA apresentam risco de mortalidade 1,5 a 2 vezes maior a que população geral, principalmente devido a doenças cardiovasculares, que são uma manifestação extra-articular da doença. Outras causas de morte também foram identificadas, tais como infecções e câncer (STOLWIJK et. al., 2012; DEAN et. al., 2014).

Não há ainda consenso em relação aos critérios diagnósticos e progressão do tratamento para EA, mas critérios de classificação facilitam a identificação das características mais importantes para a definição do diagnóstico e monitoramento do pacientes (BRASIL, 2014).

Os critérios ASAS, por exemplo, permitem a inclusão de pacientes com inflamação ainda sem destruição óssea, e os critérios de classificação modificados de Nova Iorque, a inclusão apenas de pacientes já com dano estrutural, numa fase mais avançada da doença. Na prática assistencial ambos podem ser empregados, mas a tendência atual é usar preferencialmente os critérios ASAS (MACHADO, 2015).

Para o diagnóstico de doença inicial, os critérios ASAS são mais úteis para espondiloartrites axiais, podendo ser utilizados também para as espondiloartrites periféricas. De acordo com tais critérios, pacientes com até 45 anos e lombalgia por mais de 3 meses são classificados como portadores de espondiloartrite axial em dois cenários, que inclui critério obrigatório e critérios possíveis (a ou b), detalhados a seguir:

Quadro 1. Critérios de classificação ASAS para espondiloartrites axiais.

Critério obrigatório	a) Lombalgia inflamatória por, no mínimo, 3 meses e idade de início da doença em até 45 anos
Critérios possíveis (a ou b)	b) Sacroileíte em exames de imagem e, pelo menos, 1 característica de espondiloartrite. c) HLA-B27 e 2 ou mais características de espondiloartrite.

Fonte: BRASIL, 2014

Para avaliação do paciente e do progresso do tratamento foram desenvolvidos instrumentos que auxiliam a quantificação da atividade da doença, do



comprometimento funcional, do grau de lesão estrutural, da evolução do paciente e da qualidade de vida.

Quadro 2. Instrumentos para avaliação de pacientes.

Escalas	Características
<i>Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI)</i>	Avalia atividade da doença. Escala visual analógica (EVA) de 0 a 10 (0 = bom; 10 = ruim) É útil para acompanhar os pacientes, pois reflete situações sensíveis ao tratamento: fadiga, dor axial inflamatória, dor e inflamação articular (excluindo-se a coluna vertebral) e intensidade e duração da rigidez matinal.
<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)</i>	Avalia o grau de limitação funcional. EVA de 0 a 10 (0 = bom; 10 = ruim) Mensura atividades da vida diária dos pacientes e a capacidade de integração do paciente nas atividades cotidianas.
<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)</i>	Avalia a mobilidade vertebral. EVA de 0 a 10 (0 = bom; 10 = ruim) Rotação cervical, teste de Schober modificado (extensibilidade do esqueleto axial), flexão lombar lateral, distância parede-tragus, distância máxima intermaleolar.
<i>Health Assessment Questionnaire (HAQ)</i>	Instrumento avalia funcionalidade e é composto de 20 itens subdivididos em oito categorias e cada questão varia de zero (sem comprometimento funcional) a três (tarefa incapacitante) avaliando questões da vida diária, como vestir-se, comer, andar, entre outras.
<i>Medical Outcomes Study 36-Item Short Form (SF-36)</i>	Instrumento de qualidade de vida composto por oito domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, aspecto emocional, saúde mental, aspectos sociais, vitalidade, dor e percepção geral de saúde.
<i>EuroQol-5D (EQ-5D)</i>	Instrumento composto por duas partes. Sistema descritivo com cinco dimensões de saúde, mobilidade, cuidado pessoal, atividades cotidianas, dor/mal-estar e ansiedade/depressão, para construção da medida de utilidade de vida. EVA para medir o estado geral de saúde de 0 (pior estado de saúde imaginável) a 100 (melhor estado de saúde imaginável)
<i>Ankylosing Spondylitis Spinal Score modificado (mSASSS)</i>	Avalia mudanças radiográficas. Cada vértebra é avaliada: 0 (normal), 1 (erosão ou esclerose), 2 (sindesmofito) ou 3 (sindesmofito em ponte).

Fonte: MACHADO, 2015 adaptado de EUROQOL GROUP, 2000; SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2007; SHINJO & GONÇALVES & GONÇALVES (2006); TORRES & CICONELLI, 2006

2.2. Tratamento recomendado

Diversas diretrizes mostram que os tratamentos disponíveis atualmente visam à redução ou controle da inflamação, bem como alívio da dor do paciente. Esses tratamentos podem ser medicamentosos ou não.



2.2.1. Tratamentos não medicamentosos

A educação do paciente, assim como a fisioterapia e a realização de exercícios físicos, tais como alongamento, educação postural e atividades de recreação, são considerados tratamentos não medicamentosos fundamentais para os pacientes com EpA (YU, 2011; BRAUN *et al.*, 2011, SILVA *et al.*, 2011, RODRIGUEZ-LOZANO *et al.*, 2013).

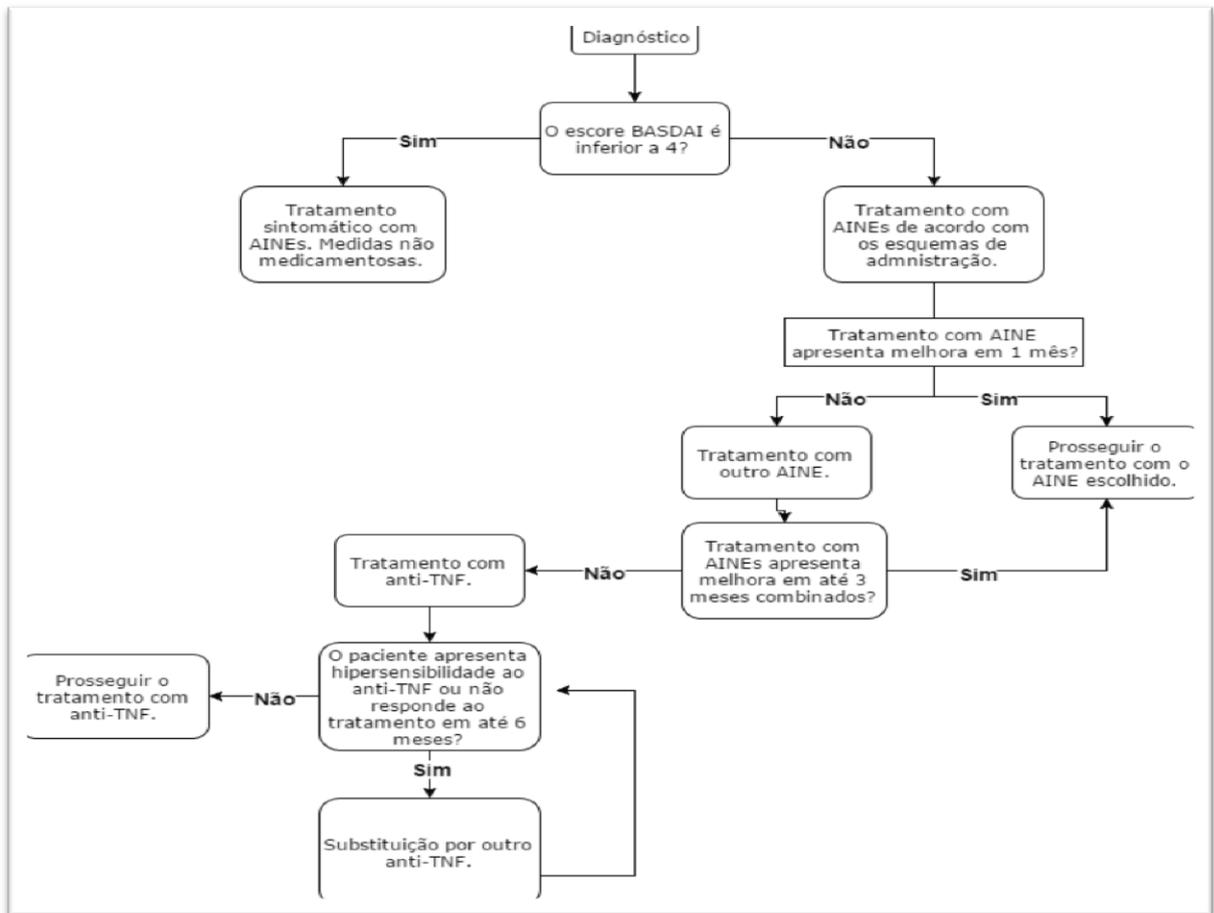
2.2.2. Tratamentos medicamentosos

Os tratamentos medicamentosos incluem anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE), glicocorticóides e agentes bloqueadores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF alfa).

O tratamento medicamentoso da EA busca aliviar a dor, a rigidez e a fadiga, preservar a postura adequada e as funções física e psicossocial, além do controle da atividade da doença. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) do Ministério da Saúde (MS), para a avaliação da atividade da doença de um paciente com EA predominantemente axial, utiliza-se o escore BASDAI, que, numa escala de 0 a 10, um escore igual ou superior a 4 indica doença ativa (BRASIL, 2014), conforme Figura 1.



Figura 1: Fluxograma de tratamento medicamentoso da EA predominantemente axial



Fonte: Brasil, 2014

De maneira geral, a resposta positiva ao tratamento de EAax ocorre quando há redução de, pelo menos, 50% ou de 2 pontos absolutos no BASDAI num período mínimo de 12 semanas (BRASIL, 2014).

2.2.2.1. Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE)

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) são indicados como primeira linha de tratamento. Não existe superioridade clínica cientificamente comprovada de um AINE frente aos demais para o tratamento das EpA mas, devido às respostas terapêuticas individuais e aos possíveis eventos adversos cardiovasculares e gastrintestinais, se faz necessária mais de uma opção terapêutica.



Acredita-se que cerca de 75% dos pacientes com EA em uso de AINE apresentam benefícios em termos de dor, função física e avaliação global (YU, 2011; BRAUN *et al.*, 2011; ESCALAS *et al.*, 2010). Os AINE listados no PCDT do MS são ibuprofeno, naproxeno, ácido acetilsalicílico e metilprednisolona.

2.2.2.2. Medicamentos biológicos anticorpos monoclonais anti-TNF

Medicamentos biológicos são um grupo de drogas que atuam na inibição do sistema imunológico e na redução da inflamação, impedindo a circulação do TNF-alfa. O TNF-alfa consiste em uma proteína que incita o surgimento de uma reação inflamatória no organismo. Assim, os anti-TNF-alfa buscam impedir a ocorrência desta resposta maléfica, atuando quase sempre prematuramente, obstando o desenvolvimento da enfermidade.

2.2.2.2.1. Adalimumabe

Adalimumabe é um anticorpo monoclonal humano recombinante expresso em células de ovário do hamster chinês. O Adalimumabe liga-se especificamente ao TNF-alfa e neutraliza sua função biológica bloqueando a interação deste com os receptores TNF p55 e p75 da superfície celular. Além disso, o medicamento modula também as respostas biológicas induzidas ou reguladas pelo TNF-alfa, incluindo as alterações dos níveis das moléculas de adesão responsáveis pela migração leucocitária (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1 com uma CI50 de 0,1-0,2 nM) (ANVISA, 2017a).

O Adalimumabe é fabricado pela empresa AbbVie. Está aprovado, de acordo com as indicações constantes na bula, para: artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante, doença de Crohn, colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa, psoríase em placas, artrite idiopática juvenil poliarticular (ANVISA, 2017a).

2.2.2.2.2. Etanercepte

O Etanercepte é um anticorpo monoclonal anti-TNF-alfa cujo mecanismo está associado ao TNF-alfa ao se ligar à forma solúvel e à superfície celular do mesmo. Também pode modular respostas biológicas controladas por outras moléculas de



etapas posteriores da cadeia (p. ex., citocinas, moléculas de adesão ou proteinases) que são induzidas ou reguladas pelo TNF-alfa (ANVISA, 2017b).

O Etanercepte está aprovado, de acordo com as indicações constantes na bula, para: artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante, doença de Crohn, colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa, psoríase em placas, artrite idiopática juvenil poliarticular (ANVISA, 2017b).

2.2.2.2.3. Infliximabe

O Infliximabe é um anticorpo monoclonal anti-TNF-alfa quimérico humano-murino (parte semelhante à estrutura do anticorpo humano e parte semelhante à estrutura do anticorpo do rato), cujo mecanismo de ação consiste na neutralização do TNF-alfa por mediação de morte celular programada (ANVISA, 2017c)

O Infliximabe é fabricado no Brasil pela Fundação Oswaldo Cruz - BioManguinhos. É aprovado, de acordo com as indicações constantes na bula, para: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, psoríases em placas, doença de Crohn, colite ou retrocolite ulcerativa (ANVISA, 2017c).

2.2.2.2.4. Golimumabe

O Golimumabe é um anticorpo monoclonal humano produzido a partir de tecnologia do DNA recombinante. Seu mecanismo compreende a formação de complexos de alta afinidade e estabilidade com formas bioativas solúveis e transmembranais do TNF-alfa, o que o impede de se ligar aos seus receptores, reduzindo a inflamação. Este bloqueio do TNF-alfa pode também reduzir a capacidade do sistema imunológico em combater infecções (ANVISA, 2017d).

O Golimumabe é indicado para reduzir os sinais e os sintomas da doença, melhorar a função física e qualidade de vida relacionada a saúde (ANVISA, 2017d).

ⁱ <https://www.saredrogarias.com.br/wyeth> \h



3. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Certolizumabe pegol

Nome comercial: Cimzia®

Fabricante: UCB

Demandante: UCB

Indicação aprovada na Anvisa:

Doença de Crohn: 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 a terapia convencional.

