

Certolizumabe pegol para o tratamento de artrite psoriática em primeira linha de tratamento biológico (MMCD-b)

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

HOSPITAL DE BASE DO DISTRITO FEDERAL - HBDF

Elaboração dos estudos

Keyla Caroline de Almeida - HBDF

Juliana da Motta Girardi - HBDF

Larissa Ferreira da Silva- HBDF

Revisão

Nayara Castelano Brito – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos

Priscila Gebrim Louly

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - 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.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art, 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica, b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica, c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL, Ministério da Saúde, Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde, Brasília: Ministério da Saúde, 2010

TABELA

Tabela 1. Resultados de comparação indireta por metanálise em rede para o desfecho PsARC em pacientes sem uso prévio de MMCD-biológicos.	29
Tabela 2. Resultados de comparação indireta por metanálise em rede para os desfechos PASI 50, PASI 75 e PASI 90 em pacientes sem uso prévio de MMCD-biológicos.	30
Tabela 3. Análise de PASI 75, PASI 90 e PASI 100 após 216 semanas do tratamento com Certolizumabe pegol em pacientes com Artrite Psoríaca.	32
Tabela 4. Avaliação de ACR20, PASI75, eventos adversos e eventos adversos graves do certolizumabe pegol em pacientes com Artrite Psoríaca por meio da classificação SUCRA independente do tratamento prévio com biológicos.....	33
Tabela 5. Avaliação de ACR20, PASI 75 e eventos adversos graves do certolizumabe pegol em pacientes com Artrite Psoríaca por meio da classificação SUCRA.....	34
Tabela 6. Resultado de metanálise em rede para desfechos ACR20, ACR50 e ACR70.....	35
Tabela 7. Análise de ACR20, ACR50 e ACR70 após 216 semanas do tratamento com Certolizumabe pegol em pacientes com Artrite Psoríaca.	37
Tabela 8. Avaliação de ACR20, PASI75, eventos adversos e eventos adversos graves do certolizumabe pegol em pacientes com Artrite Psoríaca por meio da classificação SUCRA sem tratamento prévio com biológicos.....	38
Tabela 9. Análise de desfechos MDA, VLDA, DAPSA LEI e LDI em pacientes com Artrite Psoríaca.....	40
Tabela 10. Principais valores de linha de base e das mudanças na semana 24 nos desfechos reportados pelos pacientes em tratamento com certolizumabe pegol com uso prévio ou não de inibidor de TNF.	41
Tabela 11. Resultados da avaliação econômica conduzida pelo demandante.	52
Tabela 12. Custo por tratamento revisado pela Secretaria Executiva da Conitec.	52
Tabela 13. Valores de tratamento de Artrite Psoríaca com MMCD-b por ano, incluídos custos diretos de aplicação dos medicamentos.	53
Tabela 14. Dinâmica populacional de pacientes que iniciaram uso de imunobiológicos, 2015 a 2020 apresentada pelo demandante.....	54
Tabela 15. Número de pacientes em tratamento com biológicos de primeira linha de AP, 2021 a 2025 apresentada pelo demandante.....	54
Tabela 16. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise apresentada pelo demandante.	55
Tabela 17. Cenário alternativo 1 - Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise apresentada pelo demandante.	55
Tabela 18. Cenário alternativo 2 - Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise apresentada pelo demandante.	56

Tabela 19. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise revisada pela Conitec, com atualização de preços e <i>market share</i> proposto pelo demandante.....	57
Tabela 20. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise revisada pela Conitec, com atualização de preços e revisão de <i>market share</i> proposto pelo demandante.	57
Tabela 21. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 24, de acordo com a origem.	63
Tabela 22. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 24, no formulário técnico-científico...	64
Tabela 23. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 24, de acordo com a origem.....	71
Tabela 24. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 24, no formulário sobre experiência ou opinião.	72

QUADRO

Quadro 1. Algumas diferenças entre Artrite Psoríaca (AP) e Artrite Reumatóide (AR).	13
Quadro 2. Delineamento dos critérios CASPAR para diagnóstico de Artrite Psoríaca.	14
Quadro 3. Fármacos ofertados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Artrite Psoríaca.	18
Quadro 4. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	19
Quadro 5 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante	20
Quadro 6. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.	21
Quadro 7. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.	23
Quadro 8. Avaliação da qualidade da evidência por meio da ferramenta GRADE.....	46
Quadro 9. Avaliação metodológica das revisões sistemáticas incluídas por meio da ferramenta AMSTAR 2.....	48
Quadro 10. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	50
Quadro 11. Medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com artrite psoríaca moderada a grave em adultos.	60
Quadro 12. Estudos enviados e/ou citados nas contribuições da consulta pública como evidência clínica.	65

FIGURA

Figura 1. Patogênese multifatorial da AP.	13
Figura 2. Algoritmo de tratamento de AP.....	17
Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.	22
Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos conduzida pela Secretaria Executiva da Conitec.	23
Figura 5. Estudos clínicos selecionados para metanálise em rede na revisão sistemática de Corbett et al.	27

Figura 6. Resposta de pacientes com psoríase de área de superfície corporal (BSA) de 3% no início do estudo, atingindo uma melhora de 50% na área de psoríase (PASI50), 75% (PASI75) e 90% (PASI90) na semana 12 e 24.	31
Figura 7. Valores de PASI75 e PASI100 de pacientes em uso de Certolizumabe pegol ao longo das 216 semanas de estudo, estratificados por tratamento prévio ou não com anti-TNF.....	33
Figura 8. Avaliação de pacientes que alcançam uma resposta de acordo com o <i>American College of Rheumatology</i> (ACR) para melhora de 20% (ACR20), melhora de 50% (ACR50) e melhora de 70% (ACR70) na semana 12 e 24, por grupo de tratamento.....	36
Figura 9. Análise do Critério do Colégio Americano de Reumatologia (<i>American College of Rheumatology</i>) de pacientes em uso de Certolizumabe pegol ao longo de 216 semanas de estudo, estratificados por tratamento prévio ou não com anti-TNF.....	38
Figura 10. Classificação agrupada para eficácia e segurança, pela análise SUCRA.	44
Figura 11. Avaliação do risco de viés Rob 2.0 dos ensaios clínicos randomizados identificados, pela ferramenta Robvis (Risco de Visualização de Viés).	48

Sumário

APRESENTAÇÃO.....	8
1. CONFLITOS DE INTERESSE	8
2. RESUMO EXECUTIVO	9
3. INTRODUÇÃO.....	12
3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	12
3.2 Tratamento recomendado.....	16
4. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	18
4.1 Preço proposto para incorporação	20
5. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	21
5.1 Evidências apresentadas pelo demandante	21
5.2 Evidência Clínica	25
5.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	28
Desfecho 1: PsARC - Critério de Resposta na Artrite Psoriática (<i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i>).....	28
Desfecho 2: PASI - Índice de área e gravidade de psoríases (<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>).....	30
Desfecho 3: Critério do Colégio Americano de Reumatologia (<i>American College of Rheumatology</i>).....	34
Desfecho 4: MDA (<i>Minimal Disease Activity</i>).....	39
Desfecho 6: Qualidade de vida (PROs Patient-Reported Outcomes)	40
Desfecho 7: Resolução de entesite (LEI) e dactilite (LDI)	42
Desfecho 1: Eventos Adversos (EA)	42
5.3 Certeza geral das evidências (GRADE).....	45
5.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	49
6. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	50
6.1 Avaliação econômica	50
6.2. Impacto orçamentário	54
7. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	58
8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	60
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	61
10. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	62
11. CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA	62
11.1. Contribuições técnico-científicas	63
11.2. Contribuições sobre experiência ou opinião	71
11.3. Avaliação global das contribuições	78

12. RECOMENDAÇÃO FINAL	79
13. DECISÃO	79
14. REFERÊNCIAS	80
15. ANEXOS	83

APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela UCB Biopharma Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do certolizumabe pegol (CZP) para o tratamento de pacientes com artrite psoríaca (AP) moderada a grave em primeira linha de tratamento biológico (MMCD-b), visando avaliar sua ampliação de uso no Sistema Único de Saúde (SUS). O demandante solicitou o CZP para pacientes com AP ativa que falharam com antiinflamatórios não esteroides e medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCD-s) disponíveis no Sistema Único de Saúde e como primeira linha de medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCD-b).

1. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: certolizumabe pegol (Cimzia®)

Indicação: Artrite Psoriaca

Demandante: UCB Biopharma Ltda

Introdução: A artrite psoriaca (AP) é uma doença articular inflamatória crônica frequentemente associada à psoríase, imunomediada e sistêmica, e que acomete geralmente pele (psoríase), unhas (ungueal), articulações periféricas e axial (espondilite ou sacroilíte), entesites (inflamação da inserção de tendões, ligamentos e cápsula articular às superfícies ósseas) e dactilites (“dedo em salsicha”). Os resultados esperados do tratamento incluem a redução dos sintomas, a remissão ou o controle da atividade da doença, associados à melhoria de qualidade de vida e evitando a perda da capacidade funcional dos pacientes. Divide-se em terapias não medicamentosas e terapias medicamentosas com antiinflamatórios não esteroides, glicocorticoides sistêmicos e injeções locais de glicocorticoide e com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCD-s) e biológicos (MMCD-b). Essa última classe inclui os medicamentos anti-TNF adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe em primeira linha, além do anti-TNF certolizumabe pegol em segunda linha, juntamente com o inibidor de citocinas anti-IL 17, secuquinumabe.

Pergunta: O uso de certolizumabe pegol é eficaz e seguro para pacientes com artrite psoriaca, moderada a grave, em primeira linha de MMCD-b, comparado aos adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe?

Evidências clínicas: Foram incluídos sete estudos no total, sendo quatro ensaios clínicos randomizados e três revisões sistemáticas. Os dados primários foram combinados por metanálise em rede, com inclusão dos resultados do ensaio clínico RAPID-PsA para o medicamento em avaliação. Foram relatados os desfechos PsARC - Critério de Resposta na Artrite Psoriaca (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*), PASI - Índice de área e gravidade de psoríases (*Psoriasis Area and Severity Index*), Critério do Colégio Americano de Reumatologia (*American College of Rheumatology*) MDA (*Minimal Disease Activity*), Qualidade de vida (PROs Patient-Reported Outcomes), Resolução de entesite (LEI) e dactilite (LDI), além de eventos adversos. Na comparação indireta do desfecho PsARC, o certolizumabe pegol apresentou uma *odds ratio* de 2,99 (ICr 95% 1,88 a 4,81), similaridade de efeito com secuquinumabe 150 mg e secuquinumabe 300 mg, ustequinumabe, adalimumabe, etanercepte e apremilaste. Foi observada inferioridade em relação aos medicamentos golimumabe e infliximabe. Na avaliação das respostas PASI para os limites PASI 50, PASI 75 e PASI 90, o certolizumabe pegol variou entre inferioridade de efeito e similaridade, conforme modelos propostos em uma metanálise. Em outra comparação indireta, foi observada inferioridade para PASI75 em comparação com infliximabe, guselcumabe, ixekizumabe, adalimumabe, secuquinumabe, ustequinumabe, etanercepte e golimumabe. A resposta para ACR 20, ACR 50 e ACR 70 também oscilou conforme modelagem proposta. Foram observadas melhores respostas de ACR20 para os medicamentos infliximabe, golimumabe, etanercepte, adalimumabe, guselcumabe e secuquinumabe em relação ao certolizumabe pegol.

Avaliação econômica: Foi apresentado um modelo de custo-minimização, com horizonte temporal de dois anos. Os dados apresentados pelo demandante demonstram um intervalo de custo direto de tratamento variando entre R\$ 11.436,62 a

R\$ 26.591,04 no primeiro ano e de R\$ 11.436,62 a R\$ 21.605,22 no segundo ano. A diferença é explicada pela dose de indução no início de alguns tratamentos. O certolizumabe pegol se mostrou com segundo menor valor de tratamento dentre as cinco opções comparadas. Após preços atualizados, foi possível verificar um custo por tratamento variando de R\$ 11.436,62 a 17.522,56 no primeiro ano e de R\$ 11.436,62 a R\$ 14.855,10.

Análise de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário foi apresentada com horizonte de cinco anos e participação de mercado de 20,6% para o certolizumabe pegol, a partir de análises de produção ambulatorial do SUS. Foi estimada uma economia aproximada de R\$ 12 milhões no cenário base, com variação até R\$ 6 milhões em cenários alternativos. Os dados revisados mostraram uma possibilidade de não haver economia e sim incremento nos recursos aplicados para tratamento de artrite psoríaca com medicamentos biológicos.

Experiências internacionais: A tecnologia está recomendada para uso neste nível de indicação, ou seja, como primeira linha de tratamento, pelo *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)* e *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram realizadas buscas estruturadas nas bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com artrite psoríaca moderada a grave. A busca foi realizada no dia 19/03/2021 e foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca. Assim foram encontradas duas tecnologias: upadacitinibe e risanquizumabe, ambos sem registros nas principais agências reguladoras para indicação avaliada.

Considerações finais: Foram encontradas evidências discrepantes quanto à direção de efeito para o certolizumabe pegol em comparação com os demais agentes biológicos em primeira linha de tratamento de artrite psoríaca. Em alguns casos, como nas metanálises de comparação indireta, demonstrou-se similaridade de eficácia e segurança, no entanto com variação até observação de inferioridade, dependendo das premissas assumidas nos modelos apresentados. As informações sintetizadas podem ser alteradas com a publicação de novos estudos de comparação direta mais conclusivos. Em relação aos aspectos econômicos, a escolha de um modelo de custo-minimização, embora justificável, apresenta ser frágil à medida em que as evidências que suportam a similaridade de efeito carecem de maior robustez. O certolizumabe pegol demonstrou um dos menores custos por tratamento, no entanto a análise de impacto orçamentário assume uma dinâmica de mudança do *market share* que beneficia o medicamento de interesse. Ao revisar tal análise, foi verificada a possibilidade de incremento de recursos aplicados, contrapondo a economia inicialmente alegada.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 96ª Reunião Ordinária, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS. Os membros presentes consideraram que há incertezas quanto à similaridade de eficácia e segurança do certolizumabe pegol em relação aos demais agentes biológicos em primeira linha de tratamento de artrite psoríaca. Na análise econômica, o certolizumabe pegol demonstrou um dos menores custos por tratamento, porém o modelo econômico utilizado pode estar

comprometido pela evidência baseada em comparação indireta. A análise de impacto orçamentário demonstrou a possibilidade de incremento de recursos aplicados, contrapondo a economia inicialmente alegada.

Consulta Pública: A Consulta Pública nº 24 foi realizada entre os dias 23/04/2021 e 12/05/2021. Foram recebidas 67 contribuições, sendo 22 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 45 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. Das 22 contribuições técnico-científicas recebidas apenas seis apresentaram comentários com argumentos a respeito de evidências clínicas, e uma contribuição enviou apenas materiais em anexo como embasamento. Foram realizadas cinco contribuições em relação à avaliação econômica com argumentação contrária à da Conitec e todas as contribuições ressaltam a possível redução de custos com a utilização do medicamento. Das 45 contribuições recebidas sobre experiência ou opinião, 20 concordaram com a recomendação inicial da Conitec, 02 não concordaram e não discordaram e 23 discordaram. Após análise, a maioria discordaram da recomendação. Foram apresentadas experiências com a tecnologia e a maioria relataram benefícios com o medicamento.

Recomendação Final da Conitec: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 98ª Reunião Ordinária, no dia 09 de junho de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação do certolizumabe pegol para o tratamento de artrite psoríaca em primeira linha de tratamento biológico (MMCD-b) no SUS. A Conitec entendeu que não houve argumentações suficientes na Consulta Pública que justificasse alteração na recomendação inicial. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 621/2021.

Decisão: Não incorporar o certolizumabe pegol para o tratamento de artrite psoríaca em primeira linha de tratamento biológico (MMCD-b), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 39, publicada no Diário Oficial da União nº 127, seção 1, página 143, em 08 de julho de 2021.

3. INTRODUÇÃO

Em abril de 2017 foi solicitada pela UCB Biopharma S/A a incorporação no SUS do certolizumabe pegol para pacientes com artrite psoriásica moderada a grave, com resposta inadequada aos medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCD-s). Após análise crítica das evidências científicas apresentadas relativas à eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário, o plenário da Conitec deliberou recomendar a não incorporação do certolizumabe pegol sob as condições descritas acima, conforme evidências disponíveis até aquele momento. Considerou-se que o certolizumabe pegol teria eficácia inferior em relação aos medicamentos anti-TNF já disponíveis no SUS [1].

Em abril de 2019 foi solicitada pela UCB Biopharma Ltda a incorporação do certolizumabe pegol para pacientes adultos com artrite psoriásica (AP) ativa, moderada a grave, que tiveram resposta inadequada prévia aos antiinflamatórios não esteroides, aos medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCD-s), e aos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCD-b), anti-TNF, disponíveis no SUS. O plenário da Conitec deliberou por unanimidade, recomendar a incorporação do certolizumabe pegol sob as condições descritas acima [2].

O presente relatório trata-se da análise crítica de novas evidências científicas apresentadas pelo demandante para a ampliação de uso do certolizumabe pegol no SUS, como primeira linha de tratamento biológico (MMCD-b) para pacientes adultos com artrite psoriásica ativa, moderada a grave.

3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A artrite psoriásica (AP), também conhecida como psoriática ou psoriásica, é uma doença articular inflamatória sistêmica crônica comumente associada à psoríase [3-5]. Essa doença integra o grupo das espondiloartrites, apresentando geralmente sorologia negativa ou baixos títulos do fator reumatoide, níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias (como TNF, IL-1 e IL-6), e acometimento de múltiplos sistemas como pele (psoríase), unhas (ungueal), articulações periféricas e axial (espondilite ou sacroilíte), entesites (inflamação da inserção de ligamentos, tendões, e cápsula articular) e dactilites (“dedo em salsicha”) [3, 5-7].

A AP é uma doença imunomediada, que atinge homens e mulheres de forma similar e frequentemente associada a comorbidades como osteoporose, obesidade, diabetes, uveítes, doença inflamatória do intestino (inflamação intestinal subclínica, colite ulcerativa e doença de Crohn), problemas renais, doenças cardiovasculares e ainda distúrbios pulmonares e neurológicos [3, 6, 8, 9].

A patogênese da AP é multifatorial, envolvendo fatores genéticos, imunológicos e do meio-ambiente (Figura 1) [2, 3, 5]. A prevalência mundial da AP pode alcançar até 1 % da população, com taxa de incidência variando entre 0,01 a 5,0 a cada 100.000 casos ao ano [10] e acredita-se que 20 % a 30 % dos pacientes com psoríase irão desenvolver AP ao longo dos anos [3]. No Brasil, a AP é a segunda espondiloartrite mais frequente, com uma prevalência de 13,7 % [11] e maior que 33 % na subpopulação previamente acometida pela psoríase [12].

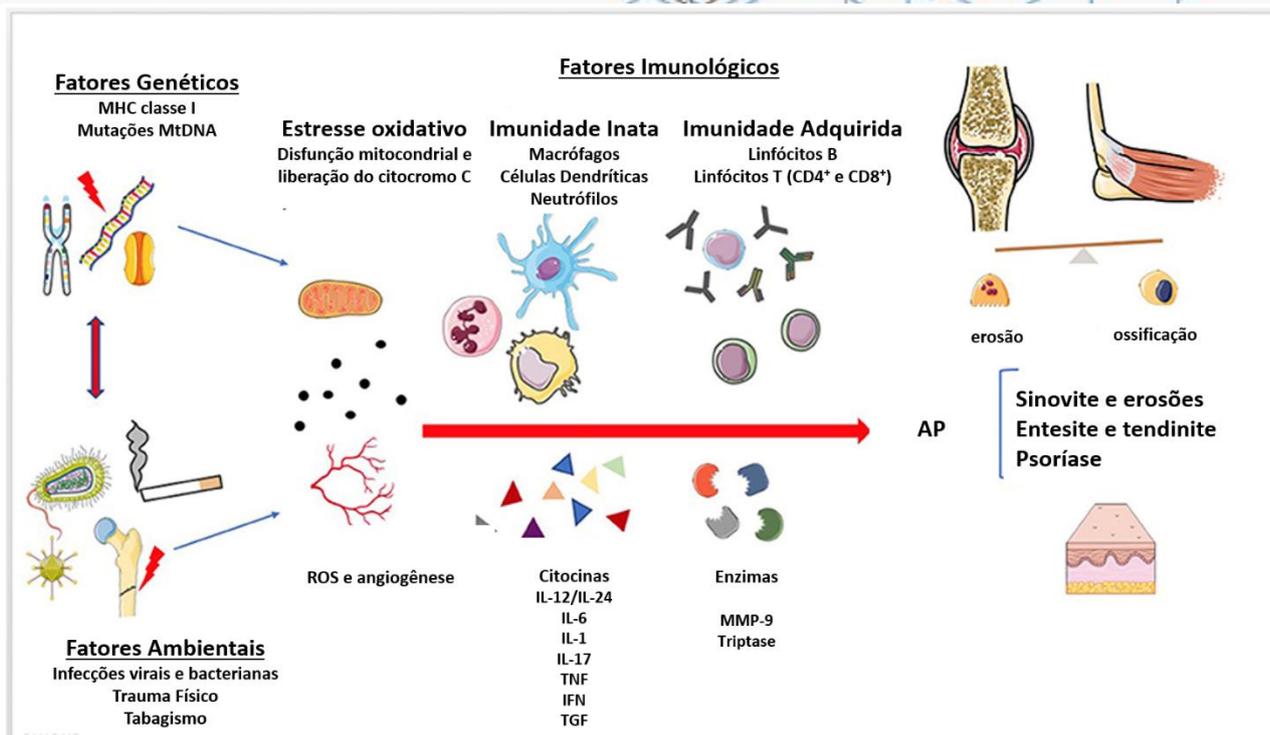


Figura 1. Patogênese multifatorial da AP.

MHC, Complexo Principal de Histocompatibilidade; MtDNA, DNA mitocondrial; ROS, espécies reativas de oxigênio; IL, interleucina; TNF, fator de necrose tumoral; IFN- γ , interferon gama; TGF- β , fator de transformação do crescimento beta; MMP-9, metaloproteinases da matriz; AP, artrite psoriática. Adaptado de Chimenti *et al.*, (2018).

Devido a heterogeneidade da doença, o diagnóstico muitas vezes é dificultado, sendo a sua precocidade um fator fundamental para reduzir o acometimento, prevenir danos mais severos nos pacientes [3, 13] e melhorar o prognóstico da AP. Nesse aspecto os diferentes padrões de envolvimento na AP podem mimetizar diferentes artrites inflamatórias (Quadro 1) [13], postergando o diagnóstico adequado.

Quadro 1. Algumas diferenças entre Artrite Psoriática (AP) e Artrite Reumatóide (AR).

	Artrite Psoriática	Artrite Reumatóide
Número de articulações envolvidas	30-50 % com oligoartrite	Predominantemente poliartrite
Envolvimento Articular	Qualquer articulação, incluindo a articulação interfalangeal distal	Preservação da articulação interfalangeal distal
Entesite	Típica, presente clinicamente em 60-80 %	Não típica
Dactilite	Presente em 30 %	Não típica
Envolvimento axial	Fenótipo de espondiloartrite axial	Doença cervical erosiva
Pele e unha	Psoríase em 80 %, doença da unha em 60 %	Risco baixo

Sorologia	Frequentemente FR e PCC negativos	Frequentemente FR e/ou CCP positivos
Alterações radiográficas típicas	Nova formação óssea periosteal (incomum, especialmente em doença precoce)	Erosão e osteopenia

Legenda: FR, Fator Reumatóide; PCC, Peptídeo Citrulinado Cíclico. Adaptado de Coates, L. e Helliwell, P., 2017

Atualmente o diagnóstico da AP consiste no reconhecimento das características clínicas e de imagem da doença (Quadro 1), sendo essa última acessada através de exames inespecíficos, como radiografia simples (RX), ultrassonografia (US), ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada (TC) ou cintilografia óssea [14].

Existem vários critérios de classificação para a AP [15], porém a *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* (CASPAR) é a mais amplamente utilizada para AP devido a facilidade de aplicação na prática clínica e maior acurácia diagnóstica (com sensibilidade de até 99,7% e especificidade de 99,1%) [16, 17].

De acordo com os critérios CASPAR, para o diagnóstico de AP o paciente deve apresentar doença inflamatória articular (periférica, axial ou entesítica) e três ou mais pontos das categorias descritas Quadro 2.

Quadro 2. Delineamento dos critérios CASPAR para diagnóstico de Artrite Psoriática.

Crítérios CASPAR (<i>Classification Criteria for Psoriatic Arthritis</i>)	
Categoria	Pontuação
Psoríase atual (avaliada por reumatologista ou dermatologista)	2
História pessoal de psoríase	1
História familiar de psoríase (familiar de primeiro ou segundo grau)	1
Distrofia ungueal psoriásica típica (observada no exame físico atual)	1
Fator reumatoide negativo	1
História de dactilite ou dactilite atual (registrado por reumatologista)	1
Formação óssea justa-articular à radiografia simples de mãos ou pés	1

Fonte: Adaptado de Taylor W. *et al.*, 2006.

Além do critério CASPAR, diversos instrumentos foram desenvolvidos, por centros individuais e por esforços conjuntos entre esses centros, o *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (GRAPPA) e o *Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials* (OMERACT), para avaliar a atividade da AP e resposta dos pacientes ao tratamento [18], sendo descritos nesse relatório aqueles principais identificados ao longo da análise dos estudos, conforme abaixo:

- *Minimal Disease Activity* (MDA) - definido pela conferência *Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials* (OMERACT) é um instrumento específico para a AP, o qual considera o acometimento articular, acometimento cutâneo, entesite, dactilite, dor e avaliação global do paciente, inclusive a sua capacidade funcional, e qualidade de vida, sendo então utilizado para avaliar o estado de atividade da doença, incluindo tanto a remissão quanto a redução na atividade da doença como desfechos aceitáveis para a terapia. É considerado um desfecho

cl clinicamente relevante de tratamento tanto pelo paciente quanto pelo médico, dadas as possibilidades de tratamento atuais e suas respectivas limitações [10]. O MDA foi recomendado pelo PCDT de AP para a monitorização da resposta terapêutica, dos potenciais eventos adversos (EA) e risco cardiovascular e preconiza-se a monitorização clínica devem a cada três meses ou menos, em caso de doença ativa, e a cada seis meses, em caso de doença estável e sem indicação de mudança na terapêutica instituída [14].