Artrite Reumatoide: indicado para a redução dos sinais e sintomas e inibição da progressão de danos articulares estruturais em adultos com artrite reumatoide ativa de moderada a grave, em pacientes com resposta anterior inadequada à terapia com fármacos antirreumáticos não biológicos modificadores do curso da doença (DMARDs). Certolizumabe pegol deve ser utilizado preferencialmente de forma concomitante a fármacos antirreumáticos não biológicos modificadores do curso da doença (DMARDs) ou como monoterapia.

Artrite Psoriásica: em combinação com metotrexato é indicado para o tratamento com artrite psoriásica ativa em adultos quando a resposta anterior a terapia com DMARDs tenha sido inadequada. Certolizumabe pegol pode ser administrado como monoterapia em casos de intolerância ao metotrexato, ou quando o tratamento contínuo com metotrexato for inadequado.

Espondiloartrite axial: indicado para o tratamento de pacientes adultos com espondiloartrite axial ativa grave, compreendendo:

Espondilite anquilosante (EA): adultos com espondilite anquilosante ativa grave que tiveram resposta inadequada, ou são intolerantes, à fármacos antiinflamatórios não esteroides (AINES).

Espondiloartrite axial sem evidência radiográfica de EA: adultos com espondiloartrite axial ativa grave sem evidência radiográfica de EA, porém, com sinais evidentes de inflamação detectados por proteína C-reativa (PCR) elevada e/ou



ressonância magnética (RM), que tiveram resposta inadequada, ou são intolerantes, à AINES (ANVISA, 2017e).

Indicação proposta pelo demandante: Cimzia® (certolizumabe pegol) é indicado para o tratamento de espondiloartrite axial em pacientes com doença ativa (tanto axial quanto periférica) e com falha terapêutica inicial com o uso de AINE.

Posologia e Forma de Administração: Cimzia® (certolizumabe pegol) é administrado por via subcutânea.

A dose de indução recomendada de Cimzia® (certolizumabe pegol) para pacientes adultos é de 400 mg (administrada como 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 para pacientes adultos com espondiloartrite axial é de 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas (ANVISA, 2017e).

Patente: Válida até 05/06/2021.

Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) **
Certolizumabe pegol 200mg/mL 02 seringa preenchida	R\$459,10	R\$ 1.264,63

*Preço apresentado pelo demandante. ** PMVG = Preço Fábrica (PF) aprovado pela CMED (ICMS 0%) – Coeficiente de Adequação de Preço (CAP) de 21,87%

Contraindicações: Hipersensibilidade ao certolizumabe pegol ou a qualquer outro componente da formulação. Tuberculose ativa ou outras infecções graves como sepse, abscessos e infecções oportunistas (ANVISA, 2017e).

Precauções: Recomenda-se precaução em pacientes acometidos por infecções graves, hepatite B, maglinidades, insuficiência cardíaca congestiva, além de gestantes (ANVISA, 2017e).

Eventos adversos da classe medicamentosa: ocorrência de infecções (bacterianas, virais, tuberculose), reações infusionais, reações hematológicas, neurológicas, gastrointestinais, cardiovasculares, ocorrências neoplásicas (neoplasias sólidas e da linhagem hematológica), imunogenicidade, outras ocorrências e reposta vacinal alterada (ANVISA, 2017e).



Mecanismo de ação: O Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF-a) é uma citosina pró-inflamatória que afeta uma grande variedade de funções biológicas, incluindo a regulação positiva de moléculas de adesão, a produção de metaloproteinases de matriz, angiogênese e produção de proteínas de fase aguda. Assim, o TNF-a pode conduzir a inflamações com potencial de danificação das cartilagens, ossos e a mucosa intestinal. Além disso, o TNF-a tem papel importante no desenvolvimento de anemia, leucocitose e trombocitose (RUULS, S. R.; SEDGWICK, 1999).

Uma variedade de doenças, dentre elas a EpA, apresentam desregulação da produção de TNF-a e quando ocorre a inibição de TNF-a nesse grupo de doenças, constata-se melhorias clínicas significativas e redução dos danos das mesmas. Por outro lado, a ausência ou bloqueio de TNF-a também ocasiona problemas na fisiologia e imunologia do indivíduo, com consequente aumento da susceptibilidade a infecções (RUULS & SEDGWICK, 1999).

O certolizumabe pegol é um anticorpo monoclonal anti-TNF-a pegilado, ou seja, passou por processo de modificação de moléculas biológicas através de conjugação química covalente com 2 moléculas de polietilenoglicol. Ele é capaz de inibir o TNF-a ao se ligar às formas solúvel e associada à membrana. O polietilenoglicol é um polímero imunogênico e hidrofóbico, característica que permite melhora do perfil farmacocinético do medicamento, fazendo com que ele seja depositado preferencialmente em tecidos inflamados (VERONESE & MERO, 1999).

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: UCB

Data da solicitação: 20/03/2017

O objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo Laboratório UCB Biopharma S/A no que diz respeito ao certolizumabe pegol ser tão efetivo e seguro quanto os demais tratamentos biológicos disponíveis para a espondiloartrite axial (adalimumabe, infliximabe, etanercepte e golimumabe) em pacientes com doença ativa (tanto axial quanto periférica) e com



falha terapêutica inicial com o uso de AINE, baseado em desfechos como aumento da capacidade funcional, prevenção de dano estrutural, controle dos sintomas e normalização da função social, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Para a avaliação de incorporação do certolizumabe pegol ao SUS o demandante apresentou uma pergunta no formato PICO, cuja estruturação encontra-se no Quadro 3.

Quadro 3: Pergunta estruturada pelo demandante no formato PICO.

P	População	Pacientes com espondiloartrite axial com ou sem evidência radiológica com falha à terapia com AINE
I	Intervenção	Certolizumabe pegol
C	Comparadores	Adalimumabe, infliximabe, etanercepte e golimumabe
O	(Outcomes) Desfechos	Aumento da capacidade funcional, prevenção de dano estrutural, controle dos sintomas e normalização da função social.
S	(Study) Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões não sistemáticas

Pergunta: O certolizumabe pegol é tão eficaz e seguro quanto os anti-TNF disponíveis no SUS (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe) para o tratamento de espondiloartrite axial?

A pergunta no formato PICO elaborada pelo demandante não condiz com o objetivo apresentado em seu documento. Na pergunta proposta, a população a ser investigada inclui pacientes com espondiloartrite axial com ou sem evidência radiológica, no entanto, o objetivo apresentado no relatório abrange apenas pacientes com espondilite anquilosante. É importante destacar, ainda, que o título do relatório apresentado pelo UCB refere-se à espondiloartrite axial.

Há uma discordância entre o objetivo da proposta e a pergunta estruturada elaborada para a busca de evidências quanto à abrangência: espondiloartrite axial *versus* espondilite anquilosante.



Outro ponto discordante sobre a estruturação da pergunta refere-se ao fato dela não conter nenhum desfecho de segurança, enquanto o objetivo do relatório é verificar se o certolizumabe pegol é tão seguro e eficaz quanto os demais inibidores de TNF- α disponíveis no SUS.

4.1. Busca de evidência do demandante

A busca de evidências do demandante foi realizada nas bases PubMed, Cochrane Library, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Os termos e resultados dessa busca encontram-se no Quadro 4.

Quadro 4: Busca realizada pelo demandante.

Base de dados	Termos da busca	Número de artigos recuperados
PubMed	("Spondylitis, Ankylosing/drug therapy"[Mesh] OR "Spondylitis, Ankylosing/therapy"[Mesh]) AND "certolizumab")	24
Cochrane Library	"ankylosing spondylitis" and certolizumab	2
LILACS	(certolizumab pegol AND ankylosing spondylitis) OR (certolizumabe pegol AND espondilite anquilosante)	0
CRD	Certolizumab pegol	34

A busca realizada pelo demandante apresenta problemas em relação aos termos utilizados, uma vez que nenhum descritor para o termo espondiloartrite foi utilizado em nenhuma base de dados. Na base PubMed apenas um MESH foi utilizado, restringindo-a, e conseqüentemente aumentando o risco potencial de perda de estudos relevantes. Na base Cochrane Library o termo MESH correto para certolizumabe, "Certolizumab Pegol", não foi utilizado.

Considerando-se que o certolizumabe pegol é fabricado por uma empresa belga, considerou-se relevante realizar nova busca, incluindo pelo menos uma base de



dados europeia. Optou-se por utilizar a base de dados EMBASE, que atualmente tem mais de 24 milhões de citações, ultrapassando, com isto, o MEDLINE em seu conteúdo (ELSEVIER, 2010).

4.2. Nova busca de evidência

Dessa forma, foi realizada nova busca, em 08/05/2017, com termos mais abrangentes, nas bases de dados PubMed, EMBASE, Cochrane e LILACS (Quadro 5).

Quadro 5: Nova busca de evidências

Base de dados	Termos da busca	Número de artigos recuperados
PubMed	((((((((((("Spondylitis, Ankylosing"[Mesh]) OR Spondylitis, Ankylosing[Text Word]) OR Ankylosing Spondylarthritis[Text Word]) OR Spondylarthritis, Ankylosing[Text Word]) OR Ankylosing Spondylitis[Text Word]) OR Spondylarthritis Ankylopoietica[Text Word]) OR Bechterew Disease[Text Word]) OR Bechterew's Disease[Text Word]) OR Rheumatoid Spondylitis[Text Word]) OR Spondylitis Ankylopoietica[Text Word]) OR Ankylosing Spondyloarthritis[Text Word]) OR Ankylosing Spondyloarthritis[Text Word]) OR Spondyloarthritis, Ankylosing[Text Word])) AND (((("Certolizumab Pegol"[Mesh]) OR Certolizumab Pegol[Text Word]) OR Pegol, Certolizumab[Text Word]) OR Cimzia[Text Word])	52
EMBASE	#1'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylating spondylitis' OR 'ankylopoietic spondylarthritis' OR 'ankylopoietic spondylitis' OR 'ankylosing spine' OR 'ankylosing spondilitis' OR 'ankylosing spondylarthritis' OR 'ankylosis spondylitis' OR 'ankylotic spondylitis' OR 'bechterew disease' OR 'morbus bechterew' OR 'spinal ankylosis' OR 'spine ankylosis' OR 'spondylarthritis ankylopoietica' OR 'spondylitis ankylopoetica' OR 'spondylitis, ankylosin' OR 'spondyloarthritis ankylopoietica' OR 'vertebral ankylosis' #2 'certolizumab pegol'/exp OR 'cdp 870' OR 'cdp870' OR 'cimzia' #3 #1 AND #2	608
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees #2 Spondylitis, Ankylosing (Word variations have been	51



	searched) #3 #1 or #2 #4 MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees #5 certolizumab pegol (Word variations have been searched) #6 certolizumab (Word variations have been searched) #7 Certolizumab Pegols (Word variations have been searched) #8 Pegol, Certolizumab (Word variations have been searched) #9 Pegols, Certolizumab (Word variations have been searched) #10 Cimzia (Word variations have been searched) #11 {or #4- #10} #12 #3 and #11	
LILACS	(((((("ANKYLOSING SPONDYLITIS") or "ESPONDILITE ANQUILOSANTE")) or "BECHTEREW DISEASE") or "MARIE-STRUEMPELL DISEASE") or "RHEUMATOID SPONDYLITIS") or "SPONDYLARTHROSIS ANKYLOPOIETICA" [Palavras] and ("CERTOLIZUMABE") or "CERTOLIZUMAB" [Palavras]	0

4.3. Seleção das evidências do demandante

Na busca realizada pelo demandante foram incluídos cinco estudos, sendo uma revisão não sistemática, três revisões sistemáticas e um ensaio clínico randomizado (ECR).

Quadro 6: Estudos incluídos na seleção do demandante.

	Autor	Tipo de estudo	Ano
1	Dhillon	Revisão não sistemática	2014
2	Migliore <i>et al.</i>	Revisão sistemática com meta-análise	2015
3	Callhoff <i>et al.</i>	Revisão sistemática com meta-análise	2015
4	Corbett <i>et al.</i>	Revisão sistemática com meta-análise	2016
5	Sieper <i>et al.</i>	ECR	2015

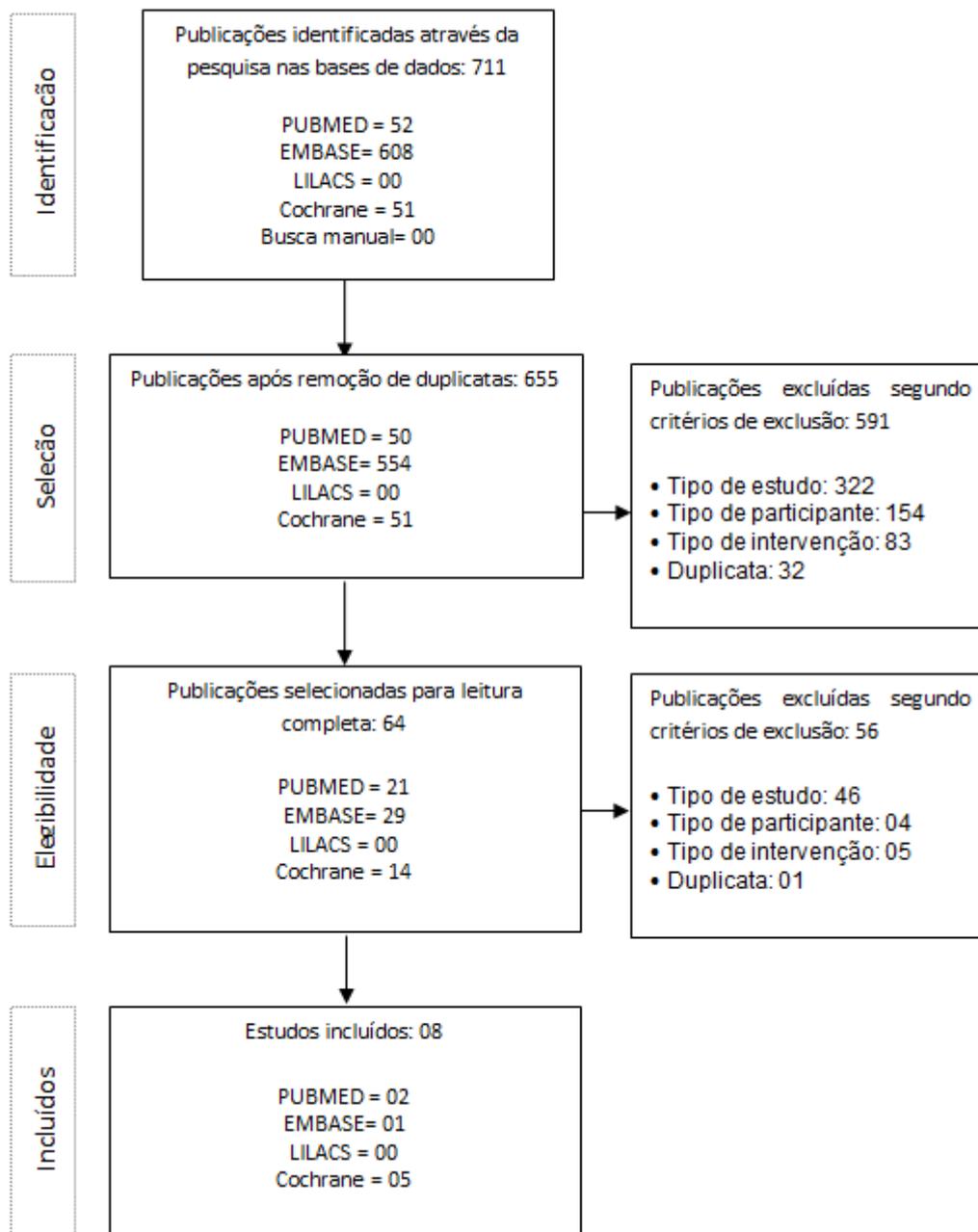
4.4. Nova seleção das evidências

Após a realização da nova busca nas bases de dados, 711 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Dois revisores independentes selecionaram 64 estudos



para leitura na íntegra aplicando os critérios de elegibilidade e nos casos de divergências, um terceiro revisor realizou a avaliação. Dos 64 estudos, 8 estudos foram selecionados e incluídos (Figura 2).

Figura 2: Fluxograma da nova seleção dos estudos.



Embora a nova busca não tenha sido restrita a ECR e revisões sistemáticas, nenhum estudo observacional foi incluído por não atender aos critérios de seleção. Das 7 coortes recuperadas, observou-se que a maioria delas não avaliavam o



certolizumabe pegol ou não permitia a avaliação da eficácia e segurança individualizada do mesmo.

Dos 8 estudos incluídos ao final do processo de seleção, dois coincidiram com os encontrados na busca realizada pelo demandante, conforme Quadro 7.

Quadro 7: Estudos incluídos na nova seleção.

	Autor	Tipo de estudo	Ano
1	Migliore <i>et al.</i> *	Revisão sistemática com meta-análise sobre eficácia	2015
2	Corbett <i>et al.</i> *	Revisão sistemática com meta-análise sobre eficácia e segurança	2016
3	Landewé <i>et al.</i>	ECR RAPID-SpAx avaliando eficácia	2013
4	Sieper <i>et al.</i>	ECR RAPID-SpAx avaliando qualidade de vida	2015
5	Olivieri <i>et al.</i>	Revisão sistemática com meta-análise sobre eficácia	2016
6	Wang <i>et al.</i>	Revisão sistemática com meta-análise sobre eficácia	2016
7	Minozzi <i>et al.</i>	Revisão sistemática com meta-análise sobre segurança	2016
8	Singh <i>et al.</i>	Revisão sistemática com meta-análise sobre segurança	2012

* estudos incluídos pelo demandante

4.5. Descrição da Evidência Clínica

4.5.1. Estudos incluídos apenas na seleção do demandante

Três estudos foram incluídos pelo demandante, mas não foram incluídos na nova seleção realizada, pois não atenderam aos critérios de seleção. São eles: Dhillon (2014), Sieper *et al.* (2015a) e Callhoff *et al.* (2014).

Dhillon (2014)

O estudo de Dhillon (2014) é uma revisão não sistemática de dois ensaios clínicos - RAPID-axSpA e RAPID-PsA - que objetivou rever a eficácia e tolerabilidade do



certolizumabe pegol em pacientes com espondiloartrite axial e artrite psoriática, respectivamente.

Limitações: trata-se de uma revisão de literatura de dois estudos clínicos, ambos patrocinados pelo fabricante. Além disso, o estudo sobre espondiloartrite axial incluído nesta revisão - LANDEWÉ *et al*, 2013 - foi encontrado e incluído na nova seleção realizada, tornando desnecessária a inclusão da revisão realizada por Dhillon (2014). Apesar da busca realizada pelo demandante considerar como critério de inclusão “estudos clínicos randomizados ou revisões de literatura de estudos clínicos com ou sem meta-análise com resultados de eficácia e/ou segurança”, a incorporação de medicamentos no SUS deve basear-se na melhor evidência disponível, não existindo motivo para a inclusão de uma revisão bibliográfica quando há o ECR disponível.

Sieper *et al* (2015a)

Sieper *et al* (2015a) relataram os dados de eficácia e segurança para 2 regimes de dosagem de certolizumabe pegol (200mg a cada 2 semanas e 400mg a cada 4 semanas), referentes ao ECR RAPID-axSpA, realizado pelo fabricante para pacientes com Espondilite Anquilosante e Espondiloartrite não radiográfica até 96 semanas. O estudo foi conduzido com duplo cegamento e controle por placebo até a semana 24 (56 pacientes do grupo placebo que não obtiveram resposta no ASAS20 até a semana 16 foram re-randomizados entre os grupos intervenção), dose-cega entre as semanas 24 e 48, e aberto até a semana 96. As melhorias alcançadas até a 24ª semana em todos os desfechos observados, de maneira geral, foram mantidas até a 96ª semana.

Limitações: os autores relataram como limitações a falta de um braço placebo além da semana 24; as limitações inerentes aos estudos abertos; e a não apresentação de dados radiográficos para avaliação da progressão da espondiloartrite não radiográfica. Além das limitações citadas, questiona-se a inclusão deste estudo como evidência para subsidiar essa proposta de incorporação, visto que o mesmo não apresenta comparador, pois todos os grupos estavam em uso de certolizumabe pegol. Idealmente, os resultados do estudo que teve o placebo como comparador e que foi



finalizado em 24 semanas, é que deveriam ser considerados. Finalmente, deve-se frisar que este estudo foi patrocinado pela indústria fabricante do medicamento.

Callhoff et al (2014)

O estudo de Callhoff e colaboradores é uma revisão sistemática com meta-análise de comparação indireta de ensaios clínicos randomizados. Por meio dessa, buscou-se investigar a eficácia dos anti-TNF-a: adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe pegol *versus* placebo, para o tratamento de espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica. Um total de 20 estudos com 24 braços diferentes de tratamento com anti-TNF-a foram incluídos, sendo seis estudos com adalimumabe, um com certolizumabe, sete com etanercepte, um com golimumabe e cinco com infliximabe. Os pacientes em uso de anti-TNF-a, comparados a pacientes em uso de placebo, apresentaram melhores resultados relacionados à atividade da doença e funções clinicamente relevantes.

Limitações: O estudo não apresenta análise de subgrupos e os anti-TNF-a são comparados apenas com o placebo, não havendo comparação dos anti-TNF-a entre si. Foi declarado conflito de interesse, visto que os autores relataram receber financiamento da Abbvie, Janssen-Cilag, Pfizer, UCB, Merck Sharp & Dohme. Os autores relataram a avaliação de possíveis vieses de publicação, mas não relataram a avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão.

4.5.2. Estudos incluídos pelo demandante e pela nova seleção

Os estudos que foram incluídos pelo demandante e pela nova seleção foram Migliore *et al.* (2015) e Corbett *et al.* (2016).

Migliore et al (2015)

Migliore *et al.* (2015) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise de comparação indireta de ensaios clínicos randomizados duplo-cego com 12 semanas de seguimento, para comparar a resposta ASAS20 entre os anti-TNF subcutâneos: etanercepte, adalimumabe, golimumabe e certolizumabe pegol em pacientes com



Espondilite Anquilosante virgens de tratamento com anti-TNF-a. Foram incluídos cinco ECR, dos quais 2 avaliaram o etanercepte, 1 avaliou o golimumabe, 1 avaliou o adalimumabe e 1 avaliou o certolizumabe pegol. Como resultado, observou-se que todos os agentes anti-TNF-a demonstraram ser mais eficazes na indução de uma resposta ASAS20 do que o placebo. Análises de comparações indiretas entre os quatro agentes anti-TNF-a avaliados no estudo mostraram diferença estatisticamente significativa ao comparar etanercepte, adalimumabe e golimumabe versus certolizumabe pegol quanto a eficácia, assim, o etanercepte, o adalimumabe e o golimumabe demonstraram ser mais eficazes do que o certolizumabe na indução de uma resposta ASAS20.

Limitações: Apesar dos autores terem avaliado como limitações o número de ensaios clínicos incluídos na análise e as diferenças nos procedimentos e entre as populações dos estudo, relataram que essas limitações não parecem invalidar os resultados obtidos. Além disso, identificou-se, no estudo, viés de seleção em relação ao certolizumabe pegol, quando os autores selecionaram um dos grupos amostrais do ECR RAPID-axSpA, priorizando o grupo que utilizou a posologia de 200mg 2x/mês e que apresentou menor resposta ao ASAS20 em 12 semanas em detrimento daquele que utilizou 400mg/mês. O estudo apresenta, ainda, conflito de interesse, pois os autores relataram receber financiamento da Pfizer, Abbvie e Merck. Os autores não relataram a avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão.

Corbett *et al.* (2016)

Uma revisão sistemática com meta-análise foi realizada para determinar a efetividade clínica, segurança e custo-efetividade de cinco anti-TNF-a (adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe) para o tratamento de espondilite anquilosante ou espondiloartrite axial no *National Health Service* (NHS). Um total de 28 ECR foram incluídos, dos quais 26 apresentavam controle por placebo. A qualidade da síntese de evidência realizada por essa revisão foi classificada como boa pela ferramenta da *Cochrane Collaboration*. Ambas as populações, pacientes com espondilite anquilosante e espondiloartrite axial, apresentaram melhores benefícios



clínicos com o uso dos cinco anti-TNF-a quando comparados com o uso de placebo. Esses benefícios do tratamento com anti-TNF-a foram menores para pacientes com espondiloartrite axial quando comparados com os pacientes com espondilite anquilosante, com uma diferença estatisticamente significativa. Em pacientes com espondilite anquilosante os cinco anti-TNFs foram igualmente eficazes e seguro, e essa eficácia parece ser mantida ao longo do tempo.

Limitações: O estudo pode apresentar conflito de interesse, uma vez que dois autores receberam financiamento das indústrias AbbVie, Janssen, Merck Sharp & Dohme Limited, Pfizer and UCB.

4.5.3. Estudos incluídos apenas pela nova seleção

Além da inclusão, em comum com o demandante, das duas revisões apresentadas acima, , também foram incluídas pela nova seleção mais dois relatos de ECR e cinco revisões sistemáticas com meta-análise, apresentados abaixo.

ECR: RAPID-axSpA

Dois relatos do estudo RAPID-axSpA foram incluídos, sendo que um apresenta resultados de eficácia e segurança - Landewé *et al* (2013) - e o outro sobre qualidade de vida - Sieper *et al* (2015b).

O estudo RAPID-axSpA é o único ECR de fase III que avalia o certolizumabe pegol *versus* placebo em pacientes com espondiloartrite axial, incluindo espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica. Trata-se de um estudo multicêntrico, duplo cego e controlado por placebo, realizado em 83 centros na Europa, América no Norte e América Latina. Um total de 325 pacientes foram randomizados. Desses, 107 ficaram no braço do placebo e 218 no braço intervenção. Os pacientes do braço intervenção foram subdivididos randomicamente em dois grupos: 111 receberam certolizumabe pegol 200mg 2x/mês e 107 receberam certolizumabe pegol 400mg 1x/mês. O estudo foi conduzido com duplo cegamento e controle por placebo até a semana 24, sendo que os 56 pacientes do grupo placebo que não obtiveram resposta no ASAS20 até a semana 16 foram re-randomizados entre



os grupos intervenção; dose-cega entre as semanas 24 a 48, e aberto até a semana 96. No início do estudo, a atividade da doença foi considerada similar para espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica.

Landewé *et al.* (2013) relataram que o RAPID-axSpA demonstrou taxas de resposta ASAS20 significativamente maiores nos grupos utilizando certolizumabe pegol, em ambos os esquemas posológicos, 200mg 2x/mês ou 400 mg 1x/mês, quando comparado ao placebo, em 12 semanas de seguimento. Essa diferença na resposta do ASAS20 continuou até a 24ª semana nos dois grupos em tratamento com certolizumabe pegol. Na semana 12, os grupos usando certolizumabe pegol também alcançaram maiores respostas ao ASAS40, ASAS5/6 e ASAS de remissão parcial, com diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,001$), quando comparado ao placebo. Nas semanas 12 e 24, os braços de tratamento com certolizumabe pegol resultaram em melhorias significativas no BASFI, BASDAI, BASMI linear e ASDAS quando comparados ao placebo ($p < 0,001$).