- *Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA)* - originalmente desenvolvido para artrite reativa, é uma ferramenta específica baseada no somatório das variáveis de articulações dolorosas e edemaciadas, avaliação global do médico e do paciente, avaliação da dor do paciente por meio de escala visual analógica (VAS) e valor de Proteína C Reativa (PCR). O PCDT de AP recomenda o uso do DAPSA para a avaliação da artrite periférica [9, 14].
- *Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)* - desenvolvido por Dan Clegg para um estudo de sulfassalazina em AP, o instrumento inclui a contagem da quantidade de articulações do paciente que estão dolorosas (*TJ, tender joint*) e edemaciadas (*SJ, swollen joint*) e ainda a análise da atividade global da doença. Considera-se uma resposta positiva quando há redução $\geq 30\%$ nos escores de TJ e SJ e de 1 no escore da escala de Likert [19].
- Critérios do *American College of Rheumatology (ACR)* - instrumento criado originalmente pela *European League Against Rheumatism* para mensurar a atividade da artrite reumatóide, sendo ACR20, ACR50 e ACR70, os quais indicam uma melhora global em relação à atividade da doença de 20%, 50% e 70%, respectivamente. Esse instrumento também leva em consideração a contagem de articulações dolorosas (TJ) e edemaciadas (SJ) em relação a linha de base em pelo menos três dos cinco parâmetros a seguir: avaliação global da doença pelo paciente; avaliação global da doença pelo médico; avaliação por meio de escala da dor; avaliação física por meio de questionário sobre incapacidade funcional; melhora em uma das duas provas inflamatórias de fase aguda (VHS ou PCR) [18, 19].
- *Psoriasis Area Severity Index (PASI)* - instrumento utilizado para avaliar a extensão e gravidade/severidade das lesões psoríacas e do acometimento da pele, sendo PASI75, PASI90 e PASI100, indicando a melhora de 75 %, 90 % e 100 %, respectivamente, em relação ao acometimento da pele [18, 19]. O PCDT de AP recomenda o uso do PASI para avaliar o acometimento da pele nos pacientes com lesões psoríacas [14].
- *Leeds Enthesitis Index (LEI)* e *Leeds Dactylitis Index (LDI)* - são instrumentos específicos de AP, utilizados para acessar a melhora das entesites e dactilites, respectivamente. Para aplicação do instrumento é realizada uma examinação física, sendo registrado como presente ou ausente para 6 sítios diferentes e em uma escala de 0-6. A contagem mais alta é diretamente proporcional a maior carga de entesite ou dactilite identificada [18, 20]. O PCDT de AP recomenda o uso do LEI para avaliação das entesites [14].
- *Health-Related Quality of Life Disability Index (HAQ-DI)*, *Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL)*, *Dermatology Life Quality Index (DLQI)*, *Short Form 36 (SF-36)*, *Fatigue Assessment Scale (FAS)* - são diferentes formulários utilizados para avaliar a melhoria da qualidade de vida dos pacientes com AP. Esses instrumentos são acessados na análise dos PROs (*Patient-Reported Outcomes*, desfechos reportados pelos pacientes) e geralmente são

formulários que contemplam diferentes itens subdivididos em vários domínios. No HAQ-DI, mensura-se 20 itens divididos em 8 domínios, a saber vestir-se e arrumar, levantar, comer, andar, higiene, alcançar, agarrar e atividades cotidianas e no PsAQOL, desenvolvido especificamente para AP considerando avaliação, manejo e intervenção ao paciente com AP, são contabilizados 20 itens. O SF-36 e suas variações, como SF-36 PCS (*Physical Component Summary*) e SF-36 MCS (*Mental Component Summary*), apresenta-se como um questionário que também avalia 8 domínios relacionados ao estado de saúde do paciente: função física, social e psicológica, dor, vitalidade, percepções gerais de saúde e limitações devido a problemas físicos e emocionais. O DLQI é frequentemente utilizado em conjunto ao SF-36 objetivando medir de forma mais específica o impacto aos pacientes das lesões psoriáticas e do acometimento de pele [18, 21].

Resumidamente, é importante ressaltar que após o diagnóstico de AP, procede-se à avaliação da atividade da doença segundo o componente predominante. Para avaliação e acompanhamento do paciente, o PCDT de AP preconiza o uso das seguintes ferramentas: *Disease Activity in Psoriatic Arthritis* (DAPSA) para a avaliação da artrite periférica e *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS) para a avaliação da artrite axial; *Leeds Enthesitis Index* (LEI) para a avaliação de entesites; *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) para acometimento da pele; para avaliação do alvo terapêutico a ser atingido pelo *Minimal Disease Activity* (MDA) [14].

3.2 Tratamento recomendado

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas vigente considera em seu escopo os códigos da classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10): 1. M070 - Artropatia psoriática interfalangiana distal; 2. M072 - Espondilite psoriásica; 3. M073 - Outras artropatias psoriáticas [14].

O tratamento da AP abrange terapias não medicamentosas e terapias medicamentosas, inclusive as terapias sintomáticas, cujo objetivo geral consiste na redução e melhora dos sintomas e na remissão ou no controle da atividade da doença, evitando-se a perda da capacidade funcional e resultando em melhor qualidade de vida aos pacientes com AP [14, 22].

O tratamento não medicamentoso prevê: 1) o acompanhamento do paciente por equipe multidisciplinar (educador físico, farmacêutico, enfermeiro, terapeuta ocupacional, fisioterapeuta, nutricionista e psicólogo), com suporte de médico reumatologista, se disponível, independentemente da fase da doença; 2) melhores hábitos de vida do paciente (parar de fumar, reduzir a ingestão de bebidas alcoólicas, reduzir o peso e praticar atividade física); 3) tratar e monitorar as comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes melito e osteoporose); 4) a atualização da cobertura vacinal; 5) orientação quanto ao uso de métodos contraceptivos nos casos de pacientes em fase reprodutiva e candidatos a usar medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) [14].

Já o tratamento medicamentoso da AP inclui o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), glicocorticoides sistêmicos e injeções locais de glicocorticoide, no caso das terapias sintomáticas que devem ser disponibilizadas em qualquer das etapas e linhas discriminadas para o tratamento dos pacientes com AP (Figura 2). E ainda o uso dos medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCD-s) (metotrexato, sulfassalazina e leflunomida) e biológicos (MMCD-b), de primeira linha (adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe) e segunda linha de tratamento (certolizumabe pegol e secuquinumabe) (Figura 2) [14, 22].

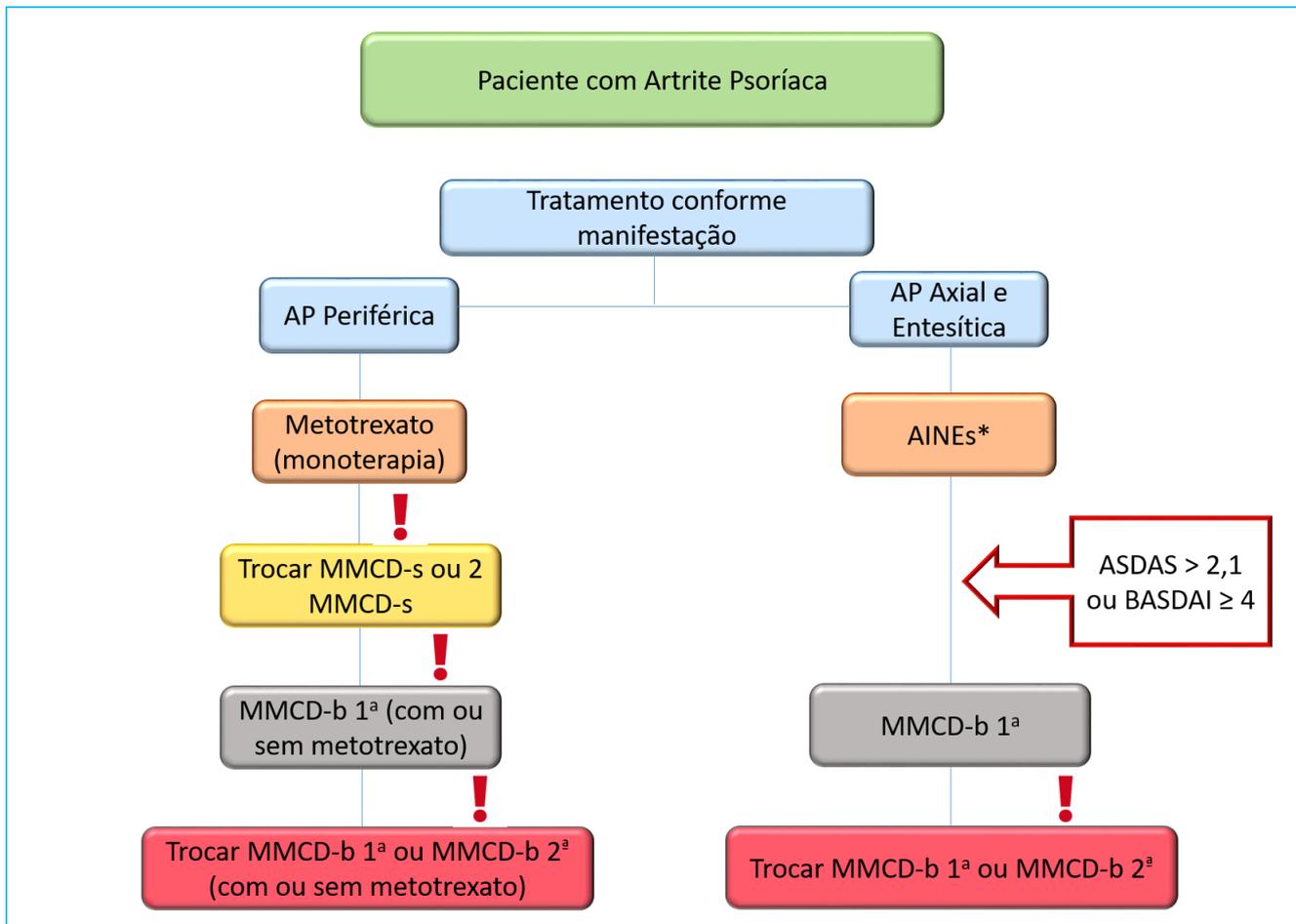


Figura 2. Algoritmo de tratamento de AP.

*Em qualquer das etapas e linhas discriminadas, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e glicocorticóides podem ser prescritos para o controle sintomático. AP, artrite psoriática; MMCD-s, medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos; MMCD-b, medicamentos modificadores do curso da doença biológicos; ASDAS, *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*.

Fonte: Adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Artrite Psoriática, 2020.

Segue abaixo a lista de medicamentos ofertados pelo SUS para tratamento dessa doença. É importante destacar que em relação aos MMCD-b, a primeira linha de tratamento inclui os inibidores de TNF ou anti-TNF, adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe e como segunda linha de tratamento o inibidor de TNF, certolizumabe pegol e o inibidor de interleucina 17 (anti-IL17), secuquinumabe [14].

Quadro 3. Fármacos ofertados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Artrite Psoriásica.

Medicamento	Classe Farmacológica e Apresentação
AINES	
Ibuprofeno	Comprimidos revestidos de 200, 300 e 600 mg e suspensão oral de 50 mg/mL
Naproxeno	Comprimidos de 250 e 500 mg
Glicocorticóides	
Prednisona	Comprimidos de 5 e 20 mg
Metilprednisolona	Frasco de 40 mg/2 mL
Imunossupressor	
Ciclosporina	Cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg e solução oral 100 mg/mL
MMCD-s	
Leflunomida	Comprimidos de 20 mg
Sulfassalazina	Comprimidos de 500 mg
Metotrexato	Comprimidos de 2,5 mg e solução injetável de 25 mg/mL
MMCD-b	
Adalimumabe	Solução Injetável de 40 mg
Etanercepte	Solução Injetável de 25 mg e 50 mg
Infliximabe	Pó para solução injetável de 100 mg/10 mL
Golimumabe	Solução injetável de 50 mg
Secuquinumabe	Solução injetável com 150 mg/mL
Certolizumabe pegol	Solução injetável 200 mg/mL

Legenda: AINES, anti-inflamatórios não esteroidais; MMCD-s, medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos; MMCD-b, medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (incluindo primeira e segunda linha de tratamento).

Fonte: PCDT de Artrite Psoriásica, 2020.

4. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O certolizumabe pegol (CZP), é um fragmento Fab' humanizado de anticorpo monoclonal anti-TNF com duas moléculas de polietilenoglicol (PEG), adicionadas quimicamente através da técnica de peguilação, frequentemente utilizada para superar desvantagens associadas às propriedades de algumas moléculas e adicionar características desejadas no aprimoramento farmacocinético de medicamentos, como por exemplo nesse caso, o aumento da afinidade e acúmulo do fármaco nos tecidos inflamados, a redução da imunogenicidade da molécula, o aumento da solubilidade, da permeabilidade e da estabilidade do fármaco no organismo e ainda o aumento do tempo de meia-vida do medicamento [23, 24].

O CZP possui alta afinidade pelo TNF (fator de necrose tumoral α) humano, uma citocina pró-inflamatória com papel crucial na resposta imunológica e na inflamação. Dessa forma, a partir da ligação específica do CZP nas moléculas do TNF, ocorre uma neutralização seletivamente do TNF alfa (IC₉₀ de 4ng/mL para inibição do TNF alfa humano na análise *in vitro* e não neutraliza o TNF-beta (fator de necrose tumoral beta) [23, 25].

Atualmente o CZP (Cimzia®) está aprovado no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) [26], para artrite reumatoide, doença de Crohn, artrite psoríaca, espondiloartrite axial e psoríase em placa. Nas indicações artrite reumatoide [4], espondiloartrite axial [27], doença de Crohn [28] e AP [14], o uso do CZP já foi incorporado ao SUS após análise pela Conitec. Esse medicamento é disponibilizado na forma de solução incolor a amarelada, límpida e isenta de partículas visíveis, em seringa preenchida para injeção subcutânea, na concentração de 200 mg/mL [26].

Quadro 4. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	certolizumabe pegol
Nome comercial	CIMZIA®
Apresentação	Solução Injetável 200 mg/mL Seringa preenchida
Detentor do registro	UCB BIOPHARMA LTDA.
Fabricante	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Indicação aprovada na Anvisa	Artrite Reumatoide - em associação com metotrexato (MTX) para AR ativa, moderada a grave, em pacientes adultos, quando a resposta a fármacos modificadores da evolução da doença reumática (DMARD), incluindo o MTX, for inadequada. Pode ser utilizado em monoterapia no caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento continuado com MTX é inadequado. No tratamento da AR grave, ativa e progressiva em adultos que não tenham sido tratados previamente com MTX ou outros DMARD; Doença de Crohn - para redução dos sinais e sintomas da doença de Crohn e manutenção da resposta clínica em pacientes adultos com doença ativa de moderada a grave que tiveram resposta inadequada à terapia convencional; Artrite Psoríaca - em combinação com MTX para o tratamento da artrite psoriásica ativa em adultos quando a resposta anterior à terapia com DMARDs tenha sido inadequada. Pode ser administrado como monoterapia em casos de intolerância ao MTX, ou quando o tratamento contínuo com MTX for inadequado; Espondiloartrite Axial - tratamento de pacientes adultos com espondiloartrite axial ativa grave; Psoríase em placa - tratamento de pacientes adultos com psoríase em placa moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica.
Indicação proposta	Pacientes com artrite psoríaca moderada a grave em primeira linha de tratamento biológico (MMCD-b)
Posologia e Forma de Administração	400 mg (duas injeções de 200 mg cada), por via subcutânea, nas semanas 0, 2 e 4; posteriormente, 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas
Patente	Não encontrada informação de patente para Artrite Psoríaca

Fonte: Bula e dossiê do demandante

Contraindicações: Hipersensibilidade ao certolizumabe pegol ou a qualquer outro componente da formulação. Tuberculose ativa ou outras infecções graves como sepse, abscessos e infecções oportunistas. Insuficiência cardíaca moderada a grave (classe III/IV NYHA) [26].

Cuidados e Precauções: A bula do medicamento inclui como situações de cuidado especial a possibilidade de ocorrência de infecções graves, tuberculose. reativação do vírus de Hepatite B. Foram identificadas limitações para vacinação [26].

Eventos adversos: Há risco potencial de desenvolvimento de malignidades a partir do uso de anti-TNF, especialmente em pacientes com DPOC, além de câncer de pele, Insuficiência Cardíaca Congestiva, reações neurológicas, hematológicas, de hipersensibilidade e imunossupressão [26].

4.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 5 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante,

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 0% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Solução Injetável 200 mg/mL Seringa preenchida	R\$ 453,00 por unidade, incluindo impostos	R\$ 674,41	R\$ 453,00, em 17/08/2020

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 0%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED);

³ Compra realizada pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme Documento de empenho disponível no Portal da Transparência do Governo Federal.

5. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela UCB Biopharma Ltda [29] sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento certolizumabe pegol, para o tratamento da Artrite Psoriática moderada a grave em primeira linha de uso de MMCD-b após falha terapêutica com MMCD-s, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

5.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no Quadro 6.

Quadro 6. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes com Artrite Psoriática moderada a grave em primeira linha de tratamento biológico (MMCD-b)
Intervenção (tecnologia)	Certolizumabe pegol
Comparador	Adalimumabe, Etanercepte, Infliximabe e Golimumabe.
Desfechos (Outcomes)	<ul style="list-style-type: none"> • Resposta ao tratamento segundo o critério do <i>American College of Rheumatology</i> de 20%, 50% e 70% (ACR20, ACR50 e ACR70, respectivamente); • Resposta ao tratamento segundo o critério PsARC; • Redução de 75% no <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> (PASI75); • Atividade da doença pelo <i>Disease Activity Score</i> modificado, que utiliza o nível de proteína C reativa (DAS28-CRP). • Dimensão física da qualidade de vida através do <i>Short Form-36 Physical Component Summary</i> (SF-36 PCS), • Função física avaliada pelo <i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i> (HAQ-DI); • Resolução de dactilite e mudança no <i>Leed Dactylitis Index</i> (LDI); • Resolução de entesite e mudança no <i>Leed Enthesitis Index</i> (LEI); • Taxa de eventos adversos (EA), com atenção especial para infecções; • Incidência de doença de Crohn.
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e estudos observacionais (retrospectivos e prospectivos)

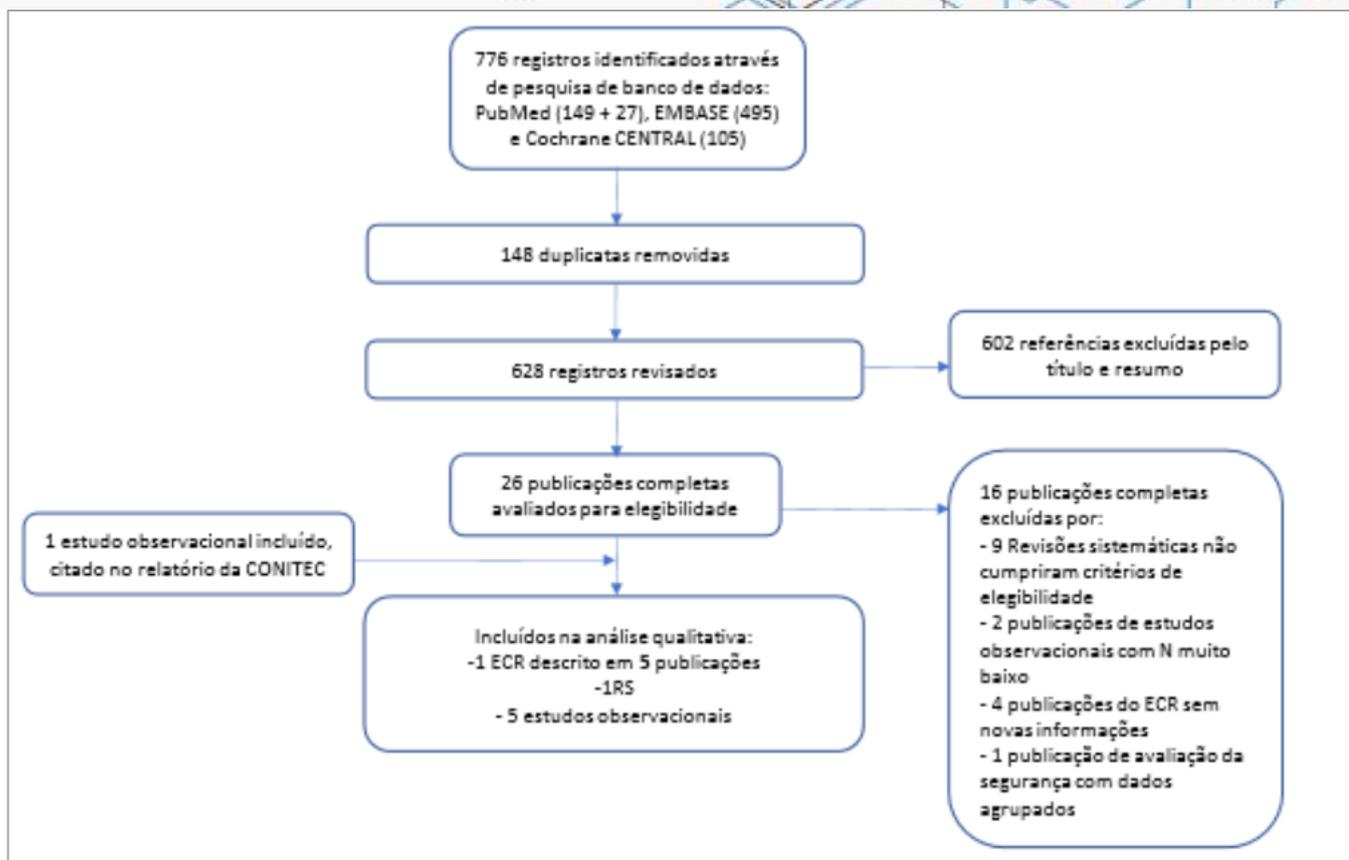


Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê de UCB Biopharma em 12/2020.

Para avaliação do processo de busca e seleção de evidências clínicas apresentada pelo demandante (Figura 3), a equipe de revisão da Secretaria Executiva da Conitec estruturou estratégias de busca específicas para as bases de dados Medline via PubMed, EMBASE e Cochrane Library, conforme Anexo I. As buscas foram sensibilizadas e não foram utilizados filtros de data de publicação ou idioma. Foram encontrados 610 registros, com a exclusão de 190 duplicatas. A triagem de títulos e resumos, bem como a inclusão de estudos a partir da leitura de texto completo, foi realizada por dois avaliadores independentes por meio da plataforma RAYAN QCRI, com a participação de um terceiro avaliador para os casos divergentes. Esse processo resultou na seleção de 21 publicações completas. Ao final, foram incluídos 7 artigos, sendo três revisões sistemáticas e quatro ensaios clínicos (Figura 4).

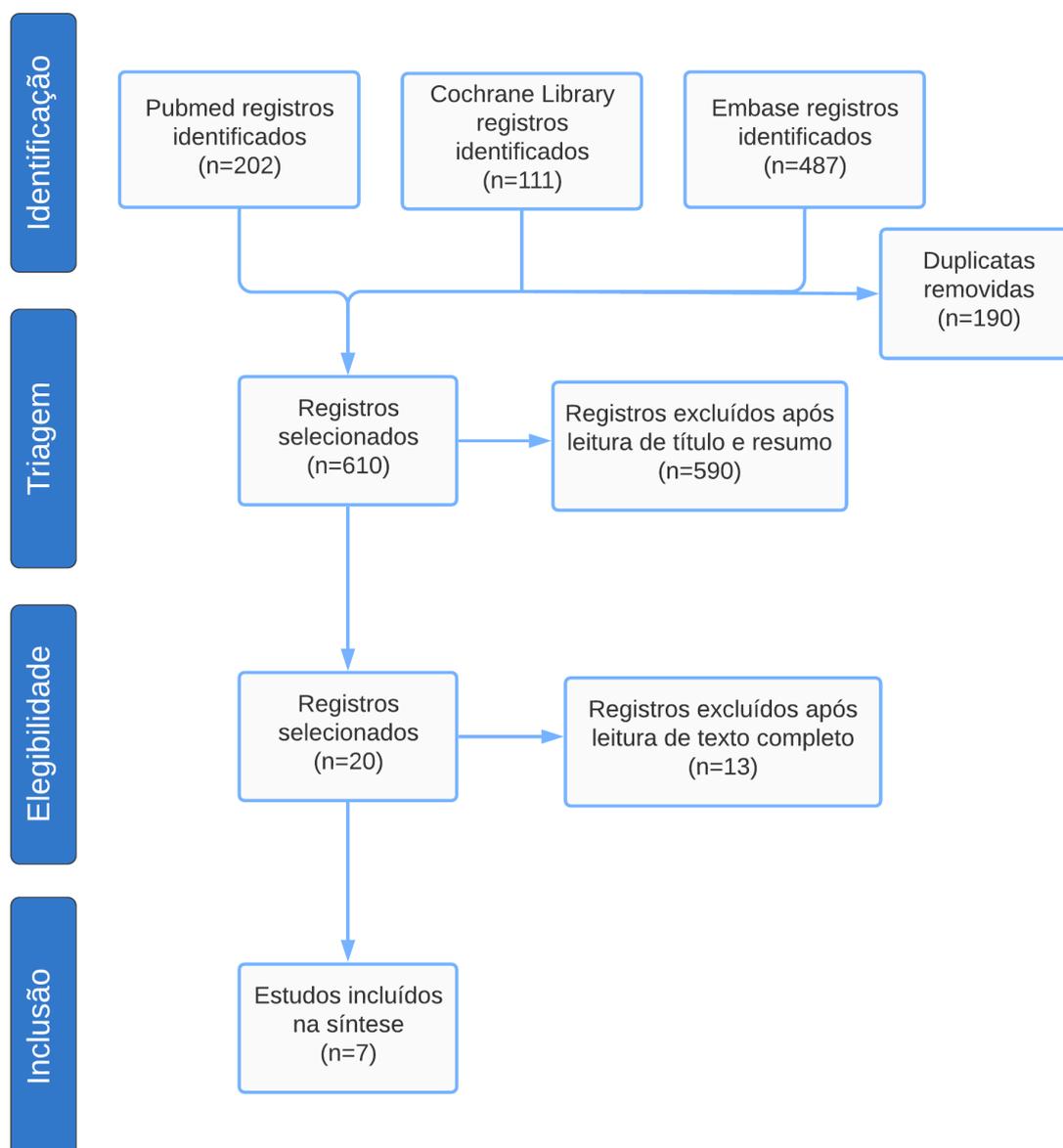


Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos conduzida pela Secretaria Executiva da Conitec.