Quando comparadas as subpopulações - espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica, melhorias na resposta ao ASAS20 foram observadas em ambas, sem apresentar diferença entre elas. Observaram-se também melhorias nas taxas de resposta ao ASAS40, alteração ASDAS e BASDAI a partir da linha de base nas duas subpopulações, nas semanas 12 e 24. Melhorias significativas no BASFI e no BASMI linear foram observadas até a semana 24 em doentes tratados com certolizumabe pegol versus placebo em ambas as subpopulações, apesar de valores basais de BASFI e BASMI linear terem sido baixos nos pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica. Eventos adversos durante o tratamento foram relatados por 62,6% dos pacientes com placebo, 76,6% com certolizumabe pegol 200mg 2x/mês e 74,8% com certolizumabe pegol 400 mg 1x/mês. Os autores relataram no artigo que esses valores foram similares entre si, não apresentando diferença entre os grupos quanto aos eventos adversos durante o tratamento, contudo a estatística de comparação não foi descrita.



Sieper et al. (2015b) descrevem os Resultados Relatados pelos Pacientes (RRPs) durante a fase controlada por placebo (24 semanas) do estudo clínico RAPID-axSpA. Os RRP's incluíram dor lombar total, dor lombar noturna, diário de dor, domínio do Índice de Problemas do Sono II (IPS), fadiga, medida de qualidade de vida através de dois instrumentos de avaliação da qualidade de vida para espondilite anquilosante, um específico, o Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQOL) e outro genérico, o Short Form 36-item (SF-36), componentes físicos de pesquisa de saúde (CFP) e componentes mentais (CM). Como resultado, os autores observaram que os pacientes tratados com certolizumabe pegol relataram melhoras significativas a partir da 1ª semana para dor lombar noturna ($P < 0,001$) e ASQOL ($P < 0,05$) em comparação com placebo. Foram observadas melhoras na dor lombar total a partir do dia 2 ($p < 0,05$). Os pacientes tratados com ambos os regimes de dosagem de certolizumabe pegol também apresentaram melhoras significativamente maiores na fadiga, IPS, SF-36, CFP e CM em comparação com o placebo. Os autores concluíram que ambos os esquemas de dosagem de certolizumabe pegol melhoraram rapidamente o bem-estar dos pacientes com espondiloartrites axiais, quando medidos pelos RRP's.

Limitações: Os autores pontuaram como limitação o curto período de acompanhamento (24 semanas - período do ensaio controlado com placebo e duplo-cego) para apresentação dos resultados, afirmando a necessidade de estudos com resultados a longo prazo para confirmar estas observações iniciais. O estudo pode apresentar potencial conflito de interesse, tendo em vista que foi financiado pela UCB Pharma.

Olivieri et al. (2016)

O estudo realizado por Olivieri *et al.* (2016) consistiu em uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados de terapias biológicas em pacientes tratados para Espondiloartrite Axial Não Radiográfica. O desfecho primário usualmente avaliado foi ASAS40, porém quando este não esteve presente, considerou-se o ASAS20. A ocorrência de quaisquer eventos adversos foi avaliada como desfecho secundário. Foram avaliados os medicamentos adalimumabe,



etanercepte e certolizumabe pegol, sendo que os dois primeiros consideraram ASAS40 e o último ASAS20. Todos os medicamentos mostram-se efetivos frente ao placebo. A comparação indireta entre os agentes biológicos, entretanto, sugeriu que pacientes tratados com adalimumabe têm maior probabilidade de alcançar os resultados esperados do que aqueles tratados com etanercepte e certolizumabe pegol. Em termos de segurança, todos apresentaram padrão similar de tolerabilidade quando comparados ao placebo, embora o risco de eventos adversos tenha se apresentado ligeiramente maior com o uso de certolizumabe pegol 200mg a cada duas semanas. Entretanto, as diferenças entre os anti-TNFs avaliados não se mostraram estatisticamente significativa nem para os resultados de segurança, nem de eficácia.

Limitações: A principal limitação do estudo foi a utilização de desfechos distintos entre os comparadores, ASAS40 para o adalimumabe e o etanercepte e ASAS20 para o certolizumabe pegol . Tendo em vista que o ASAS20 é um desfecho mais facilmente alcançável do que o ASAS40, as análises realizadas em relação ao certolizumabe pegol tornam-se inviáveis. Adicionalmente, é importante destacar que os autores não declararam conflito de interesse, embora o estudo tenha recebido financiamento, via bolsa educacional, da indústria Abbvie, fabricante do adalimumabe. Os autores também não relataram a avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão.

Minozzi *et al.* (2016)

Este estudo é uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar a ocorrência de infecções como efeitos adversos associados ao uso dos anti-TNF- α : adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe em pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriática e espondilite anquilosante. Um total de 71 ensaios clínicos randomizados foi incluído, sendo que 16 avaliaram o infliximabe, 22 o adalimumabe, 11 o golimumabe, 7 o certolizumabe pegol e 15 o etanercepte. Dos 71 ECR, a maioria (46) tinha participantes com artrite reumatoide, 9 com artrite psoriática e 16 com espondilite anquilosante. Um total de 22.760 pacientes participaram desses ECR, dos quais 14.766 utilizaram intervenção e 7.994, placebo. A qualidade da síntese de evidência realizada por essa revisão foi classificada



como moderada pela ferramenta da *Cochrane Collaboration*. Foram encontrados, associado ao uso de medicamentos anti-TNF-a, aumento de 20% do risco de infecções, 40% do risco de infecções graves, e 250% do risco de tuberculose. Na análise de subgrupos, foi investigada a diferença entre os riscos de infecções com o uso de cada um dos anti-TNF-a. Obteve-se como resultado, que o uso de golimumabe e de etanercepte está associado ao menor risco de infecções graves, quando comparados aos demais anti-TNF-a, com uma diferença estatisticamente significativa quando utilizado o modelo de efeitos fixos, entretanto essa significância não se mantém quando a análise é realizada pelo modelo de efeitos randômicos. Para os riscos de tuberculose e infecções oportunistas não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os anti-TNF-a, no entanto, o poder dessas análises foi baixo, logo, não se pode excluir a possibilidade da existência de diferença de riscos de ocorrência de tuberculose e infecções oportunistas entre os anti-TNF-a.

Limitações: Apenas um ECR incluído, o RAPID-axSpA, avaliou os efeitos adversos do certolizumabe pegol em pacientes com espondilite anquilosante, os outros seis ECR avaliaram o certolizumabe pegol em pacientes com artrite reumatoide (n=5) e artrite psoriática (n=1). Os autores declararam conflitos de interesse e uma das autoras declarou trabalhar na Pfizer Itália. Além disso, o estudo foi financiado pela Pfizer Itália.

Singh *et al.* (2012)

Singh *et al.* (2012) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise comparando os potenciais efeitos adversos do uso dos anti-TNF-a (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe), antagonista de interleucina IL-1 (anakinra), antagonista de IL-6 (tocilizumabe), anti-CD28 (abatacepte) e anti-célula B (rituximabe) em pacientes com qualquer doença que não o HIV/AIDS. Um total de 160 Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) com 11.954 pacientes e 46 estudos de extensão com 11.954 pacientes foram incluídos. A duração média dos ECR foi de seis meses e nos de extensão foi de 13 meses. Os autores apresentaram a avaliação da qualidade da síntese de evidência individualmente por estudo incluído e por critério avaliado pela ferramenta da *Cochrane Collaboration*. O uso dos biológicos,



comparado ao placebo, estava associado com o aumento dos riscos de efeitos adversos totais, de infecções graves e de tuberculose. O certolizumabe pegol e o anakinra foram associados ao maior risco de infecções graves e o certolizumabe pegol e o infliximabe foram associados ao maior risco de efeitos adversos graves, sendo todas as análises com diferenças estatisticamente significativas. O risco de efeitos adversos graves, tais como, linfoma e falência cardíaca congestiva não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os biológicos e o placebo. O número total de análises de comparações indiretas foi relativamente pequeno. O certolizumabe pegol foi associado ao maior risco de infecções graves, comparado com outros biológicos: abatacepte, adalimumabe, etanercepte, golimumabe e rituximabe; bem como ao maior risco de efeitos adversos graves quando comparado ao adalimumabe e abatacepte, ambas análises apresentaram diferença estatisticamente significativas. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os biológicos em relação aos efeitos adversos totais.

Limitações: A revisão sistemática inclui diferentes medicamentos biológicos além dos anti-TNF- α e pacientes acometidos por distintas enfermidades que não apenas as doenças reumáticas. Dos 160 ECR incluídos na revisão sistemática, apenas seis avaliaram o certolizumabe pegol e somente 10 eram de pacientes com espondilite anquilosante. Resultados de pacientes com EA em uso de certolizumabe pegol referem-se apenas ao ECR RAPID-axSpA. Alguns autores declararam ter conflitos de interesse comercial ou financeiro.

Wang et al. (2016)

Este estudo teve como objetivo saber qual o melhor anti-TNF- α para tratamento de espondilite anquilosante, avaliando um total de 25 estudos comparando a eficácia e a aceitabilidade entre o placebo e algum medicamento, dentre os quais, foram incluídos o etanercepte, o adalimumabe, o golimumabe, o infliximabe e o certolizumabe pegol. Foram avaliados 2.989 participantes, sendo 1.243 usando placebo, 706 etanercepte, 460 adalimumabe, 406 golimumabe, 372 infliximabe e 218 certolizumabe pegol. Todos os cinco anti-TNF α alcançaram



melhores respostas ASAS20, ASAS40, ASAS5/6 e ASAS/Remissão Parcial quando comparados com o placebo. Não houve diferença significativa nas comparações entre os anti-TNF-alfa. O estudo sugeriu, no entanto, que o certolizumabe pegol apresentava menos efeitos desfavoráveis do que o etanercepte, sem diferença estatisticamente significativa entre eles. Os autores declararam não ter conflitos de interesse comercial ou financeiro.

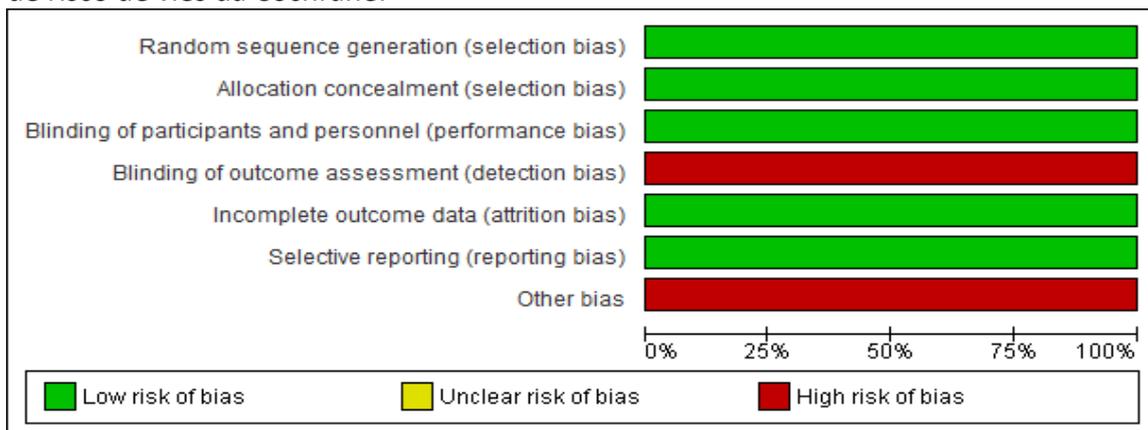
Limitações: os autores relataram a avaliação de possíveis vieses de publicação, mas não relataram a avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão.

4.6. Qualidade das Evidências

4.6.1. Qualidade do ECR RAPID-axSpA

Um relato da fase *open-label* do ECR RAPID-axSpA foi incluído pelo demandante e outros dois relatos da fase duplo-cega foram incluídos pela nova seleção. A qualidade desses ECR foi avaliada pela ferramenta de risco de viés da Cochrane e apresentada na figura 3 (HIGGINS; GREEN, 2011)..

Figura 3: Avaliação da qualidade do ECR RAPID-axSpA pela ferramenta de risco de viés da Cochrane.



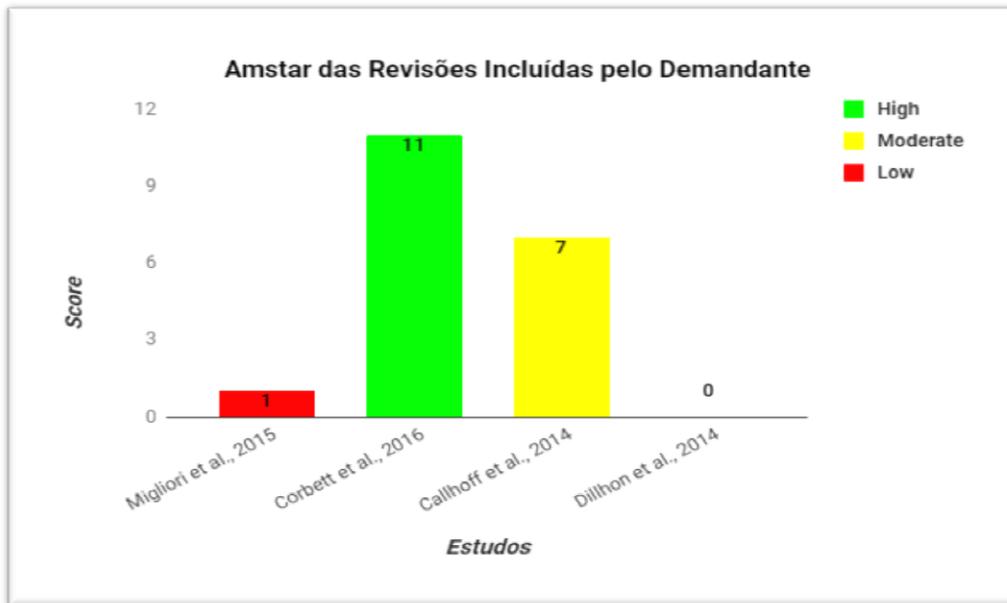
De acordo com a figura 3 observa-se que o ECR RAPID-axSpA apresenta boa qualidade metodológica e baixo risco de viés em cinco dos sete critérios avaliados pela ferramenta Grade.



4.6.2. Qualidade das revisões incluídas pelo demandante

A qualidade das revisões incluídas pelo demandante foi avaliada pela ferramenta Amstar conforme o gráfico 1 (SHEA, 2009).

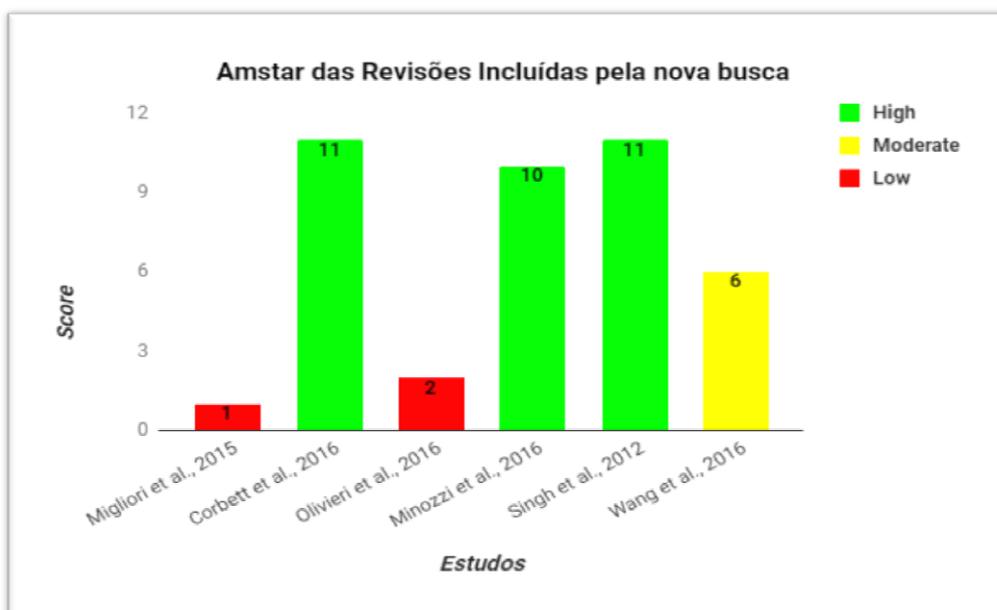
Gráfico 1: Amstar das revisões incluídas pelo demandante.



4.6.3. Qualidade das revisões incluídas na nova seleção

A qualidade das revisões incluídas pela nova seleção foi avaliada pela ferramenta Amstar conforme o gráfico 2.

Gráfico 2: Amstar das revisões incluídas pela nova busca.

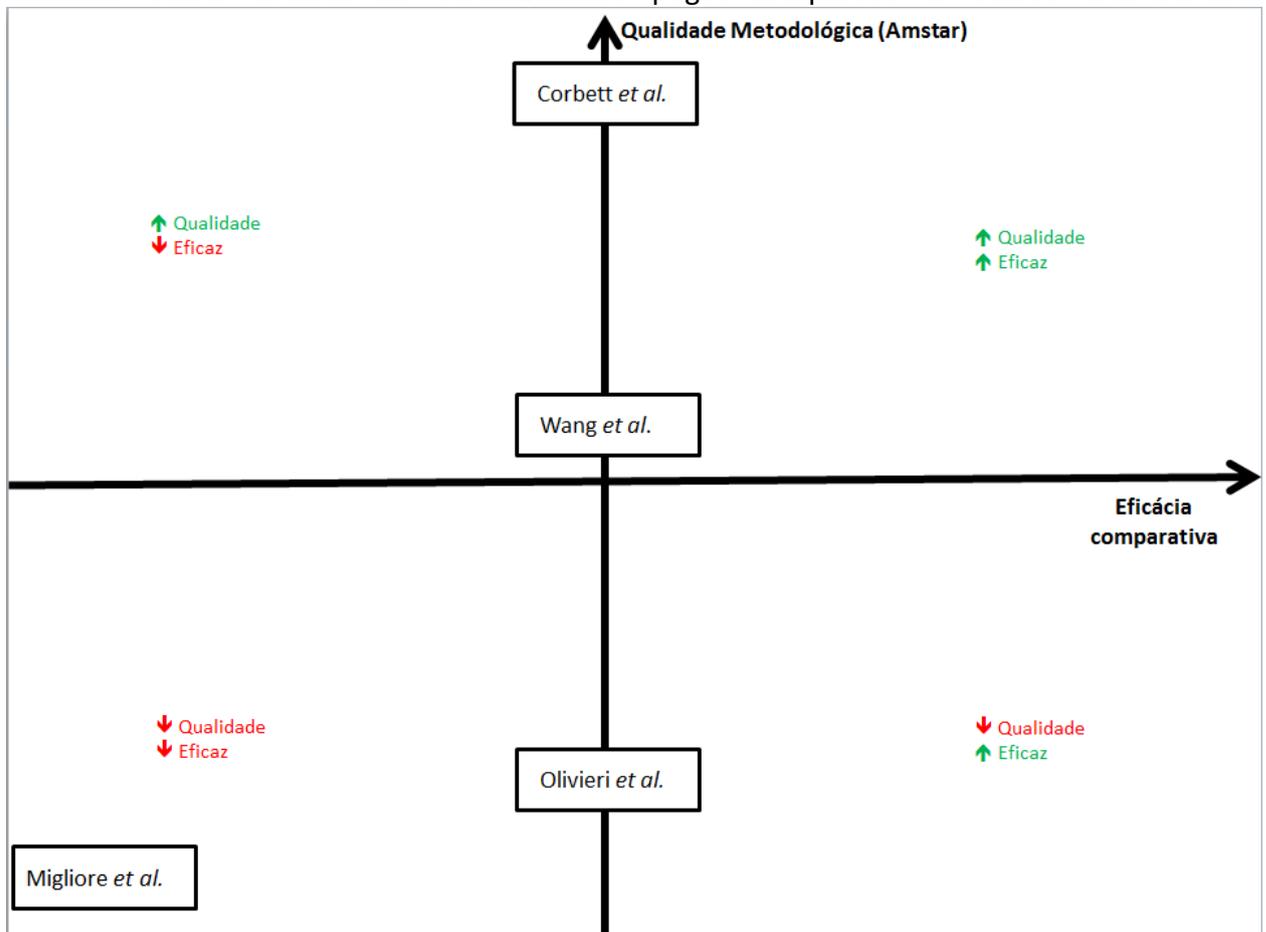




4.7. Conclusão sobre as evidências selecionadas na nova busca

Das seis revisões incluídas na nova busca, três relataram que o certolizumabe pegol é igualmente eficaz, quando comparado a outros anti-TNF-alfa. Apenas Migliore *et al.* (2015) mostraram que o certolizumabe pegol foi menos eficaz no alcance de ASAS20, quando comparado indiretamente a outros anti-TNF-alfa, porém, apresentou importante viés de seleção e baixa qualidade metodológica (avaliada pelo Amstar) (Figura 4).

Figura 4: Avaliação simultânea da qualidade metodológica *versus* resultado das revisões incluídas sobre eficácia do certolizumabe pegol comparado a outros anti-TNF-alfa.

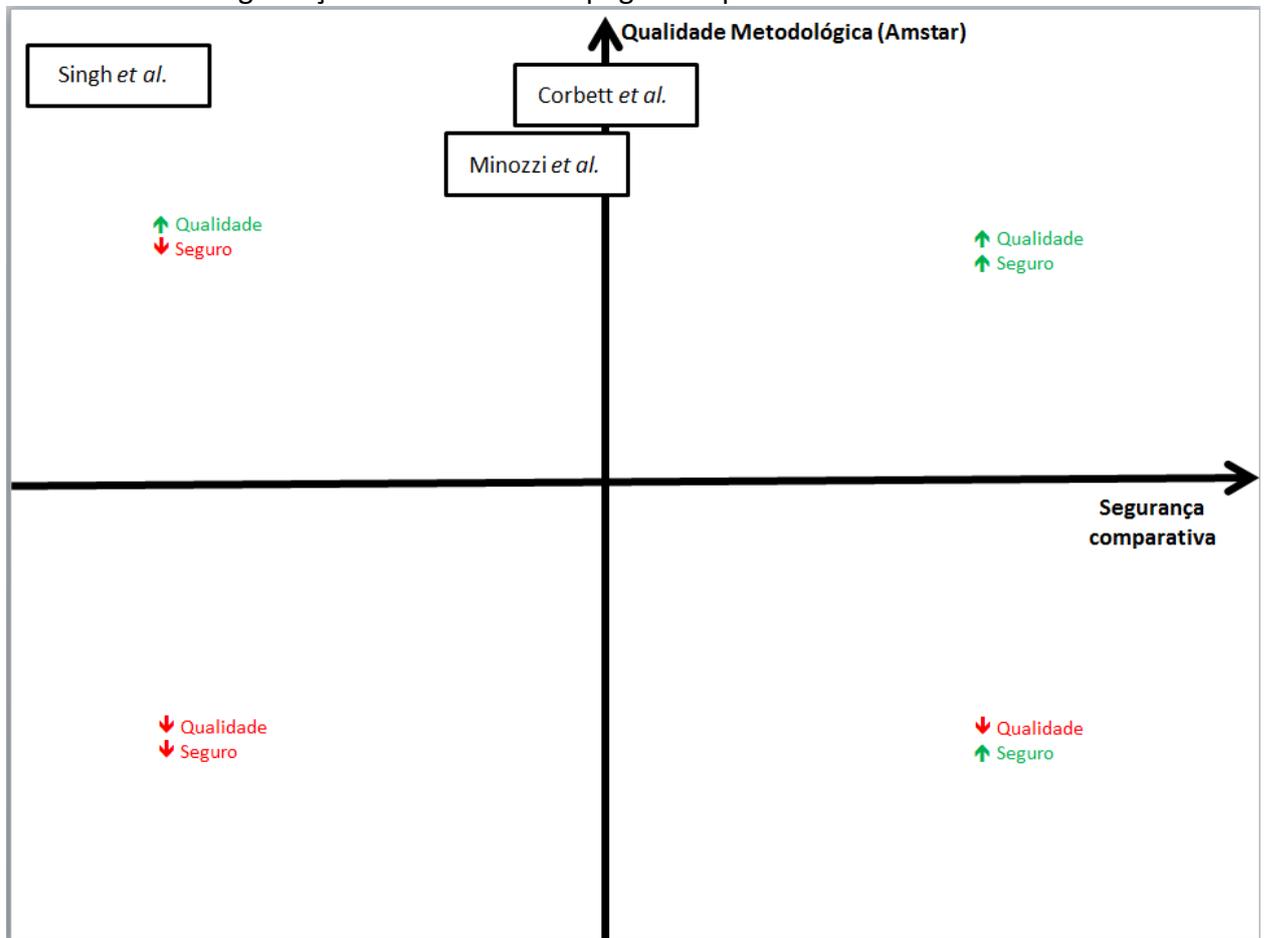


Em relação à segurança, Collbert *et al.* (2016) relataram que o certolizumabe pegol foi igualmente seguro quando comparado a outros anti-TNF-alfa. Minozzi *et al.* (2016) relataram que o certolizumabe pegol foi menos seguro que o golimumabe e etanercepte, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa no modelo de efeitos randômicos (apenas no modelo de efeitos fixos). Singh *et al.* (2012) relataram



maior risco de infecções e efeitos adversos graves com o uso do certolizumabe pegol quando comparado com outros biológicos, com diferença estatisticamente significativa. Contudo, os autores verificaram, nas análises estratificadas pela doença, a ocorrência de diferentes riscos de efeitos adversos nas diferentes doenças. Desta forma, sugere-se que esses resultados sejam interpretados com cautela, uma vez que não estão claro como essas diferenças de risco de efeitos adversos, entre as várias condições, de fato se apresentam (Figura 5).

Figura 5: Avaliação simultânea da qualidade metodológica *versus* resultado das revisões incluídas sobre segurança do certolizumabe pegol comparado a outros anti-TNF-alfa.





5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O modelo da avaliação de custo-minimização conduzida pelo demandante (UCB®) foi considerado adequado uma vez que tanto a busca do demandante quanto a nova seleção de evidências demonstraram que o certolizumabe pegol tem eficácia clínica semelhante aos demais anti-TNF-alfa disponíveis no SUS (adalimumabe, infliximabe, etanercepte e golimumabe) para tratamento de espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica. Nesta circunstância, portanto, é dispensável a análise de custo-efetividade.

Os custos considerados na análise do demandante foram restritos aos de aquisição dos diferentes anti-TNF-alfa, já que, no panorama brasileiro, estes representam mais de 96% dos custos diretos relacionados ao manejo da espondilite anquilosante (Azevedo, 2015).

Com exceção do infliximabe, os demais anti-TNF-alfa analisados na avaliação econômica são administrados por via subcutânea. Desse modo, apresentam custos de monitorização e de acompanhamento por profissionais de saúde semelhantes, por isso tais custos foram desconsiderados.

5.1. Estimativa do custo do tratamento

Para estimar o custo do tratamento com os anti-TNF, foram consideradas as apresentações farmacêuticas registradas na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS), os preços pagos pelo Ministério de Saúde (MS) e o proposto pela UCB.