Em seguida, a fim de avaliar qualitativamente as evidências encontradas e elegidas pelo demandante e, a partir dos documentos delimitados por seleção própria, foi possível verificar as evidências convergentes, que foram incluídas para síntese de evidência, assim como aquelas apresentadas pelo demandante que foram excluídas com justificativa e as selecionadas somente pela equipe de revisão e que também foram incluídas (Quadro 7).

Quadro 7. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Incluídos pelo demandante e pela equipe de revisão		
Estudos	Título	Justificativa
Mease <i>et al.</i> 2014 [30]	<i>Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3</i>	Todos são ECR fase III e atenderam as especificidades da PICO. Todos

	<i>double blind randomized placebo-controlled study (RAPIDPsA).</i>	comparam o certolizumabe pegol com placebo
Gladman et al. 2014 [21]	<i>Effect of Certolizumab Pegol on Multiple Facets of Psoriatic Arthritis as Reported by Patients: 24-Week Patient-Reported Outcome Results of a Phase III, Multicenter Study.</i>	
Mease et al. 2015 [31]	<i>Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumour necrosis factor exposure.</i>	
Van der Heijde et al. 2018 [32]	<i>4-year results from the RAPID-PsA phase 3 randomised placebo-controlled trial of certolizumab pegol in psoriatic arthritis.</i>	
Corbett et al. 2017 [33]	<i>Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis following inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic review and economic evaluation.</i>	Revisão sistemática com metanálise em rede. Atendeu as especificidades da PICO
Incluídos pela equipe de revisão		
Lu et al. 2019 [34]	<i>Comparative efficacy and safety of targeted DMARDs for active psoriatic arthritis during induction therapy: A systematic review and network meta-analysis.</i>	Revisões Sistemáticas com metanálise em rede. Atendeu as especificidades da PICO
Qiu et al. 2020 [35]	<i>Fourteen small molecule and biological agents for psoriatic arthritis A network meta-analysis of randomized controlled trials.</i>	
Incluídos pelo demandante, mas excluídos pela equipe de revisão		
Oelke 2019 [36]	<i>Persistence and adherence of biologics in US patients with psoriatic arthritis: analyses from a claims database.</i>	Não apresenta dados de eficácia e segurança;
Tymms 2018 [37]	<i>Treatment patterns among patients with rheumatic disease (rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis (PsA) and undifferentiated arthritis (UnA)) treated with subcutaneous TNF inhibitors.</i>	Não apresenta dados de eficácia e segurança;
Conesa et al. 2018	<i>Certolizumab pegol's effectiveness, retention rate and safety in psoriatic arthritis. Routine clinical practice data.</i>	Não foi recuperado na busca. Sem texto completo disponível.
Excluídos pela equipe de revisão		
Minozzi et al. 2016 [38]	<i>Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis.</i>	Resultados compilados de TNF, não traz dados isolados de PsA ou certolizumabe pegol
Dommasch et al. 2011 [39]	<i>The safety of tumor necrosis factor antagonists in patients with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials</i>	Não inclui dados de certolizumabe pegol para PsA
McInnes et al. 2018 [40]	<i>Secukinumab for psoriatic arthritis: comparative effectiveness versus licensed biologics/apremilast: a network meta-analysis.</i>	Dados do certolizumabe apenas em população mista, não foi possível acessar material suplementar
Li et al. 2020 [41]	<i>Comparative risk of serious infections among real-world users of biologics for psoriasis or psoriatic arthritis.</i>	Sem dados individuais do certolizumabe pegol
Curtis et al. 2019 [42]	<i>Long-term safety of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, psoriaticarthritis, psoriasis and Crohn's disease: a pooled analysis of 11 317 patients across clinical trials.</i>	Os dados incluídos para avaliação do CZP em PsA são do estudo vanderheijde2018, já incluído na análise
Carubbi et al. 2020 [43]	<i>Safety and efficacy of certolizumab pegol in a real-life cohort of patients with psoriasis and psoriatic arthritis.</i>	População com artrite psoriática e psoríase em placas, sem dados isolados de PsA ou pacientes sem tratamento prévio com biológicos
Iannone et al. 2019 [44]	<i>Efectiveness of Certolizumab-Pegol in Rheumatoid Arthritis, Spondylo arthritis, and Psoriatic Arthritis Basedon the BIOPURE Registry: Can Early Response Predict Late Outcomes?</i>	Observacional. Série de casos que não atendeu aos critérios da PICO

Wu <i>et al.</i> 2020 [45]	Effect of biologics on radiographic progression of peripheral joint in patients with psoriatic arthritis: Meta-analysis	Sem dados de pacientes tratados com CZP sem tratamento prévio com biológicos
Dattola <i>et al.</i> 2020 [46]	Certolizumab for the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Real-World Multicentre Italian Study	Não permite discriminar nos resultados os biológicos que foram utilizados, assim como quais pacientes tinham artrite psoriática e psoríase. Incluiu pacientes que não usaram os sintéticos e pacientes em segunda linha de biológicos.

5.2 Evidência Clínica

A publicação de Mease *et al.* (2014) apresentou os resultados das primeiras 24 semanas do estudo RAPID-PsA [30]. O RAPID-PsA foi um ensaio clínico randomizado controlado por placebo até a semana 24, com cegamento de dose até a semana 48 e aberto até a semana 216. Avaliou o uso do certolizumabe pegol em pacientes com artrite psoriática previamente tratados com anti-TNF ou não. O estudo incluiu pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, diagnosticados com artrite psoriática pelos Critérios de Classificação para Artrite Psoriática (CASPAR) no mínimo seis meses antes da inclusão no estudo. Como critérios de inclusão os pacientes deveriam apresentar lesões psoriáticas de pele ativas ou história documentada de artrite psoriática com taxa de sedimentação de eritrócito ≥ 20 mm/h (método Westergren) e/ou concentração de Proteína C Reativa (PCR) maior do que o limite normal; falha no tratamento com ou resistência aos MMCD-s (Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Sintéticos). Até 40% dos pacientes poderiam ter sido previamente tratados com 1 inibidor de TNF. Como critérios de exclusão foram considerados pacientes com outra forma de artrite inflamatória diferente de AP ou com condição sintomática não inflamatória capaz de interferir na avaliação do CZP para AP; pacientes que receberam tratamento prévio para AP ou psoríase com > 2 agentes biológicos ou tratamento prévio com ≥ 2 inibidores de TNF; ou ter uma primeira falha terapêutica à um inibidor de TNF. Os pacientes foram randomizados em 1:1:1 para certolizumabe pegol 200 mg a cada 2 semanas (CZP 200 Q2W), certolizumabe pegol 400 mg a cada 4 semanas (CZP 400 Q4W) e placebo. Os desfechos de eficácia apresentados no estudo incluíram a avaliação de resposta ao escore *American College of Rheumatology* (ACR), índice de área e gravidade da psoríase (PASI), medidas de qualidade de vida relatadas pelo paciente (PROs), Critério de Resposta na Artrite Psoriática (PSARC), avaliação de entesites (LEI) e dactilites (LDI), avaliação da dor, atividade mínima da doença (MDA), e ocorrência de eventos adversos.

O estudo de Mease *et al.* 2015 apresentou os resultados com o seguimento completo do estudo RAPID-PsA, que avaliou a segurança e eficácia do tratamento com certolizumabe pegol em pacientes com artrite psoriática. Foram relatados os dados referentes desde o período duplo-cego (primeiras 24 semanas) e dose-cego do estudo (semana 48), até a semana 96, onde o estudo não apresentava mais cegamento. Os desfechos de eficácia apresentados no estudo incluíram a avaliação de resposta ao escore *American College of Rheumatology* (ACR), Índice de área e gravidade da psoríase (PASI),

avaliação da capacidade funcional pelo HAQ-DI, avaliação de entesites (LEI) e dactilites (LDI), avaliação da dor, atividade mínima da doença (MDA), e ocorrência de eventos adversos.

Gladman *et al.* (2014) também apresentaram os resultados do RAPID-PsA para o seguimento de 96 semanas, porém relacionados ao desfecho de melhoria da qualidade de vida dos pacientes do ECR [21]. Os 409 pacientes desse estudo (90 % completaram as 24 semanas) apresentaram características de linha de base similares entre os grupos, inclusive entre os pacientes com exposição prévia ou não aos inibidores de TNF e foram analisados quanto à melhoria qualidade de vida por meio dos PROs (*Paciente-Reported Outcomes*, desfechos reportados pelos pacientes), utilizando diferentes ferramentas e formulários como o HAQDI score (*Health Assessment Questionnaire*); variáveis do SF-36 (*Short Form 36*); HRQOL (*Health-Related Quality of Life*); PsAQOL (*Psoriatic Arthritis Quality of Life*); FAS (*Fatigue Assessment Scale*); avaliação de dor do paciente; DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) e MCIDs (*Minimum Clinically Important Differences*), considerando PCS (*Physical Component Summary*) e MCS (*Mental Component Summary*) [21].

Já os resultados da análise desse estudo RAPID-PsA com seguimento de 216 semanas (4 anos) foram publicados por van der Heijde *et al.* (2018) [32], sendo também mensurada a eficácia e segurança de certolizumabe pegol em comparação ao placebo nos pacientes com AP. Do total de 409 pacientes randomizados no início do ECR [1:1:1 com placebo ou CZP subcutâneo 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 seguido por CZP 200 mg a cada 2 semanas (Q2W) ou CZP 400 mg a cada 4 semanas (Q4W)], os pacientes do braço placebo foram re-randomizados 1:1 para CZP 200 mg (Q2W) ou 400 mg (Q4W) quando não atingiram ≥ 10 % de redução na quantidade de articulações inchadas nas semanas 14 e 16 ou após terem completado 24 semanas do cegamento do estudo. Foram então avaliados vários desfechos de eficácia nesse estudo como PASI, ACR20/50/70, MDA, DAPSA, resolução de entesite e dactilite, melhora da qualidade de vida e também de segurança como a taxa de eventos adversos (EA) [32].

A revisão sistemática de Corbett *et al.* (2017) traz uma metanálise em rede para apresentação da comparação indireta entre os MMCD-biológicos disponíveis para tratamentos de artrite psoríaca com dois recortes: pacientes com falha terapêutica após tratamentos com um ou mais MMCD-sintéticos e para avaliação de certolizumabe pegol em pacientes já tratados com primeira linha de biológicos, incluindo adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe. Foram incluídos ao todo dezesseis ensaios clínicos com estas intervenções, controlados por placebo, para a realização de metanálise em rede (Figura 5). Para avaliação do certolizumabe pegol o estudo selecionado foi o RAPID-PsA [33].

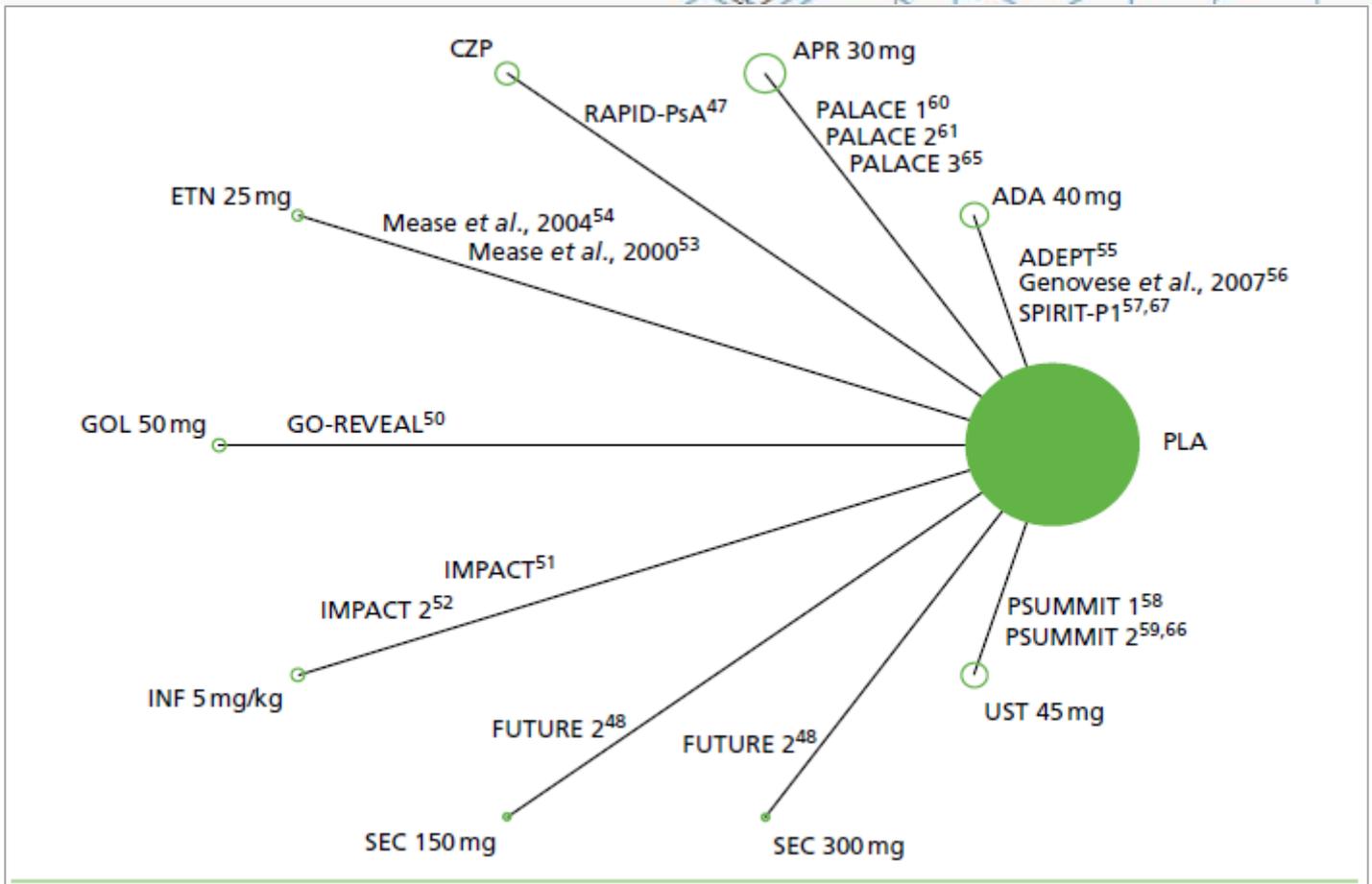


Figura 5. Estudos clínicos selecionados para metanálise em rede na revisão sistemática de Corbett et al.

Lu *et al.* (2019) realizaram uma revisão sistemática com metanálise que investigou a eficácia e segurança dos MMCD sintéticos e biológicos para tratamento da artrite psoriática. Foram incluídos estudos com pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, diagnosticados com artrite psoriática no mínimo 6 meses antes da inscrição no estudo, dentro dos Critérios de Classificação para Artrite Psoriática (CASPAR) e com histórico prévio de tratamento com MMCD. A publicação incluiu 29 ensaios clínicos randomizados, dos quais 11 estudos apresentaram dados de pacientes sem tratamento prévio com anti-TNF, os dados de pacientes tratados com certolizumabe pegol são referentes ao estudo RAPID-PSA.

Devido à ausência de comparações diretas entre todos os medicamentos incluídos na análise, realizou-se uma metanálise em rede com um modelo de efeitos aleatórios para estimar o tamanho do efeito observado. As probabilidades de classificação dos diversos tratamentos apresentados foram representadas graficamente com base na área de superfície sob a curva de classificação cumulativa, SUCRA, cujos valores variam de 0 a 100. Quanto maior o valor de SUCRA, melhor será a intervenção em comparação com as demais na metanálise em rede.

A revisão sistemática com metanálise publicada por Qiu *et al.* (2020) teve como objetivo comparar a eficácia e segurança de agentes biológicos e pequenas moléculas no tratamento da artrite psoriática. O estudo adotou como critério de inclusão ensaios clínicos randomizados com pacientes com idade maior ou igual a 18 anos e diagnosticados com artrite psoriática, quaisquer comparações pareadas de agentes biológicos, pequenas moléculas ou placebo foram incluídas nesta

análise. Os desfechos analisados pelo estudo foram a proporção de pacientes que alcançaram ACR20, PASI75 e a proporção de pacientes com eventos adversos sérios (SAEs). A publicação incluiu 30 ensaios clínicos randomizados, os dados de pacientes tratados com certolizumabe pegol são referentes ao estudo RAPID-PsA [35].

5.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Desfecho 1: PsARC - Critério de Resposta na Artrite Psoriática (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*)

Para esta avaliação, em relação à revisão sistemática de Corbett *et al.*, foram considerados somente os resultados para pacientes ainda sem uso prévio de MMCD-b, em alinhamento com a pergunta PICO condizente com a indicação pleiteada pelo demandante. Diante da impossibilidade de realizar uma metanálise com estudos de comparação direta entre os biológicos já disponíveis no SUS para avaliação da não-inferioridade do certolizumabe pegol, o estudo selecionou ensaios clínicos contendo a comparação entre cada agente e um grupo placebo para a metanálise em rede. Os desfechos para o medicamento de interesse nesse relatório foram extraídos do ECR RAPID-PsA [30].

Foram propostos sete modelos matemáticos de comparação bayesiana, a fim de avaliar a coerência entre os dados secundários da metanálise e os dados primários dos estudos clínicos: A1 – considera a efetividade dos tratamentos como independente entre si; B1 – considera a efetividade relativa de cada tratamento independente entre si, com ajuste para o grupo placebo de cada estudo; C1, C2, C3 – considera que os tratamentos possuem eficácia igual dentro da classe, porém dependente do efeito no braço placebo; D1, D2 – consideram que os tratamentos possuem eficácia similar, mas não igual, dependente do efeito de cada grupo placebo respectivo. Após análise de diversas limitações de cada modelo proposto, o grupo de pesquisadores optou por considerar que os modelos A1, não ajustado, e D1, que considera o efeito de classe somente para biológicos Anti-TNF (excluindo secuquinumabe, um anti-IL), contemplaram um rigor metodológico com menos incertezas que os demais. Os resultados desses dois modelos foram descritos pelo demandante adequadamente.

Portanto, na subpopulação de pacientes *naive* para MMCD-biológicos, foi observado que, no modelo A1, o certolizumabe pegol comparado apresentou uma *odds ratio* de 2,99 (intervalo de credibilidade ICr 95% 1,88 a 4,81), com intervalo de credibilidade levando à similaridade de efeito com secuquinumabe 150 mg e secuquinumabe 300 mg, ustequinumabe, adalimumabe, etanercepte e apremilaste. Foi observada inferioridade em relação aos medicamentos golimumabe e infliximabe. No modelo D1, considerando o efeito de classe dos biológicos Anti-TNF, observou-se uma *odds ratio* de 5,56 (ICr 95% 3,59 a 9,11) para o certolizumabe pegol comparado ao placebo, apresentando similaridade de efeito com todos os agentes Anti-TNF, (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados de comparação indireta por metanálise em rede para o desfecho PsARC em pacientes sem uso prévio de MMCD-biológicos.

Tratamento	Odds ratio, mediana (ICr 95%)	
	Modelo A1a	Modelo D1b
Placebo	-	-
Secuquinumabe 300 mg	3,25 (1,56 a 6,89)	6,25 (3,15 a 13,31)
Secuquinumabe 150 mg	3,24 (1,54 a 6,96)	6,18 (3,10 a 13,30)
Ustequinumabe	2,13 (1,49 a 3,07)	3,24 (2,25 a 4,86)
Certolizumabe pegol	2,99 (1,88 a 4,81)	5,56 (3,59 a 9,11)
Golimumabe	10,37 (5,87 a 18, 98)	5,54 (3,23 a 9,06)
Adalimumabe	4,06 (2,70 a 6,21)	3,33 (2,30 a 4,70)
Infliximabe	9,93 (5,91 a 17,06)	6,52 (4,18 a 10,04)
Etanercepte	7,71 (4,53 a 13,58)	6,50 (4,38 a 9,85)
Apremilaste	2,26 (1,73 a 2,94)	2,16 (1,76 a 2,64)

^aModelo bruto, não ajustado para o efeito placebo, considera a efetividade dos tratamentos como independente entre si. ^bModelo ajustado para o efeito placebo, considera que os agentes anti-TNF possuem eficácia similar, mas não igual, dependente do efeito de cada grupo placebo respectivo, não inclui o apremilaste, um agente Anti-IL.

Os autores ressaltam que as premissas impostas pelo modelo ajustado para o efeito placebo podem ser difíceis de justificar ou contrapor, porém as limitações dos estudos primários também dificultam a interpretação da efetividade relativa entre os tratamentos. A distinção entre os efeitos de cada tratamento e seus respectivos grupos placebo não parece tão clara, à medida que os novos tratamentos apresentam menor efeito resposta frente ao grupo placebo com respostas cada vez maiores, enquanto na análise dos primeiros MMCD-biológicos para artrite psoriática eram observadas respostas mais altas quando comparadas a grupos placebo com menor taxa de resposta. Não foi apresentada uma razão concreta para o incremento observado nos grupos não-tratados com as intervenções nos estudos de agentes mais recentes [33].

Considerando essas limitações, os autores referem que a eficácia do certolizumabe pegol é incerta quando comparada aos demais agentes anti-TNF em pacientes com falha terapêutica a MMCD-sintéticos, e sem uso prévio de MMCD-biológicos. No entanto, o medicamento de interesse se mostrou superior ao apremilaste. Importante salientar que nos resultados apresentados para o desfecho PsARC, o modelo D1 apresenta valores semelhantes de eficácia relativa entre os agentes anti-TNF após ajuste para conferir similaridade entre os medicamentos da mesma classe, possivelmente elevando de modo artificial as medidas de associação observadas. Note-se que o único medicamento não ajustado, apremilaste, também foi a única opção a não melhorar sua *odds ratio*, o que pode corroborar as limitações da comparação indireta informadas pelos autores do estudo.

O estudo RAPID-PsA, descrito em Mease *et al.* 2014 avaliou o desfecho PsARC em pacientes com artrite psoriática, independentemente de tratamento prévio com MMD biológicos. O uso do certolizumabe pegol (200 mg a cada duas semanas e 400 mg a cada 4 semanas) comparado ao placebo aumentou a resposta medida pelo PsARC na semana 24 em 78,3% e 77,0% vs 33,1%, respectivamente ($p < 0.001$) [30].

A metanálise em rede para avaliação das respostas PASI para os limites PASI 50, PASI 75 e PASI 90 foi realizada. Duas análises foram apresentadas, sendo a primeira, modelo F1, assumindo efeitos independentes para cada tratamento, com efeitos fixos e sem inclusão de meta-regressão para análise de sensibilidade da heterogeneidade entre os efeitos placebo de cada estudo primário. Na segunda análise, modelos G1 e G2, foi incluída meta-regressão para explorar o efeito do ajuste da resposta ao placebo sobre os efeitos dos tratamentos. O modelo G1 manteve as premissas do modelo F1 e excluiu da análise o estudo IMPACT, em relação ao Infliximabe, devido aos *outliers* de diferença entre resposta ao placebo e grupo tratado para o modelo de efeitos fixos. Por outro lado, o modelo G2 ajustou os efeitos de tratamentos e placebo conforme linhas de base de cada estudo. Não foi assumido efeito de classe para metanálise desse desfecho [33].

Os resultados mostraram que todos os tratamentos foram superiores ao placebo e que houve sobreposição entre os intervalos de credibilidade de cada medicamento em relação aos demais. O infliximabe mostrou maior probabilidade de alcance de resposta nos três níveis de PASI no modelo não ajustado. Para o modelo ajustado G2, o secuquinumabe 300 mg apresentou melhor efetividade. O certolizumabe pegol apresentou menor eficácia que os comparadores indiretos no modelo bruto, exceto etanercepte e apremilaste. No modelo ajustado, observou-se maior probabilidade de resposta do certolizumabe pegol em relação ao golimumabe, ustequinumabe, etanercepte e apremilaste, e similar ao adalimumabe (Tabela 2).

Tabela 2. Resultados de comparação indireta por metanálise em rede para os desfechos PASI 50, PASI 75 e PASI 90 em pacientes sem uso prévio de MMCD-biológicos.

Probabilidade mediana de alcance de resposta PASI (ICr 95%)						
Tratamento	Modelo F1, não ajustado para placebo			Modelo G2, ajustado para placebo		
	PASI 50	PASI 75	PASI 90	PASI 50	PASI 75	PASI 90
Placebo	0,153 (0,13 a 0,18)	0,054 (0,04 a 0,07)	0,015 (0,01 a 0,02)	0,155 (0,12 a 0,19)	0,055 (0,04 a 0,07)	0,016 (0,01 a 0,02)
Secuquinumabe 300 mg	0,819 (0,61 a 0,94)	0,627 (0,38 a 0,84)	0,405 (0,19 a 0,67)	0,801 (0,62 a 0,91)	0,604 (0,40 a 0,78)	0,384 (0,21 a 0,58)
Secuquinumabe 150 mg	0,801 (0,59 a 0,93)	0,603 (0,36 a 0,82)	0,380 (0,18 a 0,63)	0,783 (0,60 a 0,90)	0,579 (0,38 a 0,75)	0,359 (0,19 a 0,54)
Certolizumabe Pegol	0,441 (0,31 a 0,59)	0,231 (0,14 a 0,36)	0,097 (0,05 a 0,18)	0,657 (0,50 a 0,82)	0,429 (0,29 a 0,63)	0,231 (0,13 a 0,41)

Ustekinumabe	0,544 (0,44 a 0,65)	0,317 (0,23 a 0,42)	0,149 (0,09 a 0,22)	0,627 (0,52 a 0,74)	0,398 (0,30 a 0,52)	0,207 (0,14 a 0,31)
Golimumabe	0,732 (0,58 a 0,86)	0,514 (0,35 a 0,68)	0,297 (0,17 a 0,47)	0,548 (0,36 a 0,70)	0,322 (0,17 a 0,48)	0,154 (0,07 a 0,27)
Adalimumabe	0,675 (0,55 a 0,78)	0,448 (0,32 a 0,58)	0,242 (0,15 a 0,36)	0,657 (0,54 a 0,76)	0,429 (0,32 a 0,55)	0,231 (0,15 a 0,33)
Infliximabe	0,918 (0,84 a 0,96)	0,789 (0,67 a 0,88)	0,593 (0,44 a 0,73)	0,782 (0,61 a 0,88)	0,578 (0,39 a 0,73)	0,358 (0,20 a 0,52)
Etanercepte	0,411 (0,15 a 0,72)	0,209 (0,05 a 0,50)	0,084 (0,01 a 0,29)	0,434 (0,20 a 0,69)	0,227 (0,08 a 0,47)	0,095 (0,02 a 0,26)
Apremilaste	0,391 (0,31 a 0,49)	0,195 (0,14 a 0,27)	0,077 (0,05 a 0,12)	0,420 (0,33 a 0,52)	0,216 (0,16 a 0,30)	0,090 (0,06 a 0,14)

Na publicação de Mease *et al.*, (2014), observou-se que os pacientes com lesões psoríacas cutâneas tratados com CZP obtiveram melhores respostas de PASI50, PASI75 e PASI90 em comparação ao placebo tanto às 12 semanas de seguimento quanto às 24 semanas de seguimento (Figura 6).

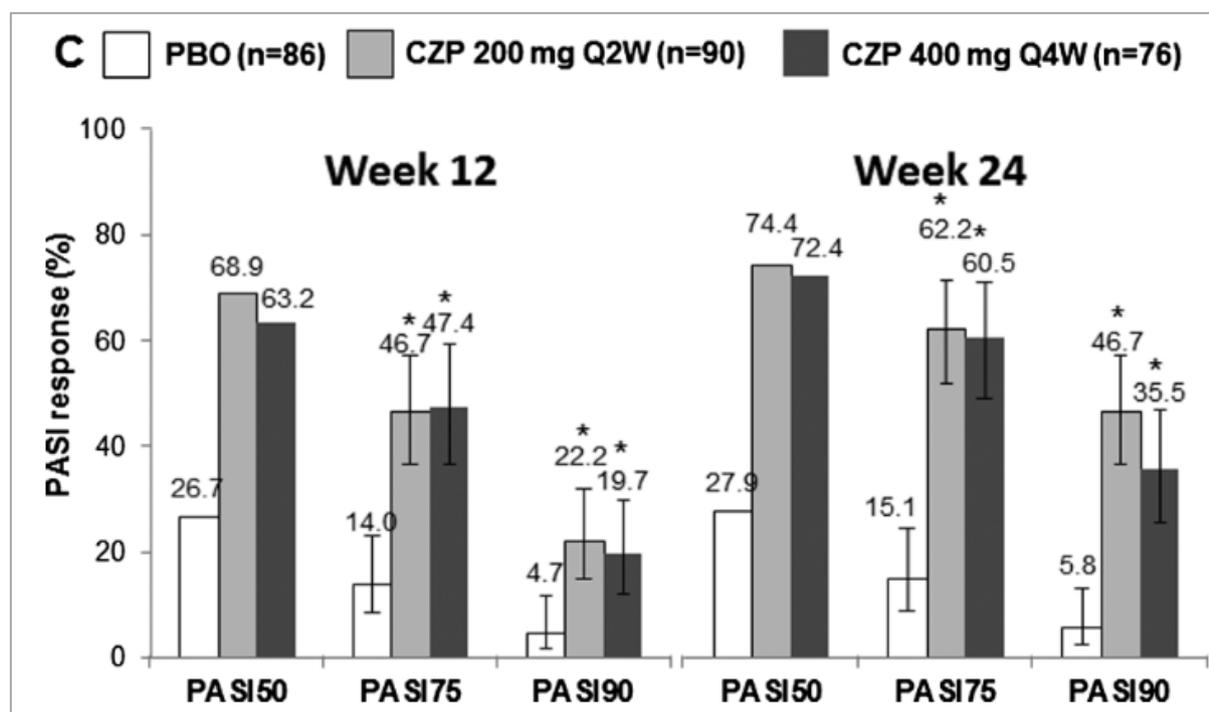


Figura 6. Resposta de pacientes com psoríase de área de superfície corporal (BSA) de 3% no início do estudo, atingindo uma melhora de 50% na área de psoríase (PASI50), 75% (PASI75) e 90% (PASI90) na semana 12 e 24.

Legenda: CZP: certolizumab pegol; Q2W: a cada 2 semanas; Q4W: a cada 4 semanas; PBO: placebo; APs: artrite psoriática; * p<0.005.

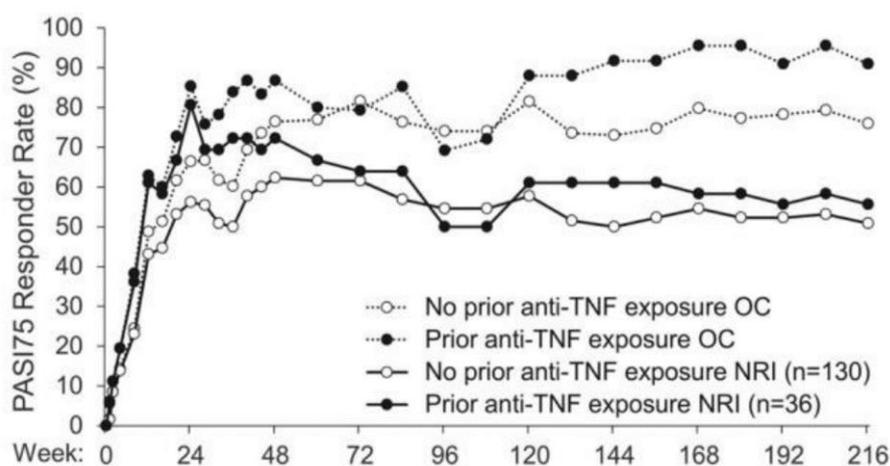
No estudo RAPID-PsA, quanto à avaliação da gravidade da psoríase, o uso do CZP em 130 pacientes com pelo menos 3% da superfície de área corpórea comprometida (BSA \geq 3%) resultou em redução do PASI75 (73,3%, n=70/95) e PASI90 (62,1, n=59/95) até a 96 semana de seguimento. A redução da gravidade da psoríase pode ser observada tanto nos pacientes previamente tratados com inibidores de TNF quanto nos pacientes sem exposição prévia aos anti-TNF [31].

Ao final do seguimento de 216 semanas, entre os pacientes com lesões cutâneas (\geq 3 % de BSA) e considerando os dados imputados, houve melhora significativa e sustentada da psoríase conforme valores de PASI 75 (51,8 %), PASI 90 (40,4 %) e PASI 100 (28,3 %) na semana 216 (Tabela 3). A melhora do acometimento da pele de 75 % (PASI75) e de 100 % (PASI100) foi independente dos pacientes terem sido tratados ou não previamente com inibidor de TNF conforme observado na (Figura 7) [32]. Os resultados observados não incluíram os pacientes que descontinuaram o estudo e os resultados imputados consideraram os dados ausentes como não respondedores, ou seja, pacientes que não apresentaram o desfecho em análise.

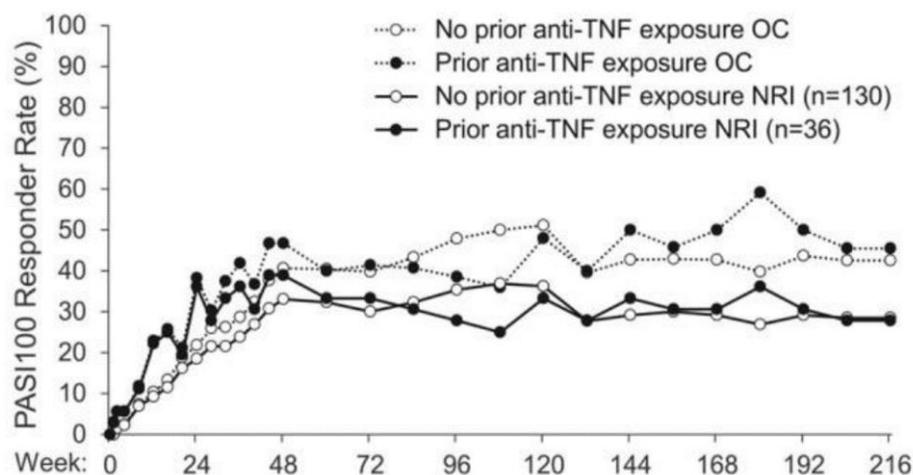
Tabela 3. Análise de PASI 75, PASI 90 e PASI 100 após 216 semanas do tratamento com Certolizumabe pegol em pacientes com Artrite Psoríaca.

Desfecho	Nº pacientes	Observado n (%)	Imputado n (%)
PASI75*	108	86 (79,6)	56 (51,8)
PASI90*	108	67 (62,0)	44 (40,4)
PASI100*	108	47 (43,5)	31 (28,3)
Resolução de entesite (LEI)*	110	85 (77,3)	78 (70,9)
Resolução de dactilite (LDI)*	50	46 (92,0)	40 (80,8)

Legenda: TNF, Fator de Necrose Tumoral; ACR20/50/70, melhora de 20%/50%/70% em relação à atividade da doença, segundo os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR); DAPSA LDA, baixa atividade da doença (LDA) segundo o *Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis* (DAPSA); MDA, *Minimal Disease Activity*; VLDA, baixíssima atividade da doença segundo o MDA; PASI75/90/100, melhora de 75%/90%/100% em relação ao acometimento da pele segundo o *Psoriasis Area Severity Index* (PASI); LEI, *Leeds Enthesitis Index*; LDI, *Leeds Dactylitis*. *Desfechos sem análise de subgrupo, ou seja, não houve distinção entre pacientes anti-TNF *naïve* e anti-TNF experimentado (pacientes previamente tratados com anti-TNF).



A



B

Figura 7. Valores de PASI75 e PASI100 de pacientes em uso de Certolizumabe pegol ao longo das 216 semanas de estudo, estratificados por tratamento prévio ou não com anti-TNF.

PASI, *Psoriasis Area Severity Index*; *No prior anti-TNF exposure*, pacientes naive - não tratados previamente com anti-TNF; *Prior anti-TNF exposure*, pacientes tratados previamente com anti-TNF; OC, casos observados; NRI, imputação de não respondedores. Fonte: Adaptado de van der Heidje *et al.*, (2018).

A gravidade das lesões psoríacas pelo critério PASI75 também foi avaliada pela revisão sistemática com metanálise de Lu *et al.* (2019). Para este desfecho o estudo avaliou a população global incluída no estudo, considerando tanto os pacientes que realizaram ou não tratamento prévio com medicamentos biológicos. O resultado de eficácia do certolizumabe pegol pela classificação SUCRA (superfície sob a curva de classificação cumulativa) com base nos critérios de resposta PASI75 foi inferior ao dos tratamentos com infliximabe, guselcumabe, ixekizumabe, adalimumabe, secuquinumabe, ustequinumabe, etanercepte e golimumabe (Tabela 4) [34].

Tabela 4. Avaliação de ACR20, PASI75, eventos adversos e eventos adversos graves do certolizumabe pegol em pacientes com Artrite Psoríaca por meio da classificação SUCRA independente do tratamento prévio com biológicos.

Tratamentos	Alvos	Eficácia		Segurança	
		ACR20	PASI75	AE	SAE
Placebo	-	0,2	4,6	73,6	45,2
Tofacitinibe	JAK	29,5	22,3	29,1	49,8
Apemilaste	PDE4	25,0	25,6	18,6	53,7
Secuquinumabe 150mg	IL-17	59,0	47,4	62,3	60,1
Secuquinumabe 300mg	IL-17	70,8	62,5	68,9	56,7
Ixekizumabe 80mgQ2W	IL-17	44,9	75,4	11,1	19,5
Ixekizumabe 80mgQ4W	IL-17	44,2	77,0	20,0	26,4
Brodalumabe	IL-17	33,4	-	59,2	37,0
Guselcumabe	IL-23p19	75,0	83,3	51,6	57,2
Ustequinumabe 45mg	IL-12/23	26,6	57,9	63,1	65,3

Ustequinumabe 90mg	IL-12/23	42,6	69,3	54,6	76,7
Clazaquizumabe	IL-6	17,7	2,2	18,6	37,9
Abatacepte	CTLA-4	20,0	13,0	35,3	57,7
Adalimumabe	TNF- α	80,0	77,1	99,7	64,4
Certolizumabe pegol	TNF- α	53,4	31,0	58,4	20,7
Etanercepte	TNF- α	88,3	51,5	-	54,6
Golimumabe	TNF- α	92,6	52,1	38,2	75,9
Infliximabe	TNF- α	96,3	97,9	57,5	31,3

Fonte: Adaptado de Lu *et al.*, 2019.

O estudo de Qiu *et al.*, 2020 apresentou melhoria nas respostas de PASI75 para todos os tratamentos em relação ao placebo, com exceção do tratamento com clazaquizumabe (SUCRA 3,7%), enquanto o desfecho não pode ser avaliado para o medicamento brodalumabe devido à ausência de dados. Os tratamentos com etanercepte, infliximabe, golimumabe ABT-122, adalimumabe, secuquinumabe, ustequinumabe e ixekizumabe apresentaram maior probabilidade de serem eficazes que o certolizumabe pegol (Tabela 5) [35].

Tabela 5. Avaliação de ACR20, PASI 75 e eventos adversos graves do certolizumabe pegol em pacientes com Artrite Psoríaca por meio da classificação SUCRA.

Tratamentos	Eficácia		Segurança
	ACR20	PASI75	SAE
Golimumabe	85,7%	58,9%	80,8%
Etanercepte	99,4%	69,8%	50,6%
Infliximabe	89,9%	9,3%	30,1%
ABT-122	74,5%	50,4%	88,1%
Adalimumabe	74,2%	77,3%	58,9%
Ustequinumabe	31,5%	65,3%	7,9%
Secuquinumabe	58,4%	56,6%	60,2%
Ixekizumabe	42,9%	86,0%	17,9%
Tofacitinibe	41,1%	22,4%	58,9%
Certolizumabe pegol	54,6%	40,5%	20,4%
Apremilaste	25,5%	30,1%	55,0%
Abatacepte	16,8%	38,9%	50,0%
Brodalumabe	34,8%	NA	27,5%
Clazaquizumabe	20,6%	3,7%	33,8%
Placebo	0,3%	5,8%	33,8%

Fonte: Adaptado de Qiu *et al.*, 2020.

Desfecho 3: Critério do Colégio Americano de Reumatologia (*American College of Rheumatology*)

Para desenvolvimento da metanálise em rede relativa aos desfechos ACR 20, ACR 50 e ACR 70, Corbett *et al.* utilizaram um racional estatístico similar ao empregado para os demais desfechos analisados nesse estudo. Foi proposto um modelo não-ajustado para o efeito placebo e posteriormente foi aplicada meta-regressão para avaliação de possível

impacto dessa variável para cada estudo primário, cuja variação interestudos pudesse influenciar a comparabilidade dos resultados de cada tratamento [33].

Os modelos H1 e I1 consideraram efeitos independentes entre os tratamentos e sem efeito de classe, sendo o primeiro modelo sem ajuste de linha de base e o segundo com ajuste para o placebo. Os modelos J1, J2 e J3 consideraram um efeito de classe com igualdade entre os agentes, incluindo em uma mesma classe todos os medicamentos; todos biológicos exceto apremilaste; e dois subgrupos de Anti-TNF e Anti-IL, respectivamente. Os modelos K1 e K2 consideraram um efeito classe com similaridade de efeito, em dois grupos de efeito de classe: todos biológicos exceto apremilaste; e dois subgrupos de Anti-TNF e Anti-IL. Todos os modelos levaram em conta efeitos fixos entre os estudos.

O modelo H1, não ajustado, foi considerado coerente com os resultados observados em cada estudo individualmente. Dentre os modelos ajustados, aqueles que consideraram igualdade no efeito classe entre os tratamentos entregaram resultados muito distintos dos estudos clínicos. Os modelos K1 e K2, que assumiram um efeito similar entre os medicamentos no efeito classe, mostraram-se mais condizentes com o modelo H1, principalmente quando aplicados os subgrupos Anti-TNF e Anti-IL. Portanto, os modelos selecionados para interpretação dos resultados foram H1 e K2.

Todos os tratamentos mostraram superioridade em relação ao placebo no modelo não ajustado. Novamente, os autores consideraram que a diferença entre os tratamentos é incerta, visto o intervalo de credibilidade amplo de cada tratamento, com sobreposição entre si. O infliximabe mostrou maior probabilidade de alcance de resposta ACR 20, ACR 50 e ACR 70. Para o certolizumabe pegol, o efeito variou entre os dois modelos, posicionando-se somente acima de apremilaste e ustequinumabe no modelo bruto e acima do golimumabe, adalimumabe e ustequinumabe no modelo ajustado (Tabela 6).

Tabela 6. Resultado de metanálise em rede para desfechos ACR20, ACR50 e ACR70.

Tratamento	Modelo H1 ^a			Modelo K2 ^b		
	ACR 20, mediana (ICR 95%)	ACR 50, mediana (ICR 95%)	ACR 70, mediana (ICR 95%)	ACR 20, mediana (ICR 95%)	ACR 50, Mediana (ICR 95%)	ACR 70, Mediana (ICR 95%)
Placebo	0,17 (0,15 a 0,19)	0,05 (0,04 a 0,06)	0,01 (0,01 a 0,02)	0,17 (0,15 a 0,19)	0,05 (0,04 a 0,06)	0,01 (0,01 a 0,02)
Secuquinumabe 300 mg	0,49 (0,33 a 0,64)	0,24 (0,14 a 0,38)	0,09 (0,04 a 0,18)	0,61 (0,46 a 0,75)	0,35 (0,22 a 0,50)	0,16 (0,08 a 0,27)
Secuquinumabe 300 mg	0,49 (0,34 a 0,65)	0,25 (0,14 a 0,39)	0,10 (0,04 a 0,19)	0,61 (0,46 a 0,75)	0,35 (0,22 a 0,51)	0,16 (0,08 a 0,27)
Ustequinumabe	0,35 (0,27 a 0,44)	0,15 (0,10 a 0,21)	0,05 (0,03 a 0,08)	0,41 (0,34 a 0,49)	0,19 (0,14 a 0,25)	0,07 (0,04 a 0,10)
Certolizumabe Pegol	0,44 (0,34 a 0,55)	0,21 (0,14 a 0,30)	0,08 (0,04 a 0,13)	0,58 (0,49 a 0,69)	0,33 (0,24 a 0,43)	0,14 (0,09 a 0,22)

Golimumabe	0,68 (0,55 a 0,80)	0,43 (0,30 a 0,57)	0,21 (0,12 a 0,33)	0,53 (0,40 a 0,66)	0,28 (0,18 a 0,40)	0,11 (0,06 a 0,19)
Adalimumabe	0,55 (0,47 a 0,62)	0,29 (0,23 a 0,36)	0,12 (0,09 a 0,17)	0,56 (0,50 a 0,63)	0,31 (0,26 a 0,37)	0,13 (0,10 a 0,17)
Infliximabe	0,75 (0,65 a 0,83)	0,50 (0,39 a 0,62)	0,27 (0,18 a 0,38)	0,62 (0,51 a 0,72)	0,36 (0,26 a 0,47)	0,17 (0,10 a 0,24)
Etanercepte	0,66 (0,55 a 0,76)	0,40 (0,29 a 0,52)	0,19 (0,12 a 0,29)	0,61 (0,51 a 0,69)	0,35 (0,27 a 0,43)	0,16 (0,11 a 0,21)
Apremilaste	0,33 (0,27 a 0,39)	0,13 (0,10 a 0,17)	0,04 (0,03 a 0,06)	0,35 (0,30 a 0,41)	0,15 (0,12 a 0,19)	0,05 (0,03 a 0,07)

^aModelo não-ajustado para o efeito placebo, com efeitos independentes entre os tratamentos. ^bEfeito similar entre os medicamentos no efeito classe.

O desfecho principal do estudo RAPID-PsA de Mease *et al.* (2014) foi a avaliação do ACR20 em 12 semanas. Pacientes tratados com CZP 200 mg a cada duas semanas (58,0%) e CZP 400 mg a cada 4 semanas (51,9%) apresentaram melhores resultados de ACR20 em comparação com o placebo (24,3%). As taxas de ACR50 e ACR70, também se mostraram favoráveis ao CZP em relação placebo, e estes resultados se mantiveram ao longo de 24 semanas de seguimento como pode ser observado na Figura 8.

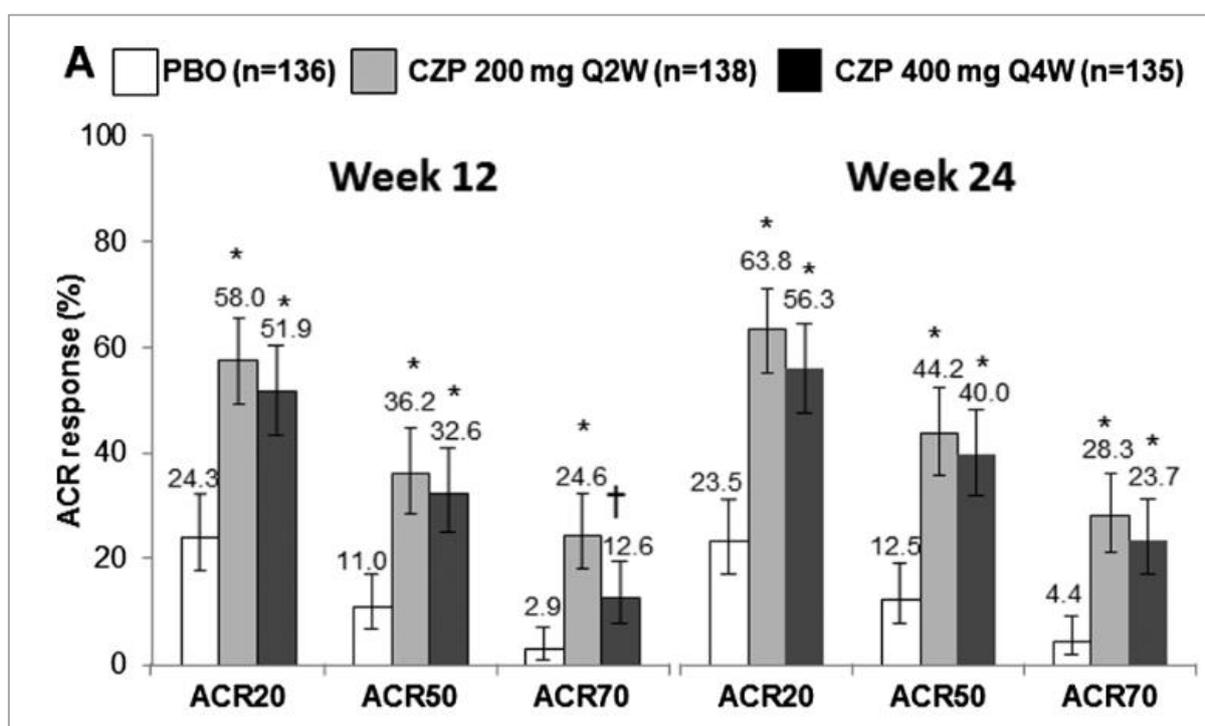


Figura 8. Avaliação de pacientes que alcançam uma resposta de acordo com o *American College of Rheumatology* (ACR) para melhora de 20% (ACR20), melhora de 50% (ACR50) e melhora de 70% (ACR70) na semana 12 e 24, por grupo de tratamento.

Legenda: CZP: certolizumab pegol; Q2W: a cada 2 semanas; Q4W: a cada 4 semanas; PBO: placebo; APs: artrite psoriática; * p<0,001

Após 96 semanas de seguimento, o estudo RAPID-PsA apresentou uma melhora de 20%, 50% e 70% no escore da ACR com o uso do CZP. O estudo incluiu 219 pacientes sem tratamento prévio com anti-TNF e demonstrou os resultados de ACR20 (79,2%, n=141/178), ACR50 (12%, n=109/178) e ACR70 (43,3%, n=77/178), e a redução dos sintomas reumatológicos foi observada tanto para pacientes previamente tratados com inibidores de TNF quanto para pacientes sem exposição prévia a anti-TNF [31].

Após 216 semanas, também foi observada melhora significativa da doença articular nos pacientes com AP, conforme valores mensurados de ACR20 (54,6 %; n=101/185), ACR50 (43,2 %; n=80/185) e ACR70 (34,8 %; n=64/185) após 24 semanas de tratamento com CZP e que se mantiveram até a semana 216 em comparação ao placebo. Os resultados de ACR20 (naive n=84, 55,3 % e anti-TNF experimentado n= 18, 51,9 %), ACR50 (naïve n=66, 43,8 % e anti-TNF experimentado n= 14, 40,7 %) e ACR70 (naïve n=55, 36,1 % e experimentado para anti-TNF n= 10, 29,6 %) foi similar nos pacientes com exposição prévia ou não ao inibidor de TNF (Tabela 7 e Figura 9) [32].

Tabela 7. Análise de ACR20, ACR50 e ACR70 após 216 semanas do tratamento com Certolizumabe pegol em pacientes com Artrite Psoriática.