O preço de aquisição de cada anti-TNF-alfa foi obtido por meio de pesquisas no Portal Transparência, disponibilizado pela Controladoria Geral da República. Para o cálculo do custo total do infliximabe, cuja posologia leva em consideração o peso do paciente, o peso considerado foi de 76 quilogramas, com base em pesquisa no banco de dados do DATASUS. O consumo anual foi calculado por paciente para cada anti-TNF-alfa e foram estimados os custos para o primeiro ano e para os anos subsequentes



de tratamento, considerando a posologia indicada nas bulas dos anti-TNF-alfa e no PCDT do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014).

Os dados utilizados e os resultados obtidos para as estimativas de custo mensal e anual, considerando as diversas apresentações disponíveis, estão apresentados na tabela 2.

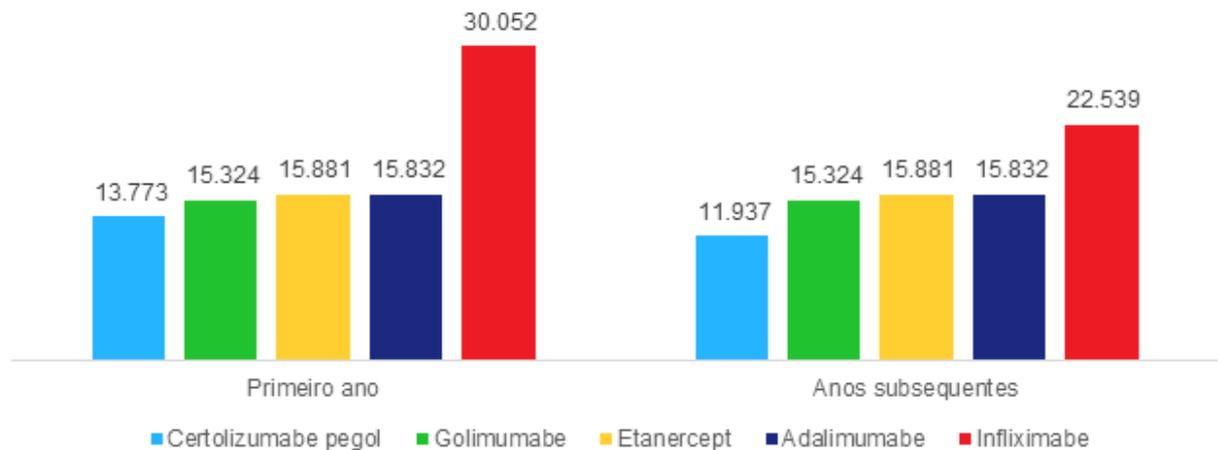
Tabela 2 - Posologia e consumo anual por anti-TNF-alfa.

Droga	Posologia	Consumo 1º ano	Consumo 2º ano	Preço de aquisição	Custo 1º ano	Custo manutenção
Certolizumabe	Semanas 0, 2 e 4: 400 mg Manutenção: 400 mg/mês	6,0g 15 injeções	5,2g 13 injeções	R\$459,10	R\$13.773,00	R\$11.018,40
Adalimumabe	Duas injeções de 40 mg/mês	0,96g 24 injeções	0,96g 24 injeções	R\$659,68	R\$15.832,32	R\$15.832,32
Infliximabe	Semanas 0, 2 e 6: 5mg/kg Manutenção: 5mg/kg a cada 2 meses	3,2g 32 ampolas	2,4g 24 ampolas	R\$939,14	R\$30.052,48	R\$22.539,36
Etanercepte	50 mg/semana	2,4g 48 injeções	2,4g 48 injeções	R\$330,85 R\$165,43	R\$15.880,80 R\$15.881,28	R\$15.880,80 R\$15.881,28
Golimumabe	50 mg/mês	0,6g 12 injeções	0,6g 12 injeções	R\$1.276,98	R\$15.323,76	R\$15.323,76

De acordo com os dados apresentados, a avaliação de custo-minimização realizada pelo demandante estimou que, no primeiro ano de tratamento, o certolizumabe pegol teria um custo 13% inferior ao adalimumabe, 54% inferior ao infliximabe, 13% inferior ao etanercepte e 10% inferior ao golimumabe. Nos anos subsequentes, o certolizumabe pegol teria um custo 25% inferior ao adalimumabe, 47% inferior ao infliximabe, 25% inferior ao etanercepte e 22% inferior ao golimumabe (Gráfico 3).



Gráfico 3 - Resultados da análise de custo-minimização – custo anual por intervenção (em reais).



Fonte: Relatório do demandante

6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O objetivo da análise de impacto orçamentário foi compreender qual o impacto financeiro que a incorporação do certolizumabe pegol para tratamento de pacientes com espondiloartrite axial e falha prévia ao tratamento com AINE traria para o SUS.

Os custos assumidos nesta análise foram os mesmos utilizados na análise de custo-minimização citada anteriormente. O horizonte temporal assumido foi de cinco anos, contabilizados a partir de 2017.

Partiu-se de uma população inicial de 12.792 pessoas em 2014, recebendo medicamentos biológicos para espondilite anquilosante. O ano de 2014 foi utilizado como referencia, por ser o último ano completo com dados disponíveis no DATASUS no período de realização da análise pelo demandante.

A taxa de entrada de novos pacientes no modelo foi calculada com base no histórico de novos pacientes desde 2011, coletado nas bases de dados do DATASUS. O cálculo foi feito considerando a proporção percentual de pacientes que iniciaram o tratamento com medicamento biológico no ano em análise em relação ao total de pacientes do ano anterior. Um exemplo ilustrativo pode ser visto no Quadro 8. A taxa de entrada de novos pacientes decresce a cada ano, indo de 71% em 2012 até 38% em 2014.



Quadro 8 - Exemplo de cálculo da taxa de entrada

Número total de pacientes em 2011 (A)	4.971
Pacientes iniciando tratamento em 2012 (B)	3.549
Taxa de entrada [(B)/(A)]	71%

Fonte: Relatório do demandante

Utilizando-se o histórico de entrada de novos pacientes, construiu-se a seguinte equação para cálculo da taxa de novos pacientes a cada ano: $y = 0,77x^{-0,82}$, na qual y representa a taxa de entrada em função do ano, e a variável x representa o ano em análise, sendo que 2012 é o ano 1, 2013 é o ano 2, chegando, sucessivamente, ao ano 9 em 2020. Calculando-se a média aritmética das taxas de entrada entre os anos de 2015 até 2020, chega-se à taxa de entrada média de 17% ao ano, valor aplicado no modelo de impacto orçamentário.

A taxa de troca de anti-TNF-alfa foi calculada dividindo-se o número de pacientes que receberam mais de um anti-TNF-alfa no mesmo ano pelo número total de pacientes recebendo drogas biológicas neste mesmo ano. A taxa assumida foi de 3% ao ano.

A taxa de saída de pacientes do modelo foi calculada dividindo-se o número de pacientes que deixaram de receber medicamentos biológicos (ou seja, que receberam no ano anterior e não receberam no ano em análise) pelo número total de pacientes em tratamento no ano anterior. As taxas de saída, ano a ano, variaram de 13% a 16%. Para o modelo de impacto orçamentário foi considerada, como taxa de saída, a média aritmética das taxas de saída do período de 2012-2014, cujo valor foi 14%.

O número total de pacientes no modelo chegou a 14.937 em 2020. A variação, ano a ano, está apresentada na Gráfico 4.



Gráfico 4 - Estimativa do número de pacientes em tratamento, ano a ano, de 2015 a 2020.



Fonte: Relatório do demandante

Devido a incorporação tardia, quando comparada aos outros anti-TNF-alfa concorrentes, já disponibilizados pelo SUS, prevê-se que o certolizumabe pegol terá uma cota de mercado máxima de 10% sobre os pacientes novos ou em troca de medicamentos biológicos. Desta forma, estimou-se que, em 2020, o certolizumabe pegol terá 10% de *market share* sobre os pacientes novos ou em troca de medicamento biológico, ou seja, 10% dos 2.902 pacientes mostrados na Figura 7. Assumiu-se que o produto tomará participação de forma igualitária aos outros anti-TNF-alfa concorrentes adalimumabe, infliximabe e etanercepte, como exemplificado pela Tabela 2. Adotou-se uma curva de adoção teórica, baseada em exemplos de outros medicamentos.

Visto que o golimumabe foi recentemente recomendado pela CONITEC e não está ainda presente no PCDT, assume-se que o certolizumabe pegol terá o mesmo comportamento do golimumabe, considerando-se o mesmo *market share* para o modelo de impacto orçamentário.

Tabela 3 - Projeção de *market share* do certolizumabe pegol em pacientes novos ou trocando de tratamento

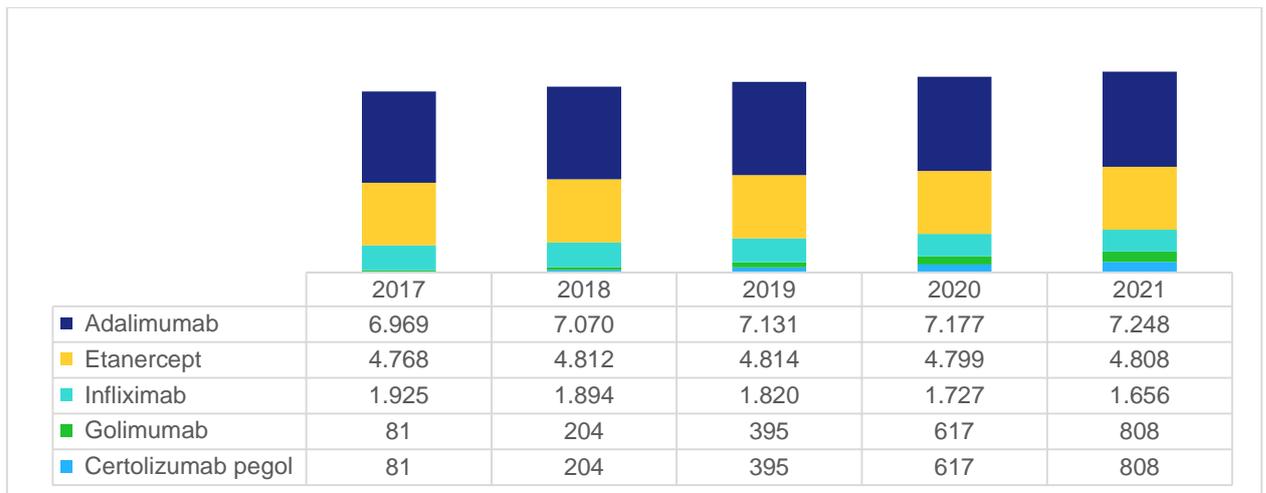
	2017	2018	2019	2020	2021
Certolizumabe pegol	3%	5%	8%	10%	10%
Adalimumabe	48%	47%	44%	42%	42%
Infliximabe	12%	10%	8%	6%	6%
Etanercepte	32%	31%	28%	27%	27%
Golimumabe	3%	5%	8%	10%	10%

Fonte: Relatório do demandante



Com base nas dinâmicas populacionais apresentadas anteriormente, foi estimado o número de pacientes por intervenção, para cada ano, no período entre 2017 e 2021 (Gráfico 5). Esses dados foram utilizados como base para o cálculo do impacto orçamentário da incorporação do certolizumabe pegol no SUS.

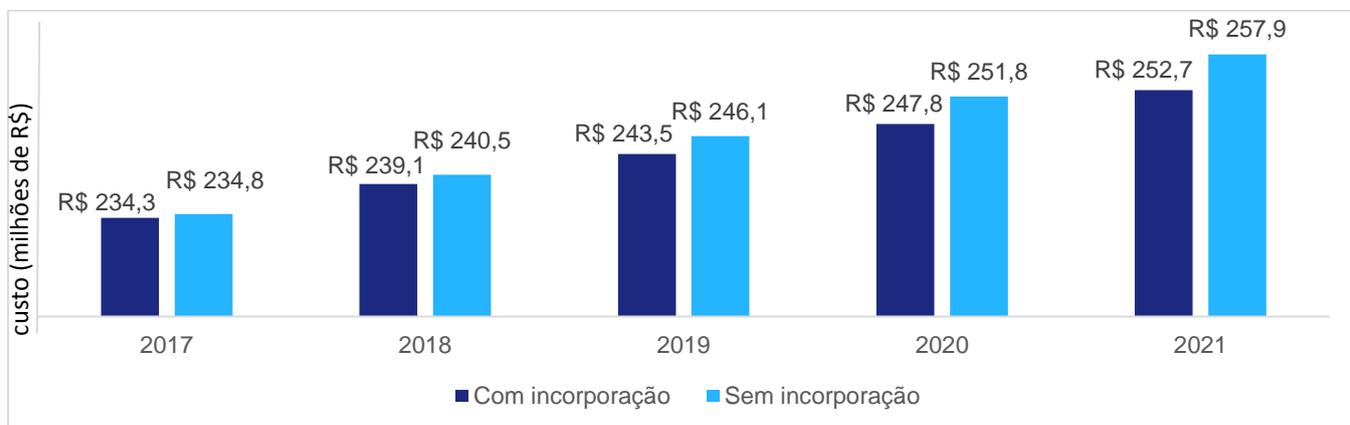
Gráfico 5 - Estimativa do número de pacientes por intervenção, para cada ano, no período de 2017 a 2021.



Fonte: Relatório do demandante

Levando-se em consideração o custo anual das intervenções e a projeção do número de pacientes por intervenção, a incorporação do certolizumabe pegol geraria uma economia acumulada de cerca de 13,6 milhões de reais no período entre 2017-2021, como pode ser visto na Gráfico 6.

Gráfico 6 - Comparação dos custos anuais (milhões de R\$), entre os cenários com e sem incorporação do certolizumabe pegol, no período de 2017 a 2021.