Desfecho	Nº pacientes	Observado n (%)	Imputado n (%)
ACR20	185	149 (80,5)	101 (54,6)
Anti-TNF naïve	151	121 (80,1)	84 (55,3)
Anti-TNF experimentado	34	28 (82,4)	18 (51,9)
ACR50	185	118 (63,8)	80 (43,2)
Anti-TNF naïve	151	96 (63,6)	66 (43,8)
Anti-TNF experimentado	34	22 (64,7)	14 (40,7)
ACR70	185	95 (51,4)	64 (34,8)
Anti-TNF naïve	151	79 (52,3)	55 (36,1)
Anti-TNF experimentado	34	16 (47,1)	10 (29,6)

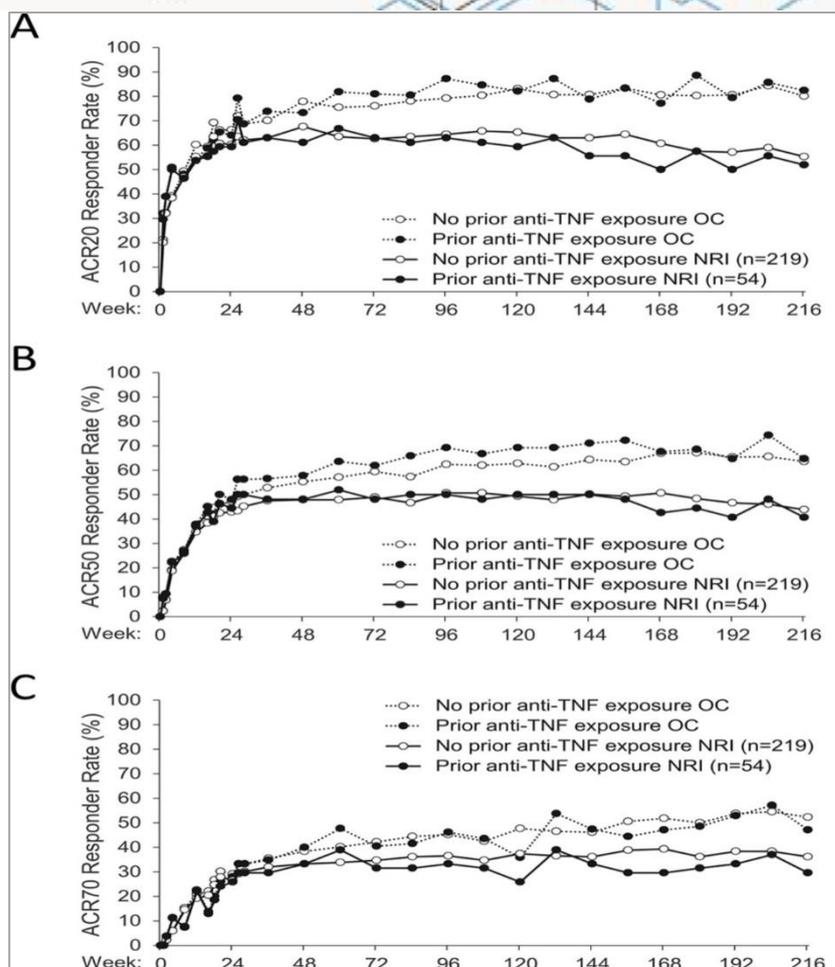


Figura 9. Análise do Critério do Colégio Americano de Reumatologia (*American College of Rheumatology*) de pacientes em uso de Certolizumabe pegol ao longo de 216 semanas de estudo, estratificados por tratamento prévio ou não com anti-TNF.

ACR20/50/70 critérios do *American College of Rheumatology* que indicam melhora de 20 % (A), 50 % (B) ou 70 % (C) da doença articular nos pacientes com AP, respectivamente; No prior anti-TNF exposure, pacientes naive - não tratados previamente com anti-TNF; Prior anti-TNF exposure, pacientes tratados previamente com anti-TNF; OC, casos observados; NRI, imputação de não respondedores. Fonte: Adaptado de van der Heidje *et al.*, (2018).

A revisão sistemática com metanálise de Lu *et al.*, 2019, incluiu 24 estudos que relataram o desfecho de ACR20 em pacientes com artrite psoríaca, os dados do certolizumabe pegol são referentes ao estudo RAPID-PsA. Tanto na população geral, independente do uso prévio de biológicos, quanto no subgrupo de pacientes sem tratamento prévio com medicamentos biológicos, foram observados melhores resultados para os medicamentos infliximabe, golimumabe, etanercepte, adalimumabe, guselcumabe e secuquinumabe em relação ao certolizumabe pegol (Tabela 4, Tabela 8) [34].

Tabela 8. Avaliação de ACR20, PASI75, eventos adversos e eventos adversos graves do certolizumabe pegol em pacientes com Artrite Psoríaca por meio da classificação SUCRA sem tratamento prévio com biológicos.

Tratamento	Alvo	Eficácia	
		ACR20	PASI75
Placebo	-	0,2	6,0
Tofacitinibe	JAK	24,5	24,0

Apremilast	PDE4	15,8	-
Secuquinumabe 150mg	IL-17	58,9	29,0
Secuquinumabe 300mg	IL-17	67,2	39,1
Ixekizumabe 80mgQ2W	IL-17	49,9	91,0
Ixekizumabe 80mgQ4W	IL-17	39,2	80,5
Guselcumabe	IL-23p19	66,7	-
Ustequinumabe 45mg	IL-12/23	25,4	51,0
Ustequinumabe 90mg	IL-12/23	41,2	62,2
Clazaquizumabe	IL-6	18,4	2,4
Abatacepte	CTLA-4	31,4	-
Adalimumabe	TNF- α	78,4	71,3
Certolizumabe pegol	TNF- α	56,1	-
Etanercepte	TNF- α	88,1	48,1
Golimumabe	TNF- α	92,3	50,5
Infliximabe	TNF- α	96,3	94,9

Fonte: Adaptado de Lu *et al.*, 2019.

Todos os tratamentos avaliados no estudo Qiu *et al.*, 2020 apresentaram melhores resultados de ACR20 em relação ao placebo na classificação SUCRA. Os tratamentos com etanercepte, infliximabe, golimumabe ABT-122, adalimumabe e secuquinumabe apresentaram maior probabilidade de serem eficazes que o certolizumabe pegol (Tabela 5).

Desfecho 4: MDA (*Minimal Disease Activity*)

A proporção de pacientes que alcançaram o desfecho de MDA após 24 semanas foi de 33,3% entre os pacientes tratados com CZP 200 mg a cada duas semanas e de 34,1% para pacientes tratados com CZP 400 mg a cada 4 semanas. O resultado foi superior ao alcançado pelos pacientes tratados com placebo 5,9% ($p < 0,001$) [30].

A proporção de pacientes que alcançaram a atividade mínima da doença até a 96ª semana de seguimento foi de 51,6% ($n=112/217$). É importante ressaltar que os resultados demonstrados no estudo consideram todos os pacientes envolvidos no estudo e não apenas o subgrupo de pacientes sem exposição prévia à anti-TNF[31].

No estudo RAPID-PsA de van der Heijde *et al.* (2018) a análise do desfecho MDA, considerado de maior relevância para acompanhamento da AP, demonstrou que dentre os pacientes em uso de CZP e que completaram a semana 216 (de acordo com os dados imputados), 39,2% ($n=21/185$) e 19,4% ($n=11/183$) apresentaram atividade mínima da doença (MDA) e baixíssima atividade da doença (VLDA), respectivamente (Tabela 9). Vale ressaltar que os resultados demonstrados nesse estudo para o desfecho MDA não levaram em consideração a estratificação entre pacientes naive (sem exposição prévia a anti-TNF) e pacientes com exposição prévia a anti-TNF [32].

Desfecho 5: DAPSA (*Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis*)

A análise do desfecho DAPSA (um índice baseado na doença articular periférica, na atividade global da psoríase, na dor e nos níveis de PCR) após 216 semanas no estudo RAPID-PsA demonstrou que 30,4 % (n= 56/185) ou 35,9 % (n=66/185) dos pacientes tratados com Certolizumabe Pegol apresentaram baixa atividade da doença (LDA) ou remissão. É importante ressaltar que os resultados demonstrados nesse estudo para o desfecho DAPSA consideraram todos os pacientes envolvidos e não apenas o subgrupo de pacientes sem exposição prévia a anti-TNF, ou seja, não houve estratificação entre pacientes tratados previamente ou não com inibidores de TNF (Tabela 9) [32].

Tabela 9. Análise de desfechos MDA, VLDA, DAPSA LEI e LDI em pacientes com Artrite Psoriática.

Desfecho	Nº pacientes	Observado n (%)	Imputado n (%)
DAPSA LDA*	185	59 (31,9)	56 (30,4)
DAPSA Remissão*	185	82 (44,3)	66 (35,9)
MDA*	185	107 (57,8)	73 (39,2)
VLDA*	183	53 (29,0)	36 (19,4)
Resolução de entesite (LEI)*	110	85 (77,3)	78 (70,9)
Resolução de dactilite (LDI)*	50	46 (92,0)	40 (80,8)

Desfecho 6: Qualidade de vida (PROs Patient-Reported Outcomes)

No estudo RAPID-PsA de Gladman *et al.* (2014), em relação aos pacientes que receberam terapia prévia ou não com um anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe) e posteriormente o tratamento com CZP, foram avaliados os desfechos reportados pelos pacientes (PROs, *Patient-Reported Outcomes*), utilizando o HAQDI (*Health Assessment Questionnaire*); variáveis do SF-36 (*Short Form 36*), como o SF-36 PCS, *Physical Component Summary* e o SF-36 MCS, *Mental Component Summary*; o PsAQOL (*Psoriatic Arthritis Quality of Life*); o DLQI (*Dermatology Life Quality Index*); dor e fadiga do paciente [21].

Na semana 24 foram quantificadas as mudanças da linha de base dos grupos de pacientes do estudo (placebo ou braços CZP combinados – CZP 200 mg e 400 mg combinados), relacionadas ao efeito do tratamento de CZP versus placebo ($p < 0,001$ para CZP vs. placebo ou $p < 0,05$ para CZP vs. placebo) nos pacientes previamente tratados (braços CZP com anti-TNF) ou não tratados previamente (braços CZP sem anti-TNF) com algum outro anti-TNF descrito acima (Tabela 10).

Nessa análise foi possível observar que em relação a dor (braços CZP sem anti-TNF = 27,3; braços CZP com anti-TNF = 33,3), HAQDI (braços CZP sem anti-TNF = 0,45; braços CZP com anti-TNF = 0,60) e DLQI (braços CZP sem anti-TNF = 7,2; braços CZP com anti-TNF = 9,0) as mudanças foram sutilmente maiores nos pacientes que já tinham sido tratados previamente com um inibidor de TNF em relação aos pacientes naive (Tabela 10) [21].

Já as mudanças observadas em relação a fadiga (braços CZP sem anti-TNF = 2,0; braços CZP com anti-TNF = 2,1), ao SF-36 PCS (braços CZP sem anti-TNF = 7,9; braços CZP com anti-TNF = 8,4), ao SF-36 MCS (braços CZP sem anti-TNF = 4,5; braços CZP com anti-TNF = 4,6) e ao PsAQOL (braços CZP sem anti-TNF = 3,8; braços CZP com anti-TNF = 4,1) foram independentes do tratamento prévio ou não com inibidor de TNF (Tabela 10), sugerindo uma resposta similar em relação

a função física e qualidade de vida entre o tratamento de CZP em pacientes naive e o tratamento de CZP em pacientes com exposição prévia a outro anti-TNF (adalimumabe: placebo n=13, CZP 200 mg n=10, CZP 400 mg n=10; etanercepte, placebo n=9, CZP 200 mg n= 15, CZP 400 mg n=8; infliximabe, placebo n=2, CZP 200 mg n=5, CZP 400 mg n=5; golimumabe, placebo n=2, CZP 200 mg n=1, CZP 400 mg n=1) [21].

Tabela 10. Principais valores de linha de base e das mudanças na semana 24 nos desfechos reportados pelos pacientes em tratamento com certolizumabe pegol com uso prévio ou não de inibidor de TNF.

	Sem exposição prévia a anti-TNF		Com exposição prévia a anti-TNF	
	Placebo (n= 110)	Braços CZP combinados (n=219)	Placebo (n= 26)	Braços CZP combinados (n=54)
Dor				
Linha de base	59,3	58,8	63,2	67,0
Mudança	-11,8	-27,3†	-8,8	-33,3†
Fadiga				
Linha de base	5,7	6,2	6,4	6,5
Mudança	-0,7	-2,0†	-0,5	-2,1‡
HAQDI				
Linha de base	1,29	1,29	1,37	1,37
Mudança	-0,20	-0,45†	-0,04	-0,60†
SF-36 PCS				
Linha de base	33,8	33,5	33,9	31,9
Mudança	2,9	7,9†	-1,2	8,4†
SF-36 MCS				
Linha de base	42,5	41,1	41,7	42,3
Mudança	0,8	4,5‡	0,5	4,6
PsAQOL				
Linha de base	10,7	11,2	11,6	11,4
Mudança	-1,5	-3,8†	-0,4	-4,1‡
DLQI				
Linha de base	9,0	11,1	12,6	11,7
Mudança	-1,3	-7,2†	-2,0	-9,0†

* TNF, Fator de Necrose Tumoral; CZP, Certolizumabe Pegol; HAQ, Health Assessment Questionnaire; DI, Disability Index; SF-36, Short Form 36; PCS, Physical Component Summary; MCS, Mental Component Summary; PsAQOL, Psoriatic Arthritis Quality of Life; DLQI, Dermatology Life Quality Index.

Para avaliação da função física realizada no estudo RAPID-PSA, na semana 24 os resultados foram significativamente melhores em relação à alteração média no HAQ-DI, com uma redução de -0,50 no grupo tratado com CZP e -0,19 no grupo que recebeu placebo ($p < 0,001$) [30]. Na avaliação de PROs após 96 semanas em relação à linha de base, foram observadas melhorias para todos os PROs avaliados, incluindo HAQ-DI $-0,6 \pm 0,61$ ($n=217$), dor $-35,5 \pm 28,5$ ($n=217$), fadiga $-2,7 \pm 2,4$ ($n=208$), PsAQoL $-5,0 \pm 5,4$ ($n=215$), SF-36 PCS $10,0 \pm 9,9$ ($n=2013$) e SF-36 MCS $4,9 \pm 11,0$ ($n=213$). É importante ressaltar que os resultados demonstrados no estudo consideram todos os pacientes envolvidos no estudo e não apenas o subgrupo de pacientes sem exposição prévia à anti-TNF [31].

Com 216 semanas o estudo RAPID-PsA avaliou o HAQDI score; o SF-36 MCS e SF-36 PCS; PsAQOL; dor e fadiga com VAS (*Visual Analogue Scale*), sendo possível observar a manutenção ou ainda um aumento da melhoria de todos os

PROs, com destaque para a dor que obteve melhora maior do que 50 % na semana 216 [n = 185; -37.4 (27.2)]. Porém não foram apresentados na publicação os dados de estratificação entre pacientes com exposição prévia ou não a outro anti-TNF, impossibilitando a análise comparativa da qualidade de vida e função física na 216 semana, nessas condições [32].

Desfecho 7: Resolução de entesite (LEI) e dactilite (LDI)

Quanto à melhora em relação à linha de base para pacientes com entesite em 24 semanas, houve redução dos valores de LEI de -2,0 em pacientes tratados com CZP 200 mg ($p < 0,001$) e -1,8 em pacientes tratados com CZP 400 mg ($p = 0,003$), pacientes que receberam placebo apresentaram uma redução de -1,1 em relação à linha de base. No que se refere aos pacientes com dactilite, a redução em relação à linha de base de LDI também foi melhor observada nos grupos que receberam a intervenção, apresentando uma redução de -40,7 para tratados com CZP 200 mg ($p = 0,002$), -53,5 para CZP 400 mg ($p < 0,001$) e -22,0 para o grupo placebo. Os desfechos de LEI e LDI não incluíram análise de subgrupo para pacientes sem tratamento prévio com anti-TNF [30].

As melhorias em pacientes com dactilite ou entesite tratados com CZP foram observadas na semana 24 nos índices LDI e LEI e foram mantidas até a semana 96 com uma redução de $-48,1 \pm 40,0$ ($n = 57/57$) e $-2,2 \pm 1,8$ ($n = 131/172$) em relação a linha de base, respectivamente. A avaliação deste desfecho considerou todos os pacientes com dactilite ou entesite envolvidos no estudo e não apenas o subgrupo de pacientes sem exposição prévia à anti-TNF [31].

A resolução do quadro na semana 24 foi mantida até a semana 216 em 70,9 % ($n = 78/110$) e 80,8 % ($n = 40/50$) dos pacientes tratados com CZP (Tabela 9), conforme valores de LEI (*Leeds Enthesitis Index*) e LDI (*Leeds Dactylitis Index*), respectivamente. Mas em relação a esse desfecho novamente foram considerados todos os pacientes com dactilite ou entesite envolvidos no estudo e não apenas as subpopulações de pacientes com ou sem exposição prévia ao anti-TNF [32].

5.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Desfecho 1: Eventos Adversos (EA)

A ocorrência de eventos adversos de qualquer intensidade foi similar nos pacientes tratados com intervenção (CZP 200 mg: 68,1%, $n = 94/138$ e CZP 400 mg 71,1%, $n = 96/135$) e com placebo (67,6%, $n = 92/136$) na semana 24. A maior parte dos eventos adversos relatados foi de baixa a moderada intensidade. Os eventos adversos sérios (SAE) foram mais frequentes em pacientes que receberam maior dosagem do CPZ 400 mg (9,6%, $n = 13/135$), comparado a CZP 200mg (5,8%, $n = 8/138$) e placebo (4,4%, $n = 6/136$). A ocorrência de eventos adversos também foi relatada no estudo Mease *et al.* 2015,

referente ao seguimento do estudo RAPID-PSA. De todos os pacientes tratados com CZP, 87,8% (345/193) apresentaram algum evento adverso durante as 96 semanas de seguimento. Os eventos adversos possivelmente relacionados aos medicamentos do estudo corresponderam a 42,7 % (168/393) dos eventos adversos totais. Em relação à gravidade, 55,0% (2216/393) dos pacientes apresentaram eventos adversos moderados e 11,5% (45/393) apresentaram eventos adversos graves, os eventos adversos sérios (SAEs) foram relatados em 17 % (67/393) dos pacientes tratados com CZP, independentemente de receberem ou não tratamento prévio com anti-TNF [31].

No RAPID-PsA também foram relatados os dados de segurança do tratamento com CZP na semana 216, sendo observado EA grave em 25,4 % (n=100/393) dos pacientes tratados em qualquer dos esquemas posológicos. Dentre esses as infecções e infestações (5,9 %; n=23/393) e as desordens musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos (4,3 %; n=17/393), foram os EA graves mais frequentes. Verificou-se ainda que, ao longo das 216 semanas do estudo, 1,5 % (n=6/393) dos pacientes foram a óbito sendo 2 pacientes por problemas cardíacos, 1 paciente de mal súbito, 1 paciente por infecção e 2 pacientes por câncer [32]. É importante ressaltar novamente que os dados desse RAPID-PsA com seguimento de 216 em relação ao desfecho indesejável de EA não consideraram a estratificação entre pacientes expostos ou não (naive) ao tratamento prévio com anti-TNF.

Para avaliar o perfil geral de risco-benefício de cada tratamento, independente de tratamento prévio ou não com MMCD-b, a revisão sistemática com metanálise de Lu *et al.* (2019) realizou uma análise de grupos incorporando os resultados de eficácia e segurança dos tratamentos pela classificação SUCRA. O primeiro grupo foi formado por tratamentos que apresentaram elevada eficácia e segurança, sendo composto pelos medicamentos infliximabe, adalimumabe, guselcumabe, golimumabe, secuquinumabe (300 mg e 150 mg) e ustequinumabe (90 mg e 45 mg). O segundo grupo foi composto pelo tratamento com ixekizumabe e apresentou alta eficácia, porém baixos níveis de segurança. O terceiro grupo incluiu os tratamentos com abatacepte, certolizumabe pegol, tofacitinibe e apremilaste que apresentaram baixa a moderada eficácia e segurança. Os dois últimos grupos foram compostos pelo placebo, apresentando alta segurança e baixa eficácia e pelo medicamento clazaquimabe, que apresentou baixa segurança e baixa eficácia (Figura 10) [34].

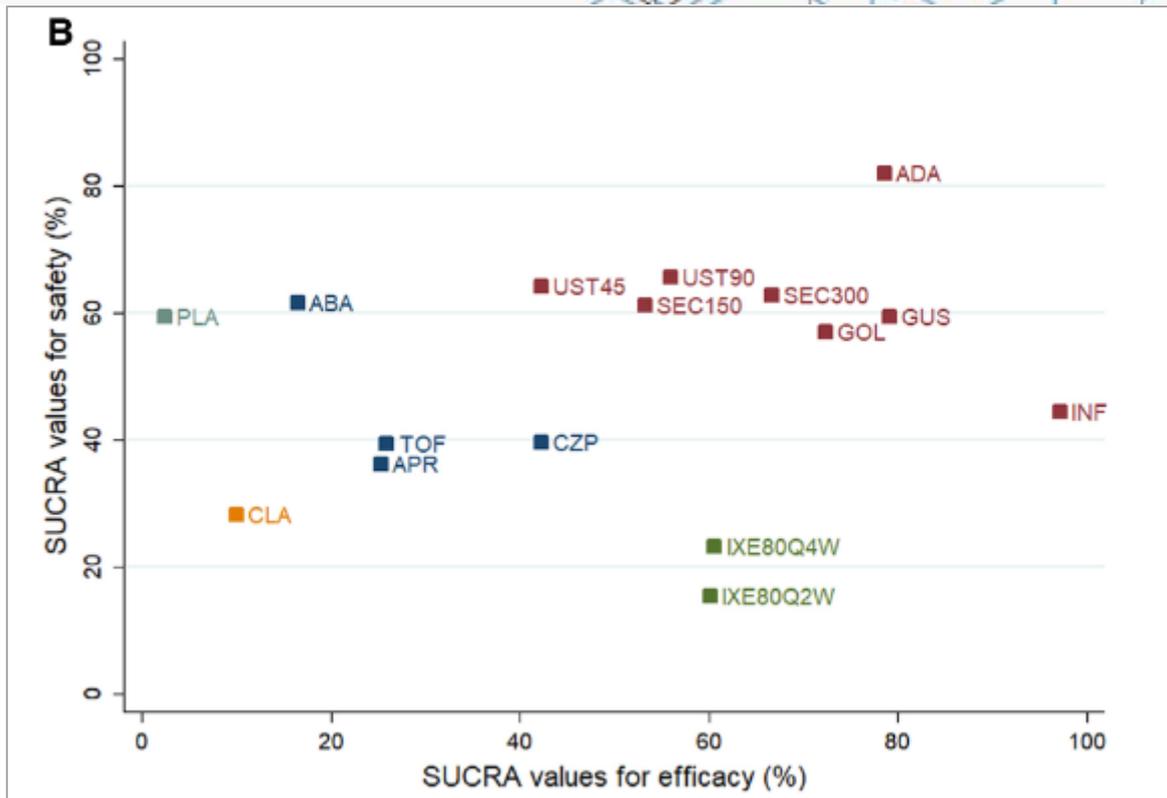


Figura 10. Classificação agrupada para eficácia e segurança, pela análise SUCRA.

Legenda: Eficácia = 50% de resposta ACR20 e 50% de resposta PASI75; Segurança = 50% AE e 50% SAE. Cada cor representa um grupo de tratamentos que pertencem ao mesmo grupo. Os tratamentos situados no canto superior direito são mais eficazes e / e mais seguros do que os outros tratamentos. ABA: abatacepte; ADA: adalimumabe; APR: apremilaste; CLA: clazaquizumabe; CZP: certolizumab pegol; ETN: etanercepte; GOL: golimumabe; GUS: guselcumabe; INF: infliximabe; IXEQ2W: ixekizumabe a cada 2 semanas; IXEQ4W: ixekizumabe mensal; SEC150: secuquinumabe 150 mg; SEC300: secuquinumabe 300 mg; TOF: tofacitinibe; UST45: ustequinumabe 45 mg; UST90: ustequinumabe 90 mg; PLA: placebo.

Fonte: Adaptado de Lu *et al.*, 2019.

O perfil de segurança dos tratamentos para artrite psoriásica foi avaliado pela revisão sistemática com metanálise Qiu *et al.* 2020. Segundo a classificação SUCRA para o desfecho de eventos adversos sérios (SAEs), os medicamentos certolizumabe pegol e ixekizumabe apresentaram a menor probabilidade de serem seguros em relação aos demais tratamentos avaliados (Tabela 5) [35].

Limitações das evidências

O estudo RAPID-PsA de Gladman (2014) apresenta algumas limitações descritas pelos autores, incluindo o curto tempo de duração do tratamento (24 semanas); o per-protocolo de escape na semana 16, que resultou em re-randomização de aproximadamente metade do grupo placebo para tratamento ativo e na imputação substancial na semana 24 para esse grupo; o número de pacientes tratados previamente com inibidor de TNF foi relativamente baixo

(braço placebo n= 26 e braços de doses combinadas de CZP n=54), tornando factível os equívocos na comparação entre os resultados do tratamento com CZP de pacientes previamente tratados com um inibidor de TNF e pacientes naive [21].

As principais limitações do RAPID-PsA de Van der Heijde (2018) incluem a exclusão de pacientes ao longo do estudo e a perda de seguimento do grupo placebo na semana 24; a imputação de dados faltantes devido à perda de seguimento; o viés de cegamento advindo de períodos do estudo sem duplo cegamento dos pacientes e médicos; e o fato de terem sido apresentados apenas alguns desfechos ou seja um relato seletivo de desfechos com estratificação de pacientes que receberam ou não tratamento prévio com inibidores de anti-TNF [32].

Embora o estudo RAPID-PsA de Mease *et al.* (2014) especifique como critérios de inclusão tanto pacientes com uso prévio de anti TNF quanto pacientes não expostos a tratamentos anteriores com estes medicamentos, os desfechos do estudo são apresentados de forma global, sem apresentar análises de subgrupo para estas populações específicas. A utilização dos métodos por imputação de não respondedores (NRI), e imputação pela última observação realizada (LOCF), para registro de dados de pacientes que abandonaram o estudo, podem ter contribuído para possíveis vieses nos resultados estimados. O estudo foi financiado pela indústria farmacêutica [30].

Os autores da revisão sistemática com metanálise de Lu *et al.* (2019) levantaram limitações em relação à interpretação dos resultados apresentados no estudo, dentre as quais: A pequena quantidade de ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão e a variabilidade na quantidade de estudos disponíveis para cada tratamento, podendo alterar a precisão do efeito estimada para os tratamentos; o agrupamento de estudos com diferentes posologias de tratamento para realização da metanálise em rede, podendo gerar viés de confusão; a utilização de ferramentas não específicas para artrite psoríaca, como ACR20 que é uma ferramenta desenvolvida para avaliação da artrite reumatoide e não avalia como aspectos clássicos da manifestação da doença, como dactilite e entesite, respondem ao tratamento medicamentoso; a ausência de estudos em certas populações, como pacientes sem tratamento prévio com MMD, de forma que os resultados da revisão sistemática com metanálise podem não ser estendidos à esta população; todos os estudos incluídos foram controlados por placebo, o que pode influenciar na robustez das comparações indiretas e; todos os ensaios clínicos randomizados foram financiados por indústrias farmacêuticas [34].

A metanálise em rede desenvolvida por Corbett *et al.* Descreve em diversos momentos as limitações da metodologia de comparação indireta aplicada devido à alta sensibilidade das modelagens propostas quanto à similaridade de efeito entre os MMCD-b analisados. A baixa robustez dos achados permite observar que a comparabilidade de efeito do Certolizumabe pegol em relação aos anti-TNF já incorporados para primeira linha de biológicos pode ser considerada incerta.

5.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências dos ensaios clínicos randomizados, foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)². utilizando a avaliação dos critérios que aumentam ou diminuem a qualidade da evidência, conforme detalhado no Quadro 8. Os desfechos avaliados foram aqueles delimitados pelo protocolo do ensaio clínico (NCT01087788), e adicionados outros considerados relevantes, tais como o PsARC, resolução de entesite (LEI) e dactilite (LDI), resultados relatados pelo paciente - PROs e os eventos adversos graves mais relatados- infecções e infestações. Todos os desfechos apresentaram alta qualidade da evidência, indicando que há forte confiança de que o verdadeiro efeito seja próximo do estimado nos estudos (Quadro 8).

Quadro 8. Avaliação da qualidade da evidência por meio da ferramenta GRADE.

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Qualidade da evidência
<i>ACR 20 - American College of Rheumatology</i>							
3	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<i>ACR 50 - American College of Rheumatology</i>							
3	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<i>ACR 70 - American College of Rheumatology</i>							
3	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<i>PASI 75 - Psoriasis Area and Severity Index</i>							
4	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<i>PASI 90 - Psoriasis Area and Severity Index</i>							
4	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<i>PASI 100 - Psoriasis Area and Severity Index</i>							
4	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ ALTA
PROs - resultados relatados pelo paciente (qualidade de vida)							
3	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ ALTA
mTSS - Alteração da linha de base em pontuação total modificada							
3	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<i>PsARC - Psoriatic Arthritis Response Criteria</i>							

² Gopalakrishna, Gowri, et al, "Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) a diagnostic tests was challenging but doable," *Journal of clinical epidemiology* 67,7 (2014): 760-768,

1	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Resolução de entesite (LEI) e dactilite (LDI)							
3	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Eventos adversos graves - infecções							
3	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Eventos adversos graves							
3	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ ALTA

Fonte: elaboração própria

Avaliação do Risco de Viés dos Ensaio Clínicos Randomizados – Rob 2.0

O risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos neste estudo [21, 30-32] foi avaliado seguindo os critérios da Colaboração Cochrane, risco de viés (*Risk of Bias*, Rob 2.0), classificando os estudos em cinco domínios, conforme descrito na Figura 11.

Praticamente todos os estudos apresentaram baixo risco de viés em todos os domínios, sendo que somente o estudo de Van der Heijde *et al.* (2018), apresentou algumas preocupações no domínio da Mensuração do desfecho. Esta preocupação foi gerada devido às incertezas em relação ao cegamento dos profissionais na final do estudo que foi *open label*. Entretanto, não foi avaliado com algo negativo, por ter sido descrito no estudo de Mease *et al.* (2015) que, em todos os sítios do estudo, todos os investigadores e outros profissionais de saúde envolvidos nas avaliações de segurança ou eficácia eram completamente cegos para os medicamentos de estudo. Os tratamentos eram administrados por equipe treinada, em outro envolvimento no estudo, não cegos, seguindo regras estritas para limitar e controlar a comunicação entre os profissionais de saúde cegos. Como todas as publicações foram referentes ao mesmo estudo III RAPID-PsA trial, fica subentendido que o mesmo procedimento foi realizado. Assim como, o conhecimento do status da intervenção poderia ter sido influenciada na avaliação dos resultados, não há razão para acreditar neste fato, diante do descrito acima.

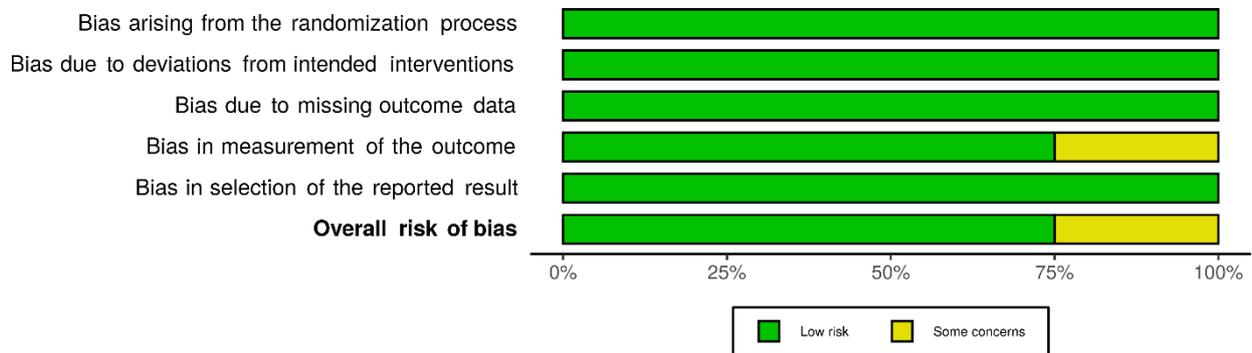
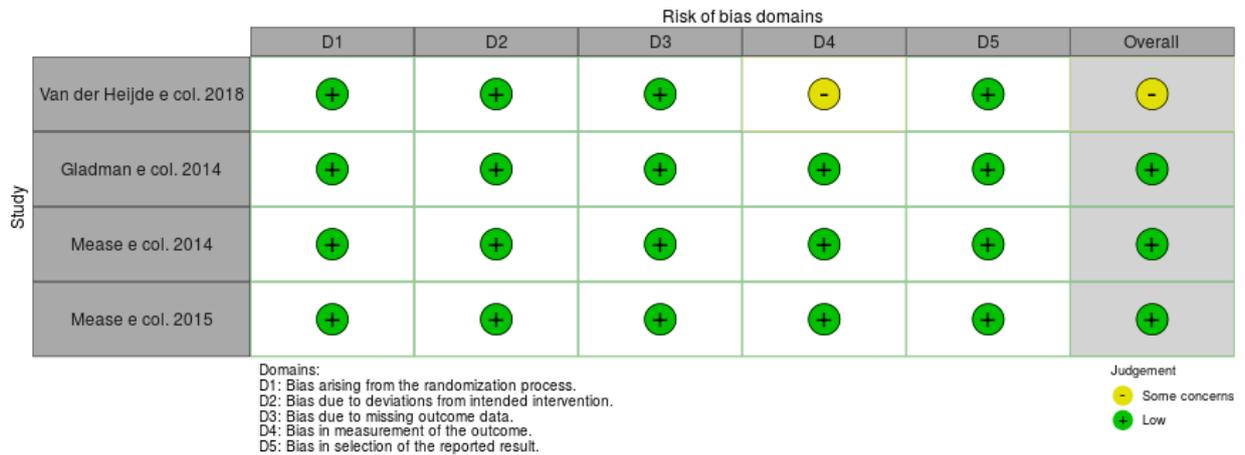


Figura 11. Avaliação do risco de viés Rob 2.0 dos ensaios clínicos randomizados identificados, pela ferramenta Robvis (Risco de Visualização de Viés).

Fonte: McGuinness, LA ; Higgins, JPT . 2020 [47].

Avaliação da qualidade metodológica para as Revisões Sistemáticas - AMSTAR 2

A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi realizada utilizando o instrumento *Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR 2)*, composto por 16 itens, ilustrados no Quadro 9. Todas as revisões sistemáticas [33-35] foram classificadas como revisões de alta qualidade. Somente os estudos de Lu *et al.* (2019) e Qiu *et al.* (2020) apresentaram um sim parcial nos itens 4 e 8, respectivamente, em que não foi reportado realização da busca de registros de ensaios clínicos e busca da literatura cinzenta, e também não foi possível identificar uma descrição detalhada dos estudos incluídos. As três revisões não apresentaram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão.

Quadro 9. Avaliação metodológica das revisões sistemáticas incluídas por meio da ferramenta AMSTAR 2.

Perguntas	Corbett <i>et al.</i> 2017	Lu <i>et al.</i> 2019	Qiu <i>et al.</i> 2020
1. As questões de pesquisa e critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes de PICO?	Sim	Sim	Sim

2. O relato da revisão contém declaração explícita de que os métodos da revisão foram estabelecidos previamente à condução da revisão e foi justificada qualquer desvio significativo em relação ao protocolo?	Sim	Sim	Sim
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim	Sim	Sim
4. Os autores da revisão usaram uma estratégia de busca abrangente na literatura	Sim	Sim parcial	Sim parcial
5. Os autores da revisão realizaram a seleção de estudos em duplicata?	Sim	Sim	Sim
6. Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Sim	Sim	Sim
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Sim	Sim	Sim
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos com detalhamento adequado?	Sim	Sim parcial	Sim parcial
9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória de avaliação do risco de viés (RoB) nos estudos primários/ individuais que foram incluídos na revisão?	Sim	Sim	Sim
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão?	No	No	No
11. Se foi realizada metanálise, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística dos resultados?	Sim	Sim	Sim
12. Se foi realizada metanálise, os autores da revisão avaliaram o potencial impacto de RoB dos estudos individualmente sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Sim	Sim	Sim
13. Os autores da revisão levaram em conta o RoB nos estudos individuais na interpretação e discussão dos resultados da revisão?	Sim	Sim	Sim
14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e uma discussão para a heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim	Sim	Sim
15. Caso tenham realizado uma síntese quantitativa, os autores da revisão desenvolveram uma investigação adequada de risco de viés de publicação e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Sim	Sim	Sim
16. Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflitos de interesse, incluindo financiamento que receberam para conduzir a revisão?	Sim	Sim	Sim
Avaliação da confiança geral nos resultados da revisão	Revisão de alta qualidade	Revisão de alta qualidade	Revisão de alta qualidade

Fonte: Elaboração Própria

Alta - Zero ou um ponto fraco não crítico: A revisão sistemática fornece um resumo preciso e abrangente dos resultados dos estudos disponíveis que abordam a questão de interesse

Moderada - Mais de uma fraqueza não crítica *: A revisão sistemática tem mais de uma fraqueza, mas nenhuma falha crítica. Pode fornecer um resumo preciso dos resultados dos estudos disponíveis que foram incluídos na revisão.

Baixo - Uma falha crítica com ou sem fraquezas não críticas: A revisão tem uma falha crítica e pode não fornecer um resumo preciso e abrangente dos estudos disponíveis que abordam a questão de interesse.

Criticamente baixo - Mais de uma falha crítica com ou sem fraquezas não críticas: A revisão tem mais de uma falha crítica e não deve ser considerada para fornecer um resumo preciso e abrangente dos estudos disponíveis.

5.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Em análise global, não foi possível observar uma associação direta dos eventos adversos em geral e eventos adversos graves ao medicamento de interesse, de modo que os benefícios relatados parecem superar os possíveis efeitos indesejáveis.

6. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

6.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou avaliação econômica contendo estudo de custo-minimização para o certolizumabe pegol comparado aos MMCD-biológicos de primeira linha, assumindo a similaridade de efeito entre o medicamento de interesse e os demais agentes, a partir de resultados do estudo de Corbett *et al.* (2017). A população-alvo da avaliação econômica consistiu em pacientes com Artrite Psoriásica moderada a grave, com doença ativa após uso de MMCD-sintéticos sem uso prévio de agentes biológicos.

Ao avaliar a origem dos dados de efetividade clínica para o modelo econômico, é possível considerar adequada a escolha por uma avaliação econômica de custo-minimização, visto que os resultados para os desfechos PsARC, PASI 50, PASI 75, PASI 90, ACR 25, ACR 50 e ACR 70 demonstraram no geral sobreposição entre os intervalos de credibilidade. Apesar disso, é importante ressaltar que o medicamento em avaliação apresentou em alguns modelos de comparação indireta uma efetividade inferior a algumas opções já incorporadas pelo SUS para a mesma etapa de tratamento prevista no Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica da doença.

O Quadro 10 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde [48].

Quadro 10. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo minimização	Adequado, considerando os dados da metanálise em rede com comparação indireta de MMCD-biológicos já incorporados para a etapa de tratamento solicitada. Ressalta-se que o medicamento em avaliação apresentou em alguns modelos de comparação indireta uma efetividade inferior a algumas opções já incorporadas pelo SUS para a mesma etapa de tratamento prevista no Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica da doença.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção Comparador)	Certolizumabe Pegol versus Adalimumabe 40 mg Infliximabe 100 mg Etanercepte 50 mg Etanercepte 25 mg Golimumabe 50 mg	Adequado para a solicitação de incorporação apresentada, visando inclusão do medicamento avaliado no grupo de MMCD-biológicos de primeira linha na etapa de tratamento pós falha terapêutica com MMCD-sintéticos.
População em estudo e Subgrupos	Não explicitado na seção de “Análise de custo-minimização” do documento do demandante. Assumiu-se a mesma população da pergunta estruturada PICO: Pacientes com Artrite Psoriásica moderada	Coerente com o algoritmo terapêutico do PCDT.

	a grave, em primeira liha de tratamento biológico (MMCD-biológico).	
Desfecho(s) de saúde utilizados	Custo direto de compra dos medicamentos.	Adequado para o desenho de estudo econômico selecionado.
Horizonte temporal	Dois anos	Adequada para a solicitação de incorporação e considerando os aspectos de doses de indução e o uso contínuo pós remissão da doença enquanto houver benefício clínico e atendendo aos critérios de interrupção de tratamento recomendados no PCDT.
Taxa de desconto	Não apresentado do primeiro para o segundo ano.	Recomendada aplicação da taxa de desconto a partir do segundo ano.
Perspectiva da análise	SUS	Adequado.
Medidas da efetividade	Não se aplica ao estudo de custo-minimização.	Adequado.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não se aplica ao estudo de custo-minimização.	Adequado.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Utilizados dados de preços de cada medicamento, com informação de obtenção a partir de consulta ao Portal da Transparência da “Controladoria Geral da República”	<p>Inadequado.</p> <p>Considerado que a fonte do dado foi a Controladoria-Geral da União.</p> <p>Consumo de cada medicamento previsto na tabela 13 do documento do demandante:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Certolizumabe pegol: Proposto uso de 14 aplicações no primeiro ano, sendo necessária a inclusão de 15 aplicações e aumentando a previsão para 30 unidades do medicamento no primeiro ano. Previsão para o segundo ano adequada; • Adalimumabe: Adequado, conforme PCDT; • Infliximabe: Adequado, conforme PCDT; • Etanercepte: Adequado, conforme PCDT; • Golimumabe: Adequado, conforme PCDT. <p>Não foram considerados os custos de aplicação dos medicamentos, cujo financiamento não ocorre diretamente pela tabela de procedimentos do SUS. Há diferença expressiva entre a quantidade de aplicações anuais preconizadas para cada medicamento. Tal elenco de procedimentos baliza o valor de ressarcimento pela União a demais entes federativos para composição do financiamento de serviços de saúde. Devem ser considerados ainda recursos próprios dos outros entes, que participam efetivamente do custeio da operação. Nesse caso, foi proposta a inclusão do custo de administração nesta seção.</p>

Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais (R\$)	Adequado.
Método de modelagem	Árvore de decisão	Adequado.
Pressupostos do modelo	Foi avaliado o custo do certolizumabe pegol em comparação com os MMCD-biológicos já disponíveis no SUS para a indicação proposta, com hipótese de possível economia durante o primeiro e o segundo ano de uso. Foi assumida a similaridade de efeito entre os agentes terapêuticos.	Adequado.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Não foi apresentada análise de sensibilidade para o modelo apresentado.	Inadequado. Limitação importante, tendo em vista a possibilidade de variação dos preços praticados, bem como das doses dos medicamentos após estabilização da doença.

Tabela 11. Resultados da avaliação econômica conduzida pelo demandante.

Medicamento	Preço unitário	Quantidade	Preço dose	Aplicações	Valor Ano 1	Aplicações Ano 2	Valor Ano 2	Valor total	Valor incremental
Adalimumabe 40 mg	R\$439,87	2	R\$879,74	13	R\$11.436,62	13	R\$11.436,62	R\$22.873,24	-
Infliximabe 100 mg	R\$830,97	4	R\$3.323,88	8	R\$26.591,04	7	R\$21.605,22	R\$48.196,26	R\$25.323,02
Etanercepte 50 mg	R\$268,00	1	R\$268,00	52	R\$13.936,00	52	R\$13.936,00	R\$27.872,00	R\$4.998,76
Golimumabe 50 mg	R\$1.142,70	1	R\$1.142,70	13	R\$14.855,10	13	R\$14.855,10	R\$29.710,20	R\$6.836,96
Certolizumabe Pegol 200 mg	R\$453,00	2	R\$906,00	15	R\$13.590,00	13	R\$11.778,00	R\$25.368,00	R\$2.494,76

*Quantidade de aplicações recalculada conforme PCDT de Artrite Psoríaca.

Os dados apresentados pelo demandante demonstram um intervalo de custo direto de tratamento variando entre R\$ 11.436,62 a R\$ 26.591,04 no primeiro ano e de R\$ 11.436,62 a R\$ 21.605,22 no segundo ano. A diferença é explicada pela dose de indução no início de alguns tratamentos. O certolizumabe pegol se mostrou com segundo menor valor de tratamento dentre as cinco opções comparadas. Em busca no Banco de Preços em Saúde foi possível verificar valores unitários menores para os comparadores Infliximabe e Etanercepte, com redução dos valores por tratamento para essas duas opções (Tabela 12).

Tabela 12. Custo por tratamento revisado pela Secretaria Executiva da Conitec.

Medicamento	Preço unitário	Quantidade	Preço dose	Aplicações	Valor Ano 1	Aplicações Ano 2	Valor Ano 2	Valor total	Valor incremental
Adalimumabe 40 mg	R\$439,87	2	R\$879,74	13	R\$11.436,62	13	R\$11.436,62	R\$22.873,24	-
Infliximabe 100 mg	R\$547,58	4	R\$2.190,32	8	R\$17.522,56	7	R\$14.237,08	R\$31.759,64	R\$8.886,40
Etanercepte 50 mg	R\$262,26	1	R\$262,26	52	R\$13.637,52	52	R\$13.637,52	R\$27.275,04	R\$4.401,80
Golimumabe 50 mg	R\$1.142,70	1	R\$1.142,70	13	R\$14.855,10	13	R\$14.855,10	R\$29.710,20	R\$6.836,96

Certolizumabe Pegol 200 mg	R\$453,00	2	R\$906,00	15	R\$13.590,00	13	R\$11.778,00	R\$25.368,00	R\$2.494,76
-------------------------------	-----------	---	-----------	----	--------------	----	--------------	--------------	-------------

Em revisão dos critérios adotados pelo demandante levaram em consideração a revisão do número de aplicações preconizadas na posologia adotada pelo PCDT vigente. Além disso, foi incluído o custo de aplicação de cada medicamento, tendo em vista que a informação de valor de ressarcimento igual a zero na tabela de procedimentos do SUS não enseja a interpretação de custo zero para o atendimento dos pacientes e administração de medicamentos. Nesse caso, o custeio da operação é financiado de forma tripartite pelos três entes federativos, em que a União fornece o medicamento por compra centralizada, e o serviço de saúde é viabilizado por meio da aplicação de recursos próprios de cada ente.

Para efeitos dessa revisão de cálculo, foram considerados somente os valores referentes ao custo direto de uma hora do profissional enfermeiro. Não foram contabilizados materiais de consumo e custos indiretos do estabelecimento de saúde. Os resultados encontrados permitiram observar que no primeiro ano, o custo de tratamento variou de R\$ 11.966,89 a R\$ 17.848,88 e no segundo ano esse valor variou de R\$ 11.966,89 a R\$ 15.758,60. O adalimumabe apresentou o custo de tratamento de menor valor nos dois anos, seguido do certolizumabe pegol (Tabela 13).

Tabela 13. Valores de tratamento de Artrite Psoríaca com MMCD-b por ano, incluídos custos diretos de aplicação dos medicamentos.

Medicamento	Valor Ano 1	Valor Ano 2	Valor total	Valor incremental	Custo Enfermeira/Hora	Quant. horas	Custo Aplicação Ano 1	Custo Aplicação Ano 2	Custo total Ano 1	Custo total Ano 2	Custo incremental
Adalimumabe 40 mg	R\$11.436,62	R\$11.436,62	R\$22.873,24	-	R\$40,79	1	R\$530,27	R\$530,27	R\$11.966,89	R\$11.966,89	-
Infliximabe 100 mg	R\$17.522,56	R\$14.237,08	R\$31.759,64	R\$8.886,40	R\$40,79	1	R\$326,32	R\$265,14	R\$17.848,88	R\$14.502,22	R\$8.417,32
Etanercepte 50 mg	R\$13.637,52	R\$13.637,52	R\$27.275,04	R\$4.401,80	R\$40,79	1	R\$2.121,08	R\$2.121,08	R\$15.758,60	R\$15.758,60	R\$7.583,42
Golimumabe 50 mg	R\$14.855,10	R\$14.855,10	R\$29.710,20	R\$6.836,96	R\$40,79	1	R\$530,27	R\$530,27	R\$15.385,37	R\$15.385,37	R\$6.836,96
Certolizumabe Pegol 200 mg	R\$13.590,00	R\$11.778,00	R\$25.368,00	R\$2.494,76	R\$40,79	1	R\$611,85	R\$530,27	R\$14.201,85	R\$12.308,27	R\$2.576,34

6.2. Impacto orçamentário

O demandante apresentou modelo de impacto orçamentário com horizonte de cinco anos, referindo inclusão de taxa de entrada e saída de pacientes para tratamento com primeira linha de MMCD-b a partir da série histórica de pacientes tratados nesse status de 2015 a 2020. A base de dados informada para tais estimativas foi o DATASUS.

O secuqinumabe foi incluído pelo dossiê no conjunto de opções para primeira linha de MMCD-b, apesar de não constar como alternativa no PCDT vigente. A justificativa apresenta consiste na verificação de que foi alegada a existência registros de uso do medicamento nessa fase do tratamento. A taxa de crescimento da quantidade de pacientes que iniciaram uso de MMCD-b por ano foi apresentada, conforme informação apresentada de taxa anual de crescimento em relação ao ano anterior. Considerando a estabilidade do número de novos pacientes desde 2012, foi considerada a taxa de novos pacientes do ano de 2020 para aplicação à projeção de 2021 a 2025, totalizando a entrada de 3.102 pacientes ao ano (Tabela 144, Tabela 155).

Tabela 14. Dinâmica populacional de pacientes que iniciaram uso de imunobiológicos, 2015 a 2020 apresentada pelo demandante.

Ano	Número de pacientes com início de anti-TNF	Aumento percentual em relação ao ano anterior
2015	2.704	2,9%
2016	2.909	7,6%
2017	3.210	10,3%
2018	3.167	-1,3%
2019	3.365	6,3%
2020	3.102	-7,8%

Também foi apresentada taxa de saída de 12,8% de novos pacientes ao ano, com apresentação do número de pacientes em tratamento por ano. Para estimativa do *market share*, o demandante apresentou análise dos dados de distribuição atual do uso de biológicos para Artrite Psoriaca em primeira linha pós falha com MMCD-s. a participação do *market share* do Certolizumabe Pegol teria uma variação de 7,0 a 20,6% em cinco anos.

Tabela 15. Número de pacientes em tratamento com biológicos de primeira linha de AP, 2021 a 2025 apresentada pelo demandante.

Ano	Número de pacientes com início de anti-TNF
2021	3.102
2022	5.807
2023	8.166

2024	10.223
2025	12.017

Com base nas premissas descritas, os resultados do cenário base demonstraram uma economia alegada de R\$ 12 milhões ao final de cinco anos (Tabela 16). Foram apresentados ainda dois cenários alternativos que compreendem: I) à elevação do *market share* do Certolizumabe Pegol de 22,0 a 35,6% no período, assumindo a participação relativa à saída gradual do adalimumabe (Tabela 17); II) Aumento do *market share* do Infliximabe nas condições atuais, sem incorporação do certolizumabe pegol e manutenção do cenário base em caso de incorporação do medicamento de interesse (Tabela 18).