Fonte: Relatório do demandante



A fim de avaliar quais parâmetros inseridos no modelo, que podem ser fonte de incerteza, e interferem no resultado do impacto orçamentário, foi realizada análise de sensibilidade univariada. Nessa análise foram avaliados os efeitos no resultado final das variações dos seguintes parâmetros: peso do paciente, *market share* do certolizumabe pegol, taxa de descontinuação (taxa de saída) do tratamento com biológicos, taxa de troca de tratamento biológico, taxa de entrada de pacientes no modelo e valor de aquisição dos medicamentos. Para o preço de aquisição dos medicamentos, foi considerado um limite inferior de preço, calculado como 50% do preço extraído do portal transparência, e um limite superior, calculado como um acréscimo de 20% sobre o mesmo preço. Os parâmetros considerados para esta análise estão apresentados no Quadro 9.

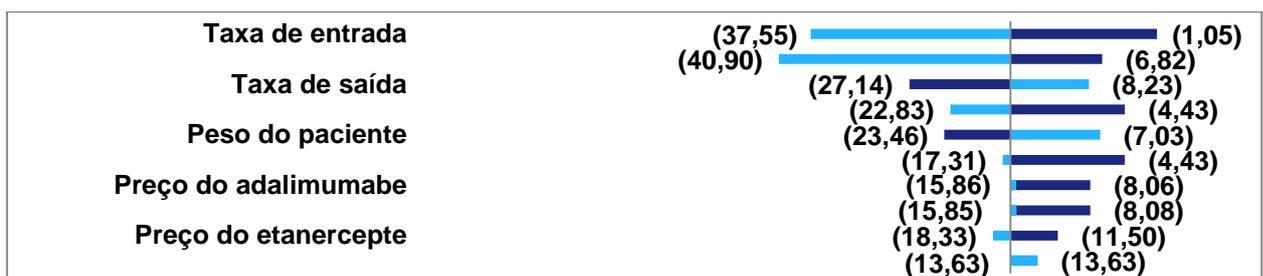
Quadro 9 - Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade univariada.

Parâmetro	Caso base	Limite inferior	Limite superior
Peso do paciente	76	40	120
Market share	10%	5%	30%
Taxa de saída	14%	0%	30%
Taxa de troca	3%	0%	10%
Taxa de entrada	17%	0%	30%
Preço - adalimumabe - 40 mg	659,68	329,84	791,62
Preço - certolizumabe pegol - 200 mg	459,10	229,55	550,92
Preço - infliximabe - 100 mg	939,14	469,57	1.126,97
Preço - etanercepte - 50 mg	330,85	165,43	397,02
Preço - golimumabe - 50 mg	1.276,98	638,49	1.532,38

Fonte: Relatório do demandante

Como resultado da análise de sensibilidade, observou-se que nenhuma das variáveis, quando alterada sozinha, causou mudança na avaliação de impacto orçamentário, ou seja, não foi obtido nenhum resultado com impacto orçamentário positivo (Gráfico 7).

Gráfico 7 – Gráfico de tornado resultado da análise de sensibilidade univariada.



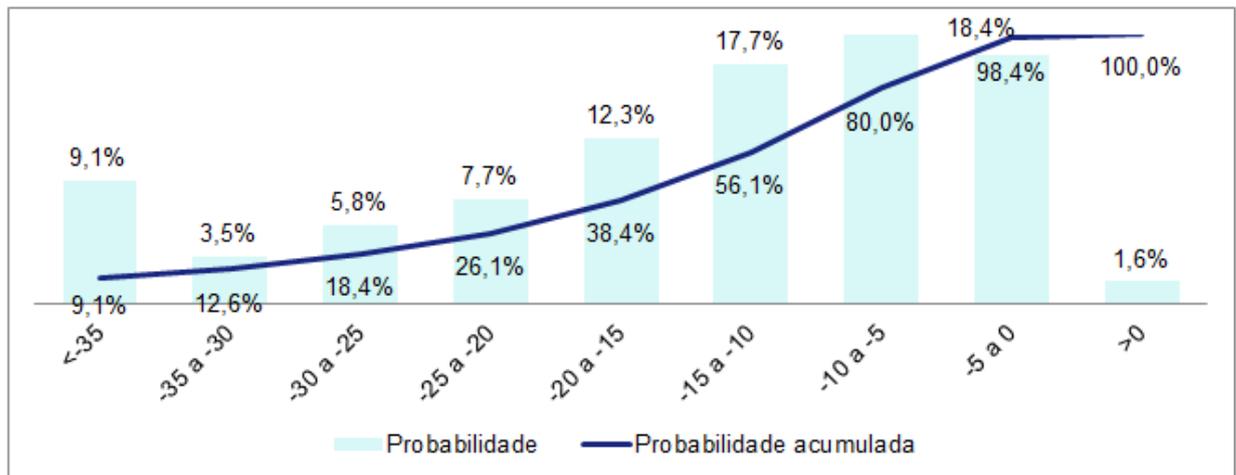
Fonte: Relatório do demandante



No caso mais conservador, em que a taxa de entrada de novos pacientes no modelo foi nula, a economia gerada ao Ministério da Saúde foi de R\$ 1,05 milhões de reais. Vale ressaltar que, mesmo com variações de preço dos outros anti-TNF-alfa, a incorporação do certolizumabe pegol permaneceu gerando redução de custos.

De acordo com a simulação de mil casos, considerando os dados apresentados, a probabilidade da incorporação do certolizumabe pegol gerar economia é de 98,4%, com 56% de probabilidade dessa economia ser superior a R\$ 10 milhões, como apresentado no Gráfico 8.

Gráfico 8 - Probabilidades de diferença entre os cenários com e sem incorporação do certolizumabe pegol (faixas em milhões de R\$)



Fonte: Relatório do demandante

De acordo com os resultados da análise de impacto orçamentário, a incorporação do certolizumabe pegol ao rol de tratamentos disponíveis para a espondilite anquilosante pelo SUS tem uma probabilidade superior a 99% de gerar economia em relação ao panorama atual, com uma economia provavelmente superior a dez milhões de reais.

O demandante afirmou que utilizou dados do mundo real, extraídos do DATASUS, para a elaboração do modelo. Relatou também, que essa prática, aliada à realização da análise de sensibilidade, gerou resultados confiáveis, robustos e condizentes com a realidade brasileira.



Por outro lado, o demandante ressaltou que o presente estudo possui limitações como, por exemplo, não ter considerado a entrada de outros biossimilares no mercado nacional. Esta é uma observação que deve ser feita, uma vez que, as drogas atualmente presentes no PCDT da espondilite anquilosante foram lançadas já há mais de uma década, e o governo brasileiro tem se esforçado para, por meio de parcerias, viabilizar a produção nacional destes medicamentos. No entanto, pode-se considerar que os resultados obtidos por este estudo são suficientemente críveis, já que esta questão foi tratada indiretamente pela análise de sensibilidade, que estimou a possibilidade de custos até 50% mais baixos que os atualmente praticados.

6.1. Limitações do impacto orçamentário

Na análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante, a taxa de entrada pode estar superestimada, uma vez que os cálculos para a mesma foram feitos considerando os anos de 2014 a 2020, e não o horizonte temporal proposto (2017 a 2021), tendo em vista que a taxa de entrada decresce anualmente. Nesse sentido a economia estimada pelo demandante nesta análise pode estar sobre-estimada, porém, a análise de sensibilidade da avaliação econômica contemplou essa variação da taxa de entrada e ainda assim, mostrou que nenhum resultado com impacto orçamentário positivo foi obtido.

7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

- *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* da Inglaterra – incorporou o certolizumabe pegol para o tratamento de espondilite anquilosante ativa e espondiloartrite axial não radiográfica, em pacientes adultos que não respondem ou não toleram o uso de anti-inflamatórios não esteroidais.
- *Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH)* do Canadá – incorporou o certolizumabe pegol para o tratamento de espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos que não respondem à terapia convencional.



- *Scottish Medicines Consortium (SMC)* da Escócia- incorporou o certolizumabe pegol para o tratamento de espondilite anquilosante ativa e espondiloartrite axial não radiográfica, em pacientes adultos que não respondem ou não toleram o uso de anti-inflamatórios não esteroidais.
- PBAC da Austrália- incorporou o certolizumabe pegol para o tratamento de espondilite anquilosante ativa.ⁱⁱ

8. MONITOTAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Alguns medicamentos estão em fase de desenvolvimento clínico para o tratamento da Espondiloartrite axial (EAax) (que inclui a espondilite anquilosante (AS) e espondiloartrite axial não radiográfica (EAax-nr)) (Quadro 10). Essas novas tecnologias ainda não tiveram seu registro aprovado pela Anvisa, nem pelo EMA e FDA para essa indicação.

As alternativas terapêuticas para EAax que estão no horizonte tecnológico são:

Quadro 10 – Medicamentos potenciais para Esclerose Múltipla				
Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos/ indicação	Aprovado para EAax
Apremilast	Inibidor da fosfodiesterase 4	Via oral	• Fase 3 em andamento - AS	-
Brodalumabe	Antagonista do receptor A da interleucina-17 humana (IL-17RA)	Subcutâneo	• Fase 3 em andamento - EAax	-
Ixequizumabe	Antagonista da interleucina 17A	Subcutâneo	• Fase 3 em andamento – EAax • Fase 3 em andamento – EAax-nr • Fase 3 em andamento – Eaax-r	-
Ustequinumabe	Antagonista da interleucina-12 e -23 humana	Subcutâneo e Infusão intravenosa	• Fase 3 em andamento – Eaax-r • Fase 3 em andamento – Eaax-nr	-

Fontes: Cortellis™ da Thomson Reuters; www.clinicaltrials.gov; www.fda.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br; www.clinicaltrialsregister.eu. **Atualizado em: 21/06/2017.**

Legenda: Espondiloartrite axial (EAax); Espondilite anquilosante (AS); Espondiloartrite axial não radiográfica (EAax-nr); Espondiloartrite axial radiográfica (Eaax-r); EMA (*European Medicines Agency*); FDA (*U.S. Food and Drug Administration*); Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

ⁱⁱ <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings> \h



Os medicamentos Certolizumabe pegol (Cimzia®) e Adalimumabe (Humira®) possuem indicação em bula com registro na Anvisa para o tratamento da EAax.

Os medicamentos Golimumabe (Simponi®), Secuquinumabe (Cosentyx™) e Infliximabe (Remicade®) possuem indicação em bula com registro na Anvisa para o tratamento da AS.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia e segurança do certolizumabe pegol estão embasadas em apenas um ECR (RAPID-axSpA) que apresentou boa qualidade metodológica. Até o momento, não há estudos que comparam diretamente os medicamentos anti-TNF-alfa entre si, ou seja, todos utilizam o placebo como comparador, o que reduz a qualidade da evidência. Assim, apenas revisões sistemáticas com comparações indiretas foram encontradas e utilizadas como evidência. Esse tipo de comparação apresenta algumas limitações, mas na ausência de meta-análise direta, podem ser utilizadas como alternativa analítica (Jansen *et al.*, 2011; Jansen & Naci; 2013).

Os estudos de comparação indireta, com boa qualidade metodológica, mostraram que o certolizumabe pegol apresentou eficácia clínica semelhante aos anti-TNF-alfa disponíveis no SUS (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe), no tratamento de pacientes com espondilolite anquilosante.

Em relação a segurança, foi encontrada uma revisão sistemática, Singh *et al.*, (2012), que relatou maior risco de infecções e efeitos adversos graves com o uso do certolizumabe pegol, quando comparado aos outros biológicos. Assim, é necessário pontuar que esse possível risco precisa ser investigado e acompanhado, visto que representa uma incerteza em relação aos custos do tratamento com o certolizumabe pegol, se considerarmos que os pacientes que o utilizarão poderão requerer monitorização mais criteriosa e/ou hospitalizações que oneram o sistema. Tendo em vista essa premissa, sugere-se que o custo proposto para o medicamento inclua tal incerteza.

A avaliação econômica realizada pelo demandante aponta para uma tecnologia mais econômica, entre as alternativas já disponíveis para o tratamento da EA no SUS.



10. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 57ª reunião ordinária, no dia 06 de julho de 2017, recomendou que a matéria fosse submetida à consulta pública com recomendação inicial favorável à incorporação no SUS do Certolizumabe pegol para espondiloartrite axial em pacientes com doença ativa (tanto axial quanto periférica) e com falha terapêutica inicial com o uso de AINE. Considerou-se que o certolizumabe pegol tem eficácia semelhante, segurança coerente aos demais anti-TNF disponíveis no SUS e menor custo de tratamento.

11. CONSULTA PÚBLICA

O Relatório de Recomendação da Conitec “Certolizumabe pegol para o tratamento de espondiloartrite axial (EpA Axial)” foi disponibilizado por meio da Consulta Pública nº 39/2017 entre os dias 17/08/2017 e 05/09/2017. Foram recebidas 102 contribuições, sendo 4 contribuições técnico-científicas e 98 de experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

A seguir, será apresentada a análise das contribuições recebidas, sendo que o teor integral das contribuições se encontra disponível no portal de participação social da Conitecⁱⁱⁱ.

Das 102 contribuições, 46% (n= 47) se referiram a opinião de pacientes, 30% (n= 31) de profissionais de saúde, 16% (n= 16) de familiar, amigo ou cuidador de paciente, e 8% de interessados no tema, da empresa fabricante da tecnologia avaliada e de sociedade médica (Gráfico 9).