Tabela 16. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise apresentada pelo demandante.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2021	3102	R\$ 43.517.101	7,0%	R\$ 43.089.802	-R\$ 427.299
2022	5807	R\$ 79.303.293	14,3%	R\$ 77.912.558	-R\$ 1.390.735
2023	8166	R\$ 110.893.840	17,4%	R\$ 108.352.864	-R\$ 2.540.977
2024	10223	R\$ 138.739.991	19,5%	R\$ 135.040.086	-R\$ 3.699.905
2025	12017	R\$ 163.209.762	20,6%	R\$ 158.454.500	-R\$ 4.755.261
Total em 5 anos		R\$ 535.663.987		R\$ 522.849.811	-R\$ 12.814.177

¹ Custo de tratamento anual com o comparador

² Custo de tratamento anual com a intervenção

Tabela 17. Cenário alternativo 1 - Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise apresentada pelo demandante.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2021	3102	R\$ 43.517.101	22,0%	R\$ 43.658.397	R\$ 141.296
2022	5807	R\$ 79.303.293	29,3%	R\$ 78.617.435	-R\$ 685.858
2023	8166	R\$ 110.893.840	32,4%	R\$ 109.178.966	-R\$ 1.714.875
2024	10223	R\$ 138.739.991	34,5%	R\$ 135.967.999	-R\$ 2.771.992
2025	12017	R\$ 163.209.762	35,6%	R\$ 159.479.521	-R\$ 3.730.241

Tabela 19. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise revisada pela Conitec, com atualização de preços e *market share* proposto pelo demandante.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2021	3102	R\$39.120.937	7,00%	R\$38.710.783	-R\$410.154
2022	5807	R\$74.841.763	14,30%	R\$73.268.310	-R\$1.573.453
2023	8166	R\$106.397.696	17,40%	R\$103.796.764	-R\$2.600.932
2024	10223	R\$134.280.187	19,50%	R\$130.759.939	-R\$3.520.248
2025	12017	R\$158.719.233	20,60%	R\$154.531.629	-R\$4.187.604
Total em 5 anos		R\$513.359.816		R\$501.067.425	-R\$12.292.391

¹ Custo de tratamento anual com o comparador

² Custo de tratamento anual com a intervenção

Tabela 20. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise revisada pela Conitec, com atualização de preços e revisão de *market share* proposto pelo demandante.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2021	3102	R\$40.991.449	6,50%	R\$40.883.788	-R\$107.661
2022	5807	R\$79.124.696	12,50%	R\$43.121.192	-R\$36.003.504
2023	8166	R\$113.180.091	14,80%	R\$153.241.246	R\$40.061.154
2024	10223	R\$143.640.971	16,30%	R\$193.238.699	R\$49.597.728
2025	12017	R\$170.640.307	17,10%	R\$172.873.078	R\$2.232.771
Total em 5 anos		R\$547.577.514		R\$603.358.003	R\$55.780.489

¹ Custo de tratamento anual com o comparador

² Custo de tratamento anual com a intervenção

Limitações

O secuqinumabe foi incluído pelo dossiê no conjunto de opções para primeira linha de MMCD-b, apesar de não constar como alternativa no PCDT vigente. Considerando que essa possibilidade também foi desconsiderada a partir da avaliação de incorporação desse medicamento em posicionamento preliminar da Conitec, ainda disponível para consulta pública, essa inclusão não deveria ser considerada para efeitos desta avaliação.

As premissas apresentadas não foram acompanhadas da metodologia de processamento dos dados apurados, bem como a distribuição de mercado proposta foi definida com estimativas de variação no período que carecem de detalhamento. Neste caso, o aumento considerável do *market share* do medicamento golimumabe no caso base sem incorporação, que é o segundo com maior custo por tratamento, com variação de 20,8 a 40,8% em cinco anos, não se

mostra como escolha conservadora. Apesar de ter sido informado um percentual de 12,0% de participação deste medicamento para o ano de 2020, tal elevação estimada favorece a ocorrência de possível economia com a inclusão do certolizumabe pegol no SUS, inclusive porque o cenário de incorporação da tecnologia contou com migração de boa parte de pacientes em uso de golimumabe para o medicamento em avaliação.

Os dois cenários alternativos apresentados na análise de sensibilidade propuseram parâmetros ainda menos conservadores. Primeiramente foi ampliada a participação do certolizumabe pegol em decorrência da absorção total da saída do adalimumabe do tratamento de Artrite Psoriática. Nesse caso, não haveria nem redistribuição proporcional para as demais alternativas terapêuticas. No segundo cenário alternativo, o aumento da participação do infliximabe não foi acompanhado de informações que suportem essa escolha, penalizando o cenário base.

7. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [49, 50]

A última revisão da orientação em relação ao certolizumabe pegol para artrite psoriática, realizada pelo NICE, foi em julho 2020, em que foi decidido mover a orientação existente para a lista estática, pois não foram identificados novos estudos comparando a efetividade.

Conforme descrito no dossiê do demandante, o NICE utilizou revisões sistemáticas da literatura e metanálises de rede sobre a eficácia e segurança do certolizumabe pegol, que apoiam amplamente as conclusões da revisão sistemática de Corbett *et al.* (2017), incluído tanto no dossiê do demandante, quanto nesta revisão, demonstrando a improbabilidade de alteração de alguma recomendação já proposta pelo estudo.

Portanto, o NICE recomenda o Certolizumabe pegol isolado como primeira linha de MMCD-b, ou em combinação com metotrexato, como uma opção para o tratamento da artrite psoriática ativa em adultos, para pacientes que manifestassem dores em três ou mais articulações dolorosas e edemaciadas e que já tivessem tentado pelo menos dois MMCD isoladamente ou em conjunto. Também foi recomendado para pacientes que já tivessem usado algum agente anti-TNF, e que não obteve resposta após as primeiras 12 semanas de tratamento.

Scottish Medicines Consortium (SMC) [51, 52]

A agência escocesa publicou em 07/07/2017 a orientação do uso do Certolizumabe pegol em combinação com metotrexato, para o tratamento da artrite psoriática ativa em adultos, quando a resposta aos MMCD for inadequada. O certolizumabe pegol pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância ao metotrexato ou quando o tratamento continuado com metotrexato não é adequado.

O *Scottish Medicines Consortium* (SMC) aceitou o Certolizumabe pegol para uso restrito para o tratamento de pacientes adultos com placa moderada a grave psoríase que precisa de tratamento sistêmico. Essa aceitação está limitada

ao uso para pacientes em que não houve resposta terapêutica, ou aqueles que são incapazes de tomar terapias sistêmicas padrão, incluindo ciclosporina, metotrexato e fototerapia.

No dia 04/08/2019 foi registrado que o certolizumabe pegol é aceito para uso restrito dentro da NHS-Scotland. Estudos demonstraram que o medicamento apresentou uma redução semelhante nos sinais e sintomas de psoríase em adultos com psoríase em placas moderada a grave, em comparação com outro antagonista do fator de necrose tumoral (TNF).

Este conselho SMC leva em consideração os benefícios de um esquema de acesso do paciente (PAS) que melhora a relação custo-efetividade o medicamento. Este condiciona o uso à disponibilização contínua do PAS no NHS-Scotland ou de um preço de tabela equivalente ou inferior.

Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED)

Até o momento, não foi encontrado nenhum registro e, portanto, entendemos que o Comitê Consultivo INFARMED não avaliou o certolizumabe pegol para o tratamento de pacientes adultos com Artrite Psoriáca.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [53]

Foi lançada, em novembro de 2019, uma nova recomendação do CADTH em que o *Canadian Drug Expert Committee* (CDEC) recomenda que Certolizumabe pegol seja reembolsado pelo tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica, sem mais restrições informadas.

O comitê considerou uma revisão sistemática que incluiu três ensaios clínicos randomizados de Certolizumabe pegol, um estudo de comparação indireta e uma avaliação crítica farmacoeconômica do fabricante. O comitê também considerou a opinião de um especialista clínico. Nos três ECR, o Certolizumabe pegol foi associado a uma melhora estatisticamente significativa e clinicamente significativa na depuração da pele (PASI 75) e na Resposta da Avaliação Global do Médico (PGA) (clara ou quase clara; ou seja, pontuação de 0 ou 1) em comparação com o placebo no período de indução (12 ou 16 semanas).

Os resultados da ITC sugerem que o uso de CZP está associado a respostas PASI superiores para placebo durante períodos de tratamento de indução, a curto prazo, até 16 semanas. No entanto, com exceção do Etanercepte, não há evidências comparando Certolizumabe pegol com outros produtos biológicos disponíveis. Não foram encontradas evidências que indiquem que o CZP tenha qualquer vantagem terapêutica em comparação com outros tratamentos que estão atualmente reembolsados para tratar a psoríase em placas moderada a grave. Portanto, o CZP não aborda nenhuma necessidade não atendida que não seja atualmente suprida por outros tratamentos disponíveis.

Em relação ao custo do tratamento com certolizumabe pegol, o CADTH recomenda que o mesmo deve ser mais econômico em comparação ao custo do tratamento com a terapia biológica alternativa menos cara reembolsada.

The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) e Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)

Até o momento, não foi encontrado nenhum registro e, portanto, entendemos que o Comitê Consultivo de Farmacologia e Terapêutica (PTAC) da PHARMAC e do PBS não avaliaram o certolizumabe pegol para o tratamento de pacientes adultos com Artrite Psoriaca.

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com artrite psoriaca moderada a grave. A busca foi realizada no dia 19/03/2021, utilizando-se os termos “*Psoriatic Arthritis*” e “*Arthritis, Psoriatic*”. Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada.

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

Assim, no horizonte considerado nessa análise, detectaram-se **duas** tecnologias para compor o esquema terapêutico da artrite psoriaca moderada a grave em adultos (Quadro 11).

Quadro 11. Medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com artrite psoriaca moderada a grave em adultos.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para artrite psoriaca moderada a grave em adultos
Upadacitinibe	Pequena molécula terapêutica, inibidor da tirosina quinase Jak-1	Oral	Fase 3 ^c	<u>ANVISA/EMA/FD</u> Sem registro
Risanquizumabe	Anticorpo monoclonal humanizado, inibidor de IL-23	Subcutânea	Fase 3 ^c	<u>ANVISA/EMA/FDA</u> Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em março de 2021.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; IgG – Imunoglobulina G; IL – Interleucina; JAK – janus quinase

^a Completo

^b Recrutando

^c Ativo, ainda não recrutando

Upadacitinibe, imunomodulador sintético, possui registro na Anvisa (2020), EMA (2019) e FDA (2019) para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide e apresenta-se na forma farmacêutica de comprimido de liberação prolongada [54-56]. Atualmente, um ensaio clínico fase 3 está sendo conduzido para avaliar a eficácia e a segurança do medicamento em adultos com artrite psoriaca moderada a grave, que tiveram resposta inadequada aos MMCD não biológicos. Os participantes receberão uma dose oral diária de upadacitinibe; a previsão de término do estudo é para o ano de 2024 [57].

Risanquizumabe é um medicamento biológico, registrado em 2019 na Anvisa, EMA e FDA para o tratamento de psoríase em placas, que se apresenta na forma de solução injetável para administração subcutânea [54-56]. Atualmente, um ensaio clínico fase 3 está sendo conduzido para avaliar a eficácia e a efetividade de risanquizumabe em adultos com artrite psoriásica moderada a grave e resposta inadequada ou intolerante aos MMCD. A previsão de término do estudo é para o ano de 2024 [57].

Informações sobre patente

Foi depositado no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI) um pedido de patente para certolizumabe pegol, número PI 0106682-0, em junho de 2001. A patente foi concedida em outubro de 2020 e expira em outubro de 2030 [58].

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na análise crítica das evidências apresentadas pelo demandante foi possível observar que há evidências discrepantes quanto à direção de efeito para o certolizumabe pegol em comparação com os demais agentes biológicos em primeira linha de tratamento de artrite psoriásica.

Em duas metanálises de comparação indireta, foi verificado que a similaridade de eficácia e segurança se mostrou muito sensível às mudanças das premissas assumidas nos modelos apresentados. A ausência de comparadores diretos torna a avaliação frágil. Uma das metanálises relata que também se observa uma diferença de comportamento dos grupos placebos em relação aos anti-TNF mais antigos e os novos. Esse fator tende a penalizar o efeito do CZP na comparação indireta. As informações sintetizadas podem ser alteradas com a publicação de novos estudos de comparação direta mais conclusivos.

É importante ressaltar que em relação a análise do pleito de incorporação do CZP para tratamento de pacientes adultos com AP e que não responderam aos MMCD-s, realizada em 2017, em comparação ao dossiê apresentado recentemente em 2020, foi possível alcançar novas evidências disponíveis após a avaliação anterior. Foram incluídas três revisões sistemáticas publicadas mais recentemente (nos anos de 2017, 2019 e 2020), com ampliação de desfechos analisados e ampliação dos tempos de seguimento apresentados para o protocolo do ensaio clínico principal de avaliação do certolizumabe pegol. Desse modo, a apresentação de outras escalas de avaliação de funcionalidade, qualidade de vida e manifestação clínica da doença permitiu detalhar melhor outros desfechos de interesse, para além ACR 20 (descrito no relatório de 2017). Os ensaios clínicos incluídos apresentaram baixo potencial de risco de viés, as revisões sistemáticas apresentaram alta qualidade metodológica e a qualidade do conjunto da evidência foi considerada alta.

Em relação aos aspectos econômicos, foi escolhido um modelo de custo-minimização, com justificativa aceitável, embora as evidências que suportam a similaridade de efeito carecem de maior robustez. O certolizumabe pegol

demonstrou um dos menores custo por tratamento, no entanto a análise de impacto orçamentário assume uma dinâmica de mudança do *market share* que beneficia o medicamento de interesse. Ao revisar tal análise com perfil mais conservador, foi verificada a possibilidade de incremento de recursos aplicados, contrapondo a economia inicialmente alegada.

10. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

O Plenário da Conitec, em sua 96ª Reunião Ordinária, no dia 07 de abril de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do certolizumabe pegol para o tratamento de artrite psoríaca em primeira linha de tratamento biológico (MMCD-b). Os membros do plenário consideraram que há incertezas quanto à similaridade de eficácia e segurança do certolizumabe pegol em relação aos demais agentes biológicos em primeira linha de tratamento de artrite psoríaca. Na análise econômica, o certolizumabe pegol demonstrou um dos menores custo por tratamento, porém o modelo econômico utilizado pode estar comprometido pela evidência baseada em comparação indireta. A análise de impacto orçamentário demonstrou a possibilidade de incremento de recursos aplicados, contrapondo a economia inicialmente alegada.

11. CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 24 foi realizada entre os dias 23/04/2021 e 12/05/2021. Foram recebidas 67 contribuições, sendo 22 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 45 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas:

a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

11.1. Contribuições técnico-científicas

Das 22 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 13 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco) ou argumentação técnica sobre as evidências. No total, 9 concordaram com a recomendação inicial da Conitec, 2 não concordaram e não discordaram e 11 discordaram.

Perfil dos participantes

A maior contribuição registrada nesta consulta pública foi pelos profissionais de saúde (85%), seguido dos pacientes (5%) e interessados no tema (5%). Em relação a pessoa jurídica, foram registradas 3 respostas, sendo uma da empresa fabricante da tecnologia avaliada e as outras duas de sociedade médica (Tabela 21). Em relação ao sexo dos respondentes, 58% eram do sexo masculino e 42% do sexo feminino. Destes 89% se intitulavam brancos e 10% pardos. Em relação a faixa etária, 47% têm entre 25 e 39 anos, 26% têm entre 40 e 59 anos e 26% têm 60 anos ou mais (Tabela 22). A região com o maior número de respostas foi o Sudeste (50%), seguido da região Sul (36%), Nordeste (9%) e Centro-oeste (5%).

Tabela 21. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 24, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	19 (100%)
Paciente	1 (5%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0 (0%)
Profissional de saúde	17 (85%)
Interessado no tema	1 (5%)
Pessoa jurídica	3 (100%)
Empresa	0 (0%)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (33%)
Sociedade médica	2 (67%)

Outra

0 (0%)

Tabela 22. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 24, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	19 (100%)
Feminino	8 (42%)
Masculino	11 (58%)
Cor ou Etnia	19 (100%)
Amarelo	0 (0%)
Branco	17 (89%)
Indígena	0 (0%)
Pardo	2 (10%)
Preto	0 (0%)
Faixa etária	19 (100%)
Menor de 18 anos	0 (0%)
18 a 24 anos	0 (0%)
25 a 39 anos	9 (47%)
40 a 59 anos	5 (26%)
60 anos ou mais	5 (26%)
Regiões brasileiras	22 (100%)
Norte	0 (0%)
Nordeste	2 (9%)
Sul	8 (36%)
Sudeste	11 (50%)
Centro-oeste	1 (5%)

Evidências clínicas

Das 22 contribuições técnico-científicas recebidas apenas seis apresentaram comentários com argumentos a respeito de evidências clínicas, e uma contribuição enviou apenas materiais em anexo como embasamento. Dentre as contribuições enviadas, sete incluíram documentos em anexo, sendo: quatorze artigos científicos, três protocolos nacionais ou internacionais de tratamento de artrite psoriática e espondiloartrite axial, três bulas de medicamentos, três arquivos com contribuições oficiais de sociedades médicas e do demandante, duas tabelas referentes à contribuição de impacto orçamentário e uma captura de tela.

Quadro 12. Estudos enviados e/ou citados nas contribuições da consulta pública como evidência clínica.

Estudos citados e/ou enviados nas contribuições	Avaliação da equipe de revisão
Singh et al., 2019. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis	Trata-se de uma diretriz realizada como colaboração entre o <i>American College of Rheumatology</i> (ACR) e a <i>National Psoriasis Foundation</i> (NPF) para o tratamento farmacológico e não farmacológico da artrite psoriática. Todos os estudos que embasam esse documento foram recuperados pelas buscas do demandante e da Secretaria-Executiva da Conitec (Mease 2014 e Gladman 2014).
Gossec et al., 2015. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update	Trata-se de uma atualização das recomendações da European League Against Rheumatism (EULAR). Recomenda o uso de anti-TNF alfa para pacientes com artrite periférica, entesite, dactilite e doença predominantemente axial quando pacientes apresentam resposta inadequada à medicamentos sintéticos. Não atende a PICO.
Kavanaugh e Ritchlin e GRAPPA, 2006. Systematic Review of Treatments for Psoriatic Arthritis: An Evidence Based Approach and Basis for Treatment Guidelines	Trata-se de uma revisão sistemática do Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) sobre tratamentos para artrite psoriática. Recomenda o uso de anti-TNF como tratamento inicial para dactilite, entesite, doença axial, artrite periférica e comprometimento cutâneo e das unhas. Não atende a PICO.
Resende et al., 2019. The Brazilian Society of Rheumatology guidelines for axial spondyloarthritis – 2019	Trata-se de uma diretriz da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre manejo clínico diagnóstico, tratamento e prognóstico de pacientes com espondiloartrite axial. Não apresenta dados sobre pacientes com artrite psoriática.
Mease et al., 2014. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms, in patients with psoriatic arthritis: 24-week, results of a Phase 3 double-blind randomised, placebo-controlled study (RAPID-PsA), ,	Incluído nas seleções realizadas pelo demandante e pela Secretaria executiva da Conitec
Mease et al., 2015. Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumour necrosis factor exposure	Incluído nas seleções realizadas pelo demandante e pela Secretaria executiva da Conitec
Van der Heidje et al., 2018. 4-year results from the RAPID-PsA phase 3 randomised placebo-controlled trial of certolizumab pegol in psoriatic arthritis	Incluído nas seleções realizadas pelo demandante e pela Secretaria executiva da Conitec
Antoni et al., 2005. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial	Trata-se de um ECR que compara o uso do infliximabe com placebo em pacientes com artrite psoriática no estudo IMPACT2. Não avalia o uso do certolizumabe pegol.
Mease et al., 2004. Etanercept Treatment of Psoriatic Arthritis: Safety, efficacy, and effect on disease progression	Trata-se de um ECR que compara o uso do etanercepte com placebo em pacientes com artrite psoriática. Não avalia o uso do certolizumabe pegol.

Mease et al., 2005. Adalimumab for the Treatment of Patients With Moderately to Severely Active Psoriatic Arthritis	Trata-se de um ECR que compara o uso do adalimumabe com placebo em pacientes com artrite psoriática moderada à severa. Não avalia o uso do certolizumabe pegol.
Kavanaugh et al., 2009. Golimumab, a New Human Tumor Necrosis Factor Antibody, Administered Every Four Weeks as a Subcutaneous Injection in Psoriatic Arthritis: Twenty-Four-Week Efficacy and Safety Results of a Randomized, Placebo-Controlled Study	Trata-se de um ECR que compara o uso do golimumabe 50 mg ou 100 mg com placebo em pacientes com artrite psoriática. Não avalia o uso do certolizumabe pegol.
Smolen et al., 2016. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study	Trata-se de um ECR que compara o uso do certolizumabe pegol com adalimumabe em pacientes com artrite reumatoide no estudo EXXELERATE. Não inclui a população com artrite psoriática.
Dattola et al., 2020. Certolizumab for the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Real-World Multicentre Italian Study	Não permite discriminar nos resultados os biológicos que foram utilizados, assim como quais pacientes tinham artrite psoriática e psoríase. Incluiu pacientes que não usaram os sintéticos e pacientes em segunda linha de biológicos.
Ash et al., 2011. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis	Trata-se de uma RS que avalia as evidências disponíveis de eficácia e segurança das terapias com antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) e com medicamentos sintéticos e biológicos para tratamento da artrite psoriática. Recomenda o uso de inibidores de TNF, como etanercepte, infliximabe e adalimumabe, mas não cita o certolizumabe pegol.
Callhof et al., 2015. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis	Trata-se de uma metanálise que compara o uso dos inibidores TNF α com placebo para o tratamento da espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica. Não inclui a população com artrite psoriática.
Curtis et al., 2019. Long-term safety of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease: a pooled analysis of 11 317 patients across clinical trials.	Os dados incluídos para avaliação do CZP em PsA são do estudo vanderheijde2018, já incluído na análise.
Mariette et al., 2018. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study	Trata-se de um ensaio clínico multicêntrico para avaliar a farmacocinética do certolizumabe pegol em mulheres gestantes com doenças inflamatórias crônicas. Não atende a PICO.
Clowse et al., 2017. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study	Trata-se de um ensaio clínico multicêntrico para avaliar as concentrações de certolizumabe pegol no leite materno de lactantes com doenças inflamatórias crônicas. Não atende a PICO.

Entre as colaborações que argumentaram e enviaram evidências científicas, 57% (4) apresentaram opinião contrária à da Conitec. Os principais argumentos referentes às evidências clínicas foram em relação à equivalência dos anti-TNF alfa em relação a eficácia e segurança e sua recomendação em protocolos nacionais e internacionais para tratamento de artrite psoriática.

“Guidelines do GRAPPA e ACR confirmam a boa resposta a classe dos anti-TNF.”

“O certolizumab pegol mostrou-se eficaz no tratamento da APs além de ser o anti-TNF de menor custo atual”

“Os demais anti-TNF são considerados como primeira linha no tratamento de Artrite Psoríase. Uma vez que isso é um efeito de classe, não faz sentido não incluir o Certolizumab pegol, já que ele também é um anti-TNF.”

“(…) É de amplo conhecimento, conforme dados apresentados no documento, de que a eficácia e segurança dos anti-TNF α estão em linha nos quesitos eficácia e segurança. A CONITEC reconhece este ponto ao registrar na Ata da 82ª reunião plenária da CONITEC, realizada em

09/out/2019 que: “que o certolizumabe é semelhante aos demais biológicos antiTNF α .”, Desta forma, a UCB Biopharma, defende o posicionamento de certolizumabe pegol na primeira linha de tratamento na etapa de medicamentos biológicos, assim como preconizam as principais recomendações internacionais no tratamento de artrite psoriásica: EULAR, ACR e EULAR.”

“Não há comparação direta ou diferenças de resultados de dentro a classe dos medicamentos antiTNF alfa, portanto, a exclusão de um dos medicamentos da lista em “primeira escolha”, que já é tratamento aprovado, para outras enfermidades, pelo Ministério da Saúde, pode prejudicar a decisão compartilhada médico paciente. Dentre as principais agências regulatórias de medicamentos no mundo, não é feita diferenciação, entre eles. (Ash et al, 2012; Callhof et al., 2015). A adequada segurança do uso do medicamento foi demonstrada em estudo que incluiu todas as indicações, terapêuticas, em mais de 10 mil pacientes incluídos nos estudos pivotais de CZP (Curtis et al., 2019). Um grupo potencialmente prejudicado com a exclusão de optar por primeira linha, em relação ao CZP, são as mulheres em idade fértil que estejam em processo para engravidar e/ou estejam grávidas e necessitem de tratamento, visto o perfil de segurança diferenciado nessa população desse medicamento. Dois estudos, enfocando mulheres grávidas e puérperas foram concluídos, mostrando evidência de não a transferência mínima da placenta de CZP de mães para bebês e transferência mínima para leite materno. Estes dois estudos fornecem evidências de segurança para tratamento com CZP durante a amamentação e, se, clinicamente necessário, durante a gravidez (Mariette et al., 2018; Clowse et al., 2017).”

“Certolizumabe pegol tem vários estudos comprovando a eficácia da medicação e a não inferioridade em relação a outros anti-TNF. apresenta um preço competitivo levando a uma redução dos gastos com imunobiológico. pode ser usado com segurança durante toda a gestação. Nos guidelines das sociedades internacionais e da brasileira o certolizumabe pegol entra como primeira linha tais como outros representantes do grupo dos anti-TNF”

“Seguindo os guidelines ACR, EULAR e GRAPPA para tratamento de artrite psoriásica com anti-TNF como primeira linha de tratamento.”