ⁱⁱⁱ <http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas-2017-encerradas> ou <http://conitec.gov.br/>

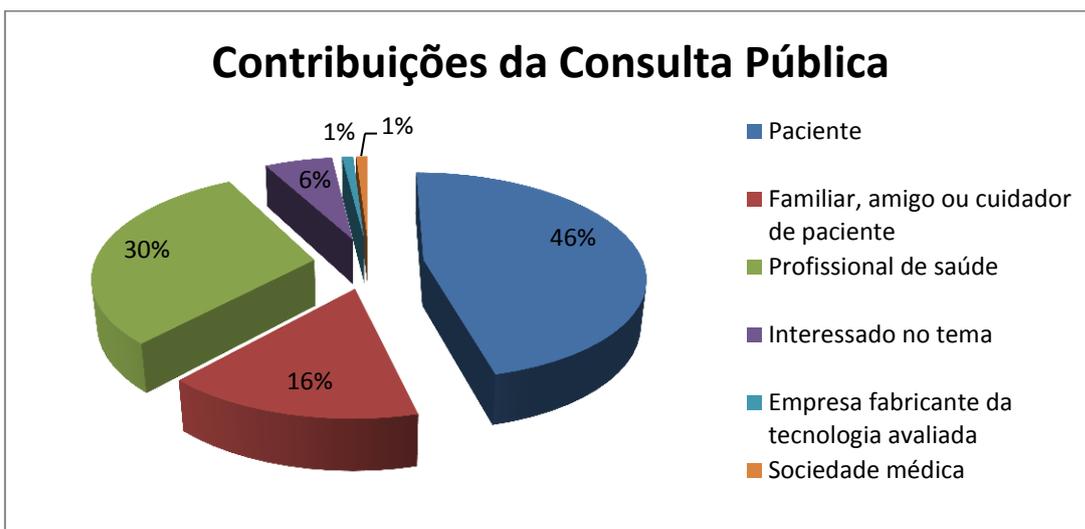


Gráfico 9 – Número de contribuições recebidas por cada tipo de contribuinte.

A região geográfica que mais contribuiu foi a região sudeste (48%), seguida da região Sul (32,4%), Nordeste (11,8%), Centro-oeste (5,9%) e Norte (2%) (Figura 6).

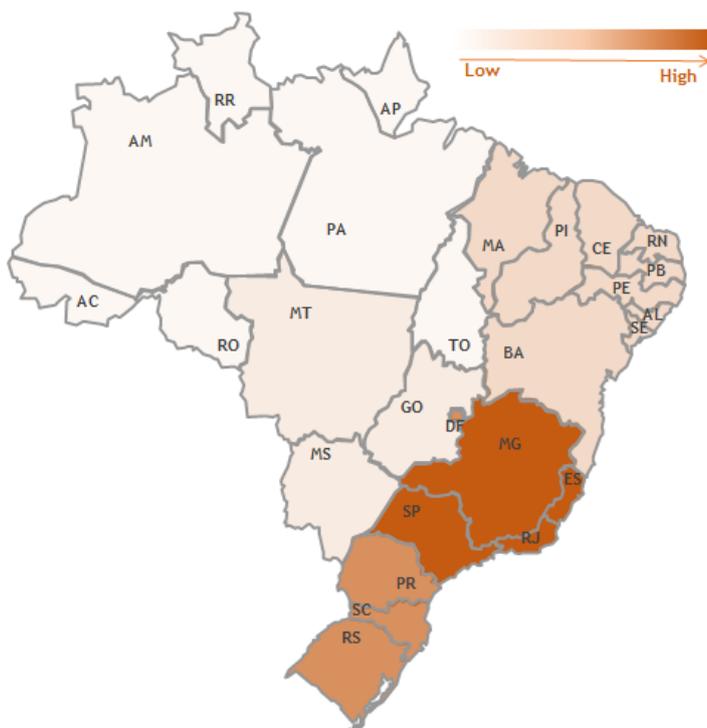


FIGURA 6. CONTRIBUIÇÕES DE ACORDO COM A ORIGEM GEOGRÁFICA (N = 102)

A maioria das pessoas que responderam aos formulários souberam da consulta pública através das Redes Sociais (53,9%) e por meio de Amigos, colegas ou profissionais de trabalho (23,5%).



Todas as contribuições (100%) foram totalmente concordantes com a recomendação inicial da conitec (Concordo totalmente com a recomendação preliminar) e destacaram, principalmente, a importância da incorporação de mais uma opção terapêutica para pacientes com Espondiloartrite Axial. Nenhuma sugestão ou oposição à incorporação do Certolizumabe Pegol foi relatada.

Das 98 contribuições dos formulários de experiência ou opinião, em 45% se afirmou que não tinham experiência com certolizumabe pegol mas que tinham com outros Anti-TNFs ou medicamentos para espondilolite anquilosante; em 29% se afirmou que não tinham experiência com nenhum medicamento; em 16% se afirmou que tinham experiência tanto com o certolizumabe pegol como com outros Anti-TNFs ou medicamentos para espondilolite anquilosante; e em 10% se afirmou que tinham experiência apenas com certolizumabe pegol.

Dentre as 102 contribuições, apenas 41 apresentaram comentários, dos quais um era duplicado. Os comentários foram agrupados por similaridade de conteúdo, sendo a importância da opção terapêutica o aspecto mais ressaltado (65%), seguido da eficácia (20%) e da experiência com o medicamento (15%). (Gráfico 10).



Gráfico 10 – Comentários agrupados por similaridade de conteúdo

O quadro 11 apresenta exemplos de comentários agrupados de acordo com os conteúdos das contribuições que mais se ressaltaram.



QUADRO 11: CONTRIBUIÇÕES OBTIDAS DURANTE A CONSULTA PÚBLICA

Tema	Comentários dos participantes da consulta pública
Eficácia	“A droga se mostra eficaz nos estudos clínicos no tratamento desta condição”
Importância da opção terapêutica	“A incorporação de mais um medicamento biológico é sempre bem vinda, pois há casos em que os pacientes passaram por vários outros e que podem, com o decorrer do tratamento, tendo poucas opções de escolha, seja por reação alérgica, seja porque o medicamento não faz mais efeito no organismo. Com poucas opções, aumentam as chances de sequelas decorrentes da espondiloartrite axial”
Relato de experiência	“Como médica reumatologista tenho larga experiência no uso deste fármaco e conforme estudos realizados acho muito conveniente a incorporação deste farmco no nosso rol de prescrição”

11.1. Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, as quais todas foram totalmente concordantes com a recomendação inicial da Conitec, destacaram principalmente a importância da incorporação de mais uma opção terapêutica para pacientes com Espondiloartrite Axial. Não havendo nenhuma evidência ou oposição à incorporação do Certolizumabe Pegol, o plenário da Conitec entendeu que houve argumentação suficiente para manter sua recomendação inicial.

12. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 60ª reunião ordinária, no dia 05 de outubro de 2017, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação no SUS do Certolizumabe pegol para tratamento da espondiloartrite axial em pacientes com doença ativa (tanto axial quanto periférica) e com falha terapêutica inicial com o uso de AINE, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 299/2017.



13. DECISÃO

PORTARIA Nº 54, DE 19 DE DEZEMBRO DE 2017

Torna pública a decisão de incorporar o certolizumabe pegol para o tratamento da espondiloartrite axial mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, 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 espondiloartrite axial mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

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

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

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



14. REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consulta a banco de dados. Medicamentos. Adalimumabe. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1338692015&pIdAnexo=2454789. Acesso em 11/05/2017a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consulta a banco de dados. Medicamentos. Etanercepte. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=12014792016&pIdAnexo=3067044. Acesso em 11/05/2017b.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consulta a banco de dados. Medicamentos. Infliximabe. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=28764262016&pIdAnexo=4276607. Acesso em 11/05/2017c.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consulta a banco de dados. Medicamentos. Golimumabe. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8460292013&pIdAnexo=1817594. Acesso em 11/05/2017d.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consulta a banco de dados. Medicamentos. Certolizumabe. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=20097482016&pIdAnexo=3675496. Acesso em 11/05/2017e.

AZEVEDO, V. F. et al. Indirect and direct costs of treating patients with ankylosing spondylitis in the Brazilian public health system. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*, 2015. ISSN 22555021.

BRANDT J, SIEPER J, BRAUN J. Infliximab in the treatment of active and severe ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20:S106–10.

BRAUN J et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):896-904.

BRASIL. Portaria nº 640, de 24 de julho de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Ancilosante.

CALLHOFF, J. et al. Efficacy of TNFalpha blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*, v. 74, n. 6, p. 1241-8, Jun 2015. ISSN 0003-4967. Disponível em: <http://ard.bmj.com/content/74/6/1241.long>

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. Acesso em: 30 de Maio de 2017. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0385_Cimzia-AS_Apr-21-15.pdf



CORBETT, M. et al. Tumour necrosis factor-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, v. 20, n. 9, p. 1-334, v-vi, Feb 2016. ISSN 1366-5278.

DEAN, L. E. et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology*, v. 53, n. 4, p. 650-7, abr. 2014.

DHILLON, S. Certolizumab pegol: a review of its use in patients with axial spondyloarthritis or psoriatic arthritis. *Drugs*, v. 74, n. 9, p. 999-1016, Jun 2014. ISSN 0012-6667 (Print)0012-6667. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40265-014-0239-z>.

DOUGADOS, M.; BAETEN, D. Spondyloarthritis. *Lancet*, v. 377, n. 9783, p. 2127-37, jun. 2011.

ELSEVIER EMBASE TEAM. Access 24 million records with Embase [mensagem pessoal]. Mensagem recebida por . Em 24 nov. 2010.

ESCALAS C, TRIJAU S, DOUGADOS M. Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: Results of a meta-analysis. *Rheumatology*. 2010;49(7):1317-25.

FAUSTINO, P.C et al. Características clínicas das espondiloartropatias na infância: análise de 26 pacientes. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, p.216-220, jul/Set 2001.

HIGGINS J. P. T.; GREEN S. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: www.handbook.cochrane.org. Acessado em: 11 de Janeiro de 2017.

JANSEN J.P et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision marking: report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 1. *Value Heal*. 2011;14(4):417-28.

JANSEN, J. P., & NACI, H. (2013). Is network meta-analysis as valid as standard pairwise meta-analysis?: It all depends on the distribution of effect modifiers. *BMC Medicine*, 11, 159. doi: 10.1186/1741-7015-11-159

LANDEWÉ R et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a doubleblind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2013; 0:1–9. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204231.

MACHADO M.A.A. Análise farmacoepidemiológica e farmacoeconômica do tratamento da espondilite anquilosante com os bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF). [Tese]. Belo Horizonte: Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais; 2015.

MIGLIORE, A. et al. Indirect comparison between subcutaneous biologic agents in ankylosing spondylitis. *Clin Drug Investig*, v. 35, n. 1, p. 23-9, Jan 2015. ISSN 1173-2563. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40261-014-0246-6>.



MINOZZI S et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opinion on Drug Safety*, 15:sup1, 11-34, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2016.1240783>.

OLIVIERI I et al. Efficacy, safety and cost per responder of biologics in the treatment of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34: 935-940.

PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE. Acesso em: 30 de Maio de 2017. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/certolizumab-pegol-psd-03-2014>

RODRIGUEZ-LOZANO C et al. Outcome of an education and home-based exercise programme for patients with ankylosing spondylitis: a nationwide randomized study. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(5):739-48.

RUDWALEIT M et al. The development of assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 : 770 – 6 .

RUULS, S. R.; SEDGWICK, J. D. Unlinking tumor necrosis factor biology from the major histocompatibility complex: lessons from human genetics and animal models. *Am J Hum Genet*, n. 0002-9297 (Print), 19990820 DCOM- 19990820 1999.

SAMPAIO-BARROS, P.D. et. al. Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: Espondilite Anquilosante e Artrite Psoriásica Diagnóstico e Tratamento – Primeira Revisão. *Rev Bras Reumatol*, v. 47, n. 4, p. 233-242, 2007.

SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM. Acesso em: 30 de Maio de 2017. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/960_14_certolizumab_pegol_Cimzia/certolizumab_pegol_Cimzia.

SENGUPTA R, STONE MA. The assessment of ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3:496–503.

SINGH JA et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. No.: CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.

SHEA, B.J. et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*, v. 62, n. 10, p. 1013–1020, out. 2009.

SHINJO, S.K.; GONÇALVES, R.; GONÇALVES, C. R. Medidas de avaliação clínica em pacientes com espondilite anquilosante: revisão da literatura. *Rev Bras Reumatol*, v.46, n. 5, p. 340-346, set./out. 2006.

SIEPER J et al. The assessment of spondyloarthritis international society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68(Suppl 2) : ii1 – 44.



SIEPER, J. et al. Effect of certolizumab pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis: results from a phase III randomized trial. *Arthritis Rheumatol*, v. 67, n. 3, p. 668-77, 2015/02PY – 2015a Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4365732/pdf/art0067-0668.pdf>

SIEPER J et al. Impact of Certolizumab Pegol on Patient-Reported Outcomes in Patients With Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care & Research*, Vol. 67, No. 10, October 2015b, pp 1475–1480. DOI 10.1002/acr.22594.

SILVA EM, ANDRADE SC, VILAR MJ. Evaluation of the effects of Global Postural Reeducation in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2011.

STOLWIJK, C. et al. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, v. 38, n. 3, p. 441-76, ago. 2012.

THE NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE REINO UNIDO. Acesso em: 30 de Maio de 2017. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA383>.

TORRES, T.M.; CICONELLI, R.M. Instrumentos de avaliação em espondilite anquilosante. *Rev Bras Reumatol*, v. 46, supl.1, p. 52-59, 2006.

VERONESE, F.M.; MERO, A. The impact of PEGylation on biological therapies. *Biodrugs*, n. 1173-8804 (Print), 20080909 DCOM- 20081113 1999.

WANG Y et al. Comparative Efficacy and Acceptability of Anti-TNF-Alpha Therapy in Ankylosing Spondylitis: A Mixed-Treatments Comparison. *Cell Physiol Biochem* 2016;39:1679-1694.

YU DT. Assessment and treatment of ankylosing spondylitis in adults. *UpToDate*; 2011