“(…) Nossa contribuição busca corroborar para o posicionamento favorável do Certolizumabe pegol (CZP) para o tratamento de artrite psoriásica (AP, também amplamente conhecido como Artrite Psoriásica) em primeira linha de tratamento biológico (MMCD-b), demonstrando que tanto da perspectiva clínica como econômica, a incorporação de CZP como primeira linha de tratamento biológico, junto com os demais agentes anti-TNF, é vantajosa para o SUS. (...) O CZP está aprovado pela ANVISA para as indicações: artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondiloartrite axial (radiográfica e não radiográfica), doença de Crohn e psoríase em placas, o Incorporado pelo SUS nas indicações: artrite reumatoide (2012), espondiloartrite axial (2017) (radiográfica e não radiográfica) e doença de Crohn (2016) – em todas as indicações como primeira linha na etapa de tratamento biológico, e artrite psoriásica (2020) em segunda linha na etapa de tratamento biológico, o Desde que incorporado pelo SUS, Certolizumabe Pegol, oferece um dos menores custos por paciente/ano, dentre os inibidores de TNF (iTNFs), contribuindo para minimização dos custos de tratamento e com a sustentabilidade do sistema público de saúde. O estudo pivotal RAPID-PsA foi o único pivotal conduzido no Brasil por dois centros de pesquisa clínica, apesar de quatro centros terem sido qualificados, CZP está recomendado como primeira linha de tratamento biológico em AP pelos seguintes guidelines internacionais: Singh et al., 2019; Kavanaugh e Ritchlin e GRAPPA, 2006; Gossec et al., 2015. Aspectos econômicos - análise de custo-minimização e impacto orçamentário: A análise de custo-minimização mostra que, perante a maioria dos comparadores incluídos, o CZP tem menor custo anual por paciente tratado. No estudo de impacto orçamentário, A CONITEC alega que, após a revisão dos dados, há uma possibilidade de não haver economia e sim incremento nos recursos aplicados da ordem de R\$ 55 milhões. Porém, não foi apresentada a análise apurada dos market share de todos os medicamentos, impossibilitando a reprodutibilidade da análise que depõe contra a transparência do processo de avaliação de tecnologias em saúde. A economia potencial calculada é de cerca de 12 milhões por ano em pacientes com AP em 1ª linha no cenário base.

Mesmo em cenário de incorporação mais agressivo, com diminuição do market share do comparador mais barato, há ainda economia de recursos em torno de 2 milhões.”

Avaliação econômica

Foram realizadas cinco contribuições em relação à avaliação econômica, sendo três delas contrárias à recomendação inicial da Conitec e duas com opinião concordante. No entanto, vale ressaltar que as opiniões sinalizadas como concordantes apresentam argumentação contrária à da Conitec. Todas as contribuições ressaltam a possível redução de custos com a utilização do certolizumabe pegol, como observado nos comentários abaixo:

“(…) Farmacoeconomia pois produto é mais barato o custo anual.”

“Certolizumab tem custo menor que alguns anti-TNF.”

“Menor custo entre os anti-TNF alfa.”

“Custo menor quando comparado aos demais anti-TNFs.”

“(…) No parecer da CONITEC, foram verificados valores unitários menores para os comparadores Infliximabe e Etanercepte e feita a inclusão do custo de administração de cada medicamento. Nesta revisão de cálculo, a CONITEC reafirma que o certolizumabe pegol apresenta o segundo menor valor de tratamento dentre as cinco opções comparadas. No parecer da CONITEC, eles alegam que “Em relação aos aspectos econômicos, a escolha de um modelo de custo-minimização, embora justificável, apresenta ser frágil à medida em que as evidências que suportam a similaridade de efeito carecem de maior robustez.” Porém conforme já demonstrado na sessão de aspectos clínicos, é possível confirmar que as evidências não são fracas e que os anti-TNFs são de equivalência terapêutica. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio - No parecer da CONITEC, eles alegam que “Não foi apresentada análise de sensibilidade para o modelo apresentado. Limitação importante, tendo em vista a possibilidade de variação dos preços praticados, bem como das doses dos medicamentos após estabilização da doença”. Contudo, uma vez que só há um único parâmetro, sendo este o custo, o certolizumabe pegol é custo minimizador desde que este se mantenha abaixo dos demais comparadores, conforme foi demonstrado na análise de custo minimização.”

De forma mais minudenciada, em relação à análise de custo minimização, o demandante relatou que:

“(…) No parecer da CONITEC, foram verificados valores unitários menores para os comparadores Infliximabe e Etanercepte e feita a inclusão do custo de administração de cada medicamento. Nesta revisão de cálculo, a CONITEC reafirma que o certolizumabe pegol apresenta o segundo menor valor de tratamento dentre as cinco opções comparadas. No parecer da CONITEC, eles alegam que “Em relação aos aspectos econômicos, a escolha de um modelo de custo-minimização, embora justificável, apresenta ser frágil à medida em que as evidências que suportam a similaridade de efeito carecem de maior robustez.” Porém conforme já demonstrado na sessão de aspectos clínicos, é possível confirmar que as evidências não são fracas e que os anti-TNFs são de equivalência terapêutica. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio

Nesse caso é importante destacar que a revisão dos custos apresentados tem caráter demonstrativo para o plenário da Conitec, frente aos valores apurados em pesquisa própria desenvolvida através do BPS, com base na proposta

do demandante de um modelo de custo-minimização. Além disso, vale sinalizar que as evidências de comparação indireta apresentadas no dossiê devem ser consideradas na interpretação de modelos de custo-minimização, tendo em vista que assumir essa premissa leva ao nivelamento entre as alternativas comparadas. Caso esse pressuposto não seja verdadeiro, compromete diretamente o estudo econômico.

Quanto ao relato de que *“No parecer da CONITEC, eles alegam que “Não foi apresentada análise de sensibilidade para o modelo apresentado. Limitação importante, tendo em vista a possibilidade de variação dos preços praticados, bem como das doses dos medicamentos após estabilização da doença”.* Contudo, uma vez que só há um único parâmetro, sendo este o custo, o certolizumabe pegol é custo minimizador desde que este se mantenha abaixo dos demais comparadores, conforme foi demonstrado na análise de custo minimização.”, indicados previamente neste relatório (página 74), os parâmetros passíveis de análise de sensibilidade - *“Limitação importante, tendo em vista a possibilidade de variação dos preços praticados, bem como das doses dos medicamentos após estabilização da doença.”*

Impacto orçamentário

Foram enviadas três contribuições a respeito da avaliação da análise de impacto orçamentário, sendo duas contrárias à recomendação inicial da Conitec e uma concordante. Os assuntos levantados versaram sobre a redução de custos com a tecnologia. Além disso, uma contribuição falou sobre a adoção de cenários de *market share*. As contribuições realizadas estão destacadas abaixo:

“Redução de custos.”

“Menor custo entre os anti-TNF alfa.”

“A CONITEC alega que, após a revisão dos dados, há uma possibilidade de não haver economia e sim incremento nos recursos aplicados da ordem de R\$ 55 milhões para tratamento de artrite psoriásica com medicamentos biológicos. Porém, não foi apresentada a análise apurada dos market share de todos os medicamentos, impossibilitando a reprodutibilidade da análise, o que depõe contra a transparência do processo de avaliação de tecnologias em saúde. [17]. Sem visibilidade das premissas utilizadas pela CONITEC na análise de impacto orçamentário, torna-se impossível reproduzir tal análise para qualquer avaliação crítica e contra-argumentação; portanto, limitamos nossa contribuição à revisão das análises previamente apresentadas no dossiê original. Neste sentido, de acordo com os critérios estabelecidos para AIO pelo Ministério da Saúde, reforça-se impossibilidade de reprodutibilidade da AIO, uma vez que a CONITEC não apresentou os cenários adotados de market share para comparação. Diante desta revisão apresentada no relatório em anexo à CP, foi possível observar que, mesmo com a redução dos preços do infliximabe e do etanercepte, e ao desconsiderar o efeito da participação considerável do secuquinumabe em uso em primeira linha, a análise de impacto orçamentário ao longo dos 5 anos continua apresentando uma economia de recursos que varia de R\$ 12 milhões no cenário base a R\$ 2 milhões no cenário 1 alternativo, contrapondo com a informação apresentada pela CONITEC de incremento da ordem de R\$ 55 milhões.”

“(…) No estudo de impacto orçamentário, A CONITEC alega que, após a revisão dos dados, há uma possibilidade de não haver economia e sim incremento nos recursos aplicados da ordem de R\$ 55 milhões. Porém, não foi apresentada a análise apurada dos market share de todos os medicamentos, impossibilitando a reprodutibilidade da análise que depõe contra a transparência do processo de avaliação de tecnologias em saúde. A economia potencial

calculada é de cerca de 12 milhões por ano em pacientes com AP em 1ª linha no cenário base. Mesmo em cenário de incorporação mais agressivo, com diminuição do market share do comparador mais barato, há ainda economia de recursos em torno de 2 milhões.”

Juntamente a essa última contribuição sobre o impacto orçamentário, foram encaminhadas em anexo duas tabelas com dados referentes ao *market share*, ou participação de mercado, avaliadas em conjunto aos relatos descritos acima. Conforme relatório técnico (páginas 79 e 80), “(...) o aumento considerável do *market share* do medicamento golimumabe no caso base sem incorporação, (...) tal elevação estimada favorece a ocorrência de possível economia com a inclusão do certolizumabe pegol no SUS.” “Os dois cenários alternativos apresentados na análise de sensibilidade propuseram parâmetros ainda menos conservadores. Primeiramente foi ampliada a participação do certolizumabe pegol em decorrência da absorção total da saída do adalimumabe do tratamento de Artrite Psoriaca. Nesse caso, não haveria nem redistribuição proporcional para as demais alternativas terapêuticas.” “No segundo cenário alternativo, o aumento da participação do infliximabe não foi acompanhado de informações que suportem essa escolha, penalizando o cenário base.” Ratifica-se que em relação a análise do *market share* a equipe de revisão propôs apenas a exclusão do secuquinumabe, visto que no PCDT vigente de AP esse medicamento não está como primeira linha de tratamento biológico, com redistribuição proporcional (conforme proporção apresentada no dossiê) do *market share* entre os demais medicamentos em análise. E nesse caso, “(...) quando revista a distribuição dos medicamentos somente com aqueles previstos pelo PCDT em primeira linha, não foi possível observar redução do valor, mas sim um incremento da ordem de R\$ 55 milhões.” (página 78).

Contribuição além dos aspectos citados

Neste tópico, somente o demandante, trouxe considerações em relação a dúvida de que a utilização do certolizumabe pegol (CZP) tem o segundo menor custo anual total de tratamento e trouxe a seguinte explicação:

“Considerando o estudo de impacto orçamentário em todos os cenários apresentados, o CZP economiza recursos financeiros do SUS, apresentando uma economia de recursos que varia de R\$ 12 milhões no cenário base a R\$ 2 milhões no cenário alternativo. Portanto, a conclusão de que há um impacto orçamentário com economia de recursos é inequívoca. Em conclusão, a incorporação do CZP como 1ª linha de tratamento biológico torna-se extremamente benéfica ao SUS por gerar potencialmente uma redução de gastos neste sistema.”

Recomendação preliminar da Conitec

Houve 22 opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec, sendo que 9 concordaram, 11 discordaram e 2 não concordaram nem discordaram. Dentre as 9 recomendações concordantes com a Conitec, 4 apresentaram argumentação favorável à incorporação do certolizumabe pegol e não à recomendação inicial da Conitec. Nove

contribuições apresentaram descrição da contribuição em branco e sete apresentaram opiniões e comentários sem cunho técnico-científico. Somente seis contribuições argumentaram com embasamento técnico-científico.

11.2. Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 45 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema, todas foram analisadas. No total, 20 concordaram com a recomendação inicial da Conitec, 02 não concordaram e não discordaram e 23 discordaram. Dentre as 20 contribuições concordantes, 19 trouxeram justificativas em que concordam com o uso do medicamento como primeira linha de tratamento e não que concordam com a recomendação preliminar da Conitec.

Perfil dos participantes

A maior contribuição registrada nesta consulta pública foi pelos profissionais de saúde (79%), seguido dos pacientes (9%), interessados no tema (7%) e por último de familiares, amigos ou cuidadores (2%) (Tabela 23). Em relação a pessoa jurídica, foram registrados somente 2 respostas de Grupos/associação/organização de pacientes. 56% dos respondentes eram do sexo feminino e 44% do sexo masculino. Destes 84% se intitulavam brancos, 14% pardos e 2% amarelos (Tabela 24). Mais da metade (51%) dos participantes têm entre 40 e 59 anos, 35% têm entre 25 e 39 anos, 12% têm 60 anos ou mais e somente 2% dos participantes têm entre 18 e 24 anos. A região com o maior número de respostas foi o Sudeste (62%), seguido da região Sul (24%) e Nordeste (13%).

Tabela 23. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 24, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	43 (100%)
Paciente	4(9%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1(2%)
Profissional de saúde	35(79%)
Interessado no tema	3(7%)
Pessoa jurídica	2 (100%)
Empresa	0 (0%)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0 (0%)
Grupos/associação/organização de pacientes	2 (100%)

Tabela 24. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 24, no formulário sobre experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	43 (100%)
Feminino	24 (56%)
Masculino	19 (44%)
Cor ou Etnia	43 (100%)
Amarelo	1 (2%)
Branco	36 (84%)
Indígena	0 (0%)
Pardo	6 (14%)
Preto	0 (0%)
Faixa etária	43 (100%)
Menor de 18 anos	0 (0%)
18 a 24 anos	1 (2%)
25 a 39 anos	15 (35%)
40 a 59 anos	22 (51%)
60 anos ou mais	5 (12%)
Regiões brasileiras	45 (100%)
Norte	0 (0%)
Nordeste	6 (13%)
Sul	11 (24%)
Sudeste	28 (62%)
Centro-oeste	0 (0%)

Experiência com a tecnologia

Das 45 respostas em relação a experiência com a tecnologia, 40 foram positivas e destas, 31 mencionaram a experiência com o certolizumabe. Foram citados também adalimumabe, infliximabe etanercepte, golimumabe,

secuquinumabe, imunopressores, biológico e Cosentyx. Das 40 respostas positivas, 36 eram de profissionais da saúde, 2 de pacientes e 2 de cuidadores ou responsável.

Experiência como paciente

Os quatro pacientes (Tabela 23) que colaboraram com a consulta pública, disseram que concordaram com a recomendação preliminar da Conitec, mas somente dois deles tiveram realmente a experiência com a tecnologia. Todos trouxeram a questão de que é necessário avançar nas conquistas, pois a dor é algo urgente e que, toda formulação de medicamento é benéfica, auxiliando pessoas necessitadas.

Efeitos positivos

“Está me ajudando a ter uma qualidade de vida melhor sem sofrimentos, necessito desse medicamento.”

Efeitos negativos

*“Resposta lenta.”
“Confusão mental.”*

Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

Foram reportadas 2 respostas de familiar, amigo ou cuidador, que tiveram experiência com a tecnologia, em que ambos discordam com a recomendação da Conitec. Vale ressaltar que 1 resposta foi de um interessado no tema e a outra do Garce - Grupo de Apoio Aos Pacientes Reumáticos do Ceará, que se identificou como pessoa jurídica. O interessado no tema justificou que *“Como Presidente de uma Associação de Pacientes não posso concordar com a recomendação da Conitec, convivo diariamente com pacientes e posso afirmar que é imperativo que tenhamos mais opções de tratamento, a dor não espera e o paciente precisa ter uma vida saudável”* e o Grupo de Apoio Aos Pacientes Reumáticos do Ceará disse que *“Quando falamos em nova tecnologia para o tratamento da Artrite Psoriásica pensamos nos inúmeros pacientes que tem falha terapêutica constante e já mudaram de medicação várias vezes e até hoje não estão com a doença estabilizada ou em remissão para tal precisamos que o Cerolizumabe Pegol seja medicamento de primeira linha para darmos mais essa oportunidade aos pacientes do Brasil”*.

Efeitos positivos

*“Redução substancial da inflamação e da dor e em alguns casos sem manifestação da doença quando associado com o Metrotrexato.”
“Acredito que por ser um medicamento inovador e que pelo relatório técnico disponibilizado pela Conitec apresenta grandes possibilidades de sucesso no tratamento da Artrite Psoriásica.”*

"O grande efeito positivo esperado é que possa substituir de forma eficaz a falha terapêutica de outros já em uso."

Efeitos negativos

"Não podemos mensurar aspectos negativos por falta de reporte de pacientes".

"Ainda não tive relatos".

"Os relatos que tenho conhecimento é que com o passar do tempo alguns medicamentos não mais conseguem o efeito esperado".

Experiência como profissional de saúde

Das 36 respostas como profissionais da saúde, que responderam ter experiência com a tecnologia, 19 discordaram, 15 concordam e 2 não concordam e nem discordam com a recomendação preliminar da Conitec. Importante destacar que 1 pessoa se identificou como interessado no tema na parte da identificação e na parte da experiência com a tecnologia, se descreveu como profissional da saúde. Aqueles que discordam alegam que a droga é eficaz, apresenta poucos eventos adversos e possui uma boa relação custo-benefício. Um dos profissionais menciona que muitos de seus pacientes já usam a droga há 3 anos e estão todos bem. Enfatizam também que a experiência do medicamento com outras enfermidades (artrite reumatoide e espondiloartrites axiais), demonstra que esse medicamento se apresenta como alternativa terapêutica importante e útil. Alegam que não faz sentido o certolizumabe ser classificado de forma diferente dos outros anti-TNF e que deve ser incorporado por ter mesma eficácia dos demais anti-TNF.

Aqueles 15 profissionais que concordaram com a recomendação preliminar da Conitec sendo desfavorável à incorporação no SUS do certolizumabe pegol, trouxeram justificativas discrepantes em que na verdade concordam com o uso do medicamento como primeira linha, conforme descrito a seguir: *"Como os demais anti- TNFs o certolizumabe também é eficaz no tratamento da psoríase e artrite psoriasica", "De acordo com minha experiência e recomendações internacionais, oriento que o Certolizumabe tenha opção como primeira linha no tratamento de Artrite Psoriática, assim como os outros anti-TNFs "; "Uma opção muito interessante de tratamento, principalmente no momento em que vislumbramos uma possibilidade de maior dificuldade de acesso a alguns medicamentos"; "Já fiz uso de Certolizumabe em meus pacientes com artrite Psoriasica, obtendo ótimas respostas. Continua sendo um dos primeiros TNF que escolho"; "Minha opinião é que o Certolizumabe seja aprovado como primeira linha para artrite Psoriática"; "Tendo em vista a boa experiência que temos com o uso do Certolizumabe neste perfil de pacientes. E tendo em vista o efeito de classe dos anti-TNFs"; "Medicamento seguro e eficaz no tratamento de artrite Psoriásica, deve ser incluído no rol de medicamentos disponíveis"; "Concordo em liberar o Certolizumabe Pegol para artrite psoriática"; "Medicação adequada para artrite Psoriasica"; "Ha um consenso de que a classe dos anti-TNFs é eficaz para artrite Psoriasica".*

Efeitos positivos

“Biológicos são eficazes.”
“Rápida resposta, comodidade posologia, uso em gestantes.”
“Rápido início de ação, Segurança, Eficácia sustentada.”
“Melhora do quadro cutâneo e articular dos pacientes portadores de Artrite Psoriásica.”
“Melhora na qualidade de vida, Melhora nos escores de atividade da doença, Resolução de entesite, Melhora nos diversos domínios: axial, periférico, entesítico, Melhora no acometimento ungueal, Redução na progressão radiográfica.”
“Melhora clínica e de exames de imagem importante.”
“Segurança, rápido início de ação, droga pode ser usada em gestantes e mulheres amamentando, pode ser usada como monoterapia e possui custo acessível”.
“Remissão da doença, melhora das lesões, melhora das dores.”
“Quando buscamos a eliminação da dor e dos efeitos visíveis dessa doença sempre esperamos que os medicamentos tragam uma resposta positiva e pelo que sei sobre o Certolizumabe ele proporciona uma excelente resposta quando associado com o Metrotrexato reduzindo as inflamações e dores”.
“Excelente eficácia em todos os domínios da artrite Psoriásica.”
“Boa segurança e eficácia nas indicações propostas sem diferenças entre os mesmos.”
“Rapidez de ação, efeito sustentado de ação e melhor custo-benefício.”

Efeitos negativos

“Os mesmos dos demais medicamentos já disponibilizados.”
“efeito de classe do anti-TNF: aumento do risco de infecção de vias aéreas.”
“O grande efeito negativo quando acontece é a queda terapêutica”.
“Infecções não graves (trato respiratório e urinário, em sua maioria).”
“não estar na primeira linha do tratamento da Artrite Psoriásica.”
“Até o momento não tive resultados negativos com a medicação neste perfil de paciente”.
“Não observei nenhum em meus pacientes.”
“Costuma ter falha secundária quando paciente já tem falha ao outro TNF prévio.”
“Como todo anti-TNF cuidado com as infecções é importante.”
“Aumento do risco de infecções como tuberculose. Reações no local de aplicação.”
“Efeitos colaterais ou a não diminuição de sintomas”.

Experiência como interessado no tema

Foram reportadas 3 respostas, sendo que 2 relatos discordam com a recomendação preliminar da Conitec, e 1 concorda. Os dois relatos que discordam justificam dizendo que “Não tem o porquê o Certolizumabe Pegol não ser 1ª linha em Artrite psoríase, os outros *anti-TNF* são 1 linha e possuem o mesmo mecanismo de ação. Trabalhos e estudos científicos mostram a eficácia nesta patologia” e “Como Presidente de uma Associação de Pacientes não posso concordar com a recomendação da Conitec, pois convivo diariamente com pacientes e posso afirmar que é imperativo que tenhamos mais opções de tratamento, a dor não espera e o paciente precisa ter uma vida saudável”. Já o relato que concorda afirma que “É Inerente ao bem-estar”. Entretanto vale ressaltar que esta última não teve experiência com o certolizumabe pegol, assim como com outra tecnologia.

Efeitos positivos

“Melhora da pele Asas 90 e 100 ao longo prazo e melhora das dores articulares, resolução total das manifestações extra articulares, dactilites, entesites, psoríase ungueal.”

“Redução substancial da inflamação e da dor e em alguns casos sem manifestação da doença quando associado com o Metotrexato.”

Efeitos negativos

“Não resposta.”

“Ainda não tive relatos.”

Experiência com outra tecnologia

Ao todo tivemos 42 contribuições neste tópico. Destas, foram registradas 36 respostas como profissional da saúde empregando Cosentyx, adalimumabe, metotrexato, leflunomida, ciclosporina, infliximabe, golimumabe, etanercepte, ixequizumabe, secuquimumabe, Inibidores de TNF, IL-6, moléculas de coestimulação, Anti- CD-20, Tremphya, Rinvoq, Xeljanz, Olumiant e tofacitinibe. Foram relatadas 3 respostas como cuidador ou responsável em que tiveram experiência com adalimumabe, etanercepte, secuquimumabe e golimumabe e 3 respostas como paciente utilizando a pregabalina, Tecmomed e Corticoides.

Experiência como paciente

Dos 3 pacientes que tiveram experiência com outra tecnologia, um relatou que utilizou a pregabalina e apresentou um controle de dor, entretanto teve confusão mental. Outro descreveu que sentia desconforto e náuseas com uso do Tecmomed e que não teve muita eficácia. E por último, o paciente que utilizou Corticoides, não apresentou melhoras na doença.

Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

No geral, foram relatadas que os medicamentos de primeira linha de tratamento, adalimumabe, etanercepte e golimumabe são excelentes, apresentando uma eficaz resposta com redução de sintomas, principalmente inflamações e dor. Entretanto, os familiares, amigos ou cuidadores relatam que o grande problema é que o paciente é um ser único e por isso nem todos respondem ao tratamento no mesmo nível e, por essa razão, acontecem as falhas terapêuticas. A partir disto, surge a necessidade de procurar por novas terapias. Ademais foi citado que muitos pacientes querem a cura, mas sabemos que existe apenas o controle e por isso, eles vivem pedindo novas opções de tratamento.

Efeitos positivos

“Todos os medicamentos citados têm uma eficaz resposta com redução da inflamação e da dor.”
“Todos estão na primeira linha de tratamento e apresentam bons resultados com redução de sintomas.”

Efeitos negativos

“O grande problema é que nem todos os pacientes respondem ao tratamento no mesmo nível por isso acontecem as falhas terapêuticas e surge a necessidade de novas terapias.”

Experiência como profissional de saúde

A maioria dos profissionais destaca que todos os anti-TNFs são bons, apresentam boa resposta articular e cutânea, mas também apresentam maior incidência de infecção respiratória e maior risco de tuberculose. Entretanto, acham que determinada tecnologia pode ser direcionada, a depender do tipo de manifestação que o paciente apresenta. No caso do Cimzia®, deve-se avaliar como uma opção para usar em paciente gestantes, devido aos aspectos da segurança, rapidez de ação e resposta sustentada, abrangendo vários domínios da doença. Ademais, mencionam que o Cimzia® tem um bom custo-benefício.

Quando se busca a eliminação da dor e dos efeitos visíveis dessa doença, espera-se sempre que os medicamentos tenham uma resposta positiva. O grande efeito negativo, quando acontece, é a queda terapêutica. Vale ressaltar que foi descrito que os medicamentos Cosentyx e adalimumabe possuem rápida resposta, no entanto apresentam falha terapêutica. Foi mencionado também que os inibidores de TNF, IL-6, moléculas de coestimulação, Anti- CD-20, entre outros apresentaram boa segurança e eficácia nas indicações propostas.

Destacaram que os medicamentos adalimumabe, golimumabe, infliximabe, etanercepte, possuem uma eficácia rápida e sustentada em termos de artrite, melhora da pele e melhora parcial das entesites e dactilites. E ainda que o etanercepte apresenta pior resposta para a psoríase cutânea e apresenta infecções não graves (trato respiratório e urinário, em sua maioria). Reações alérgicas nos locais e dor no local da aplicação. Também descreveram que o infliximabe apresenta reações infusionais (raras).

Efeitos positivos

“todos tem excelente eficácia para doenças imumomediadas como artrite reumatóide.”
“Todos os anti-TNFs são bons.”

Efeitos negativos

“aumento do risco de infecção.”
“Maior incidência de infecção respiratória em pacientes que usam antiTNF, maior risco de tuberculose.”

“Risco maior de tuberculose para adalimumabe e infliximab; e no infliximab maior reação transfusional.”

“Metotrexato apresenta Intolerância gástrica, alergia.”

Experiência como interessado no tema

Dos 3 respondentes como interessados no tema, 2 deles tiveram experiência com outra tecnologia, sendo um como profissional da saúde e o outro como cuidador ou responsável. Vale destacar que ambos discordaram da recomendação preliminar da Conitec e o único respondente que concorda com a recomendação não teve experiência com outras tecnologias. O profissional da saúde relata que teve experiência com o Cosentyx e adalimumabe e o cuidador ou responsável, destacou que tem relatos de pacientes que usaram o adalimumabe, secuquimumabe e etanercepte”.

Efeitos positivos

“Rápida resposta.”

“Todos os medicamentos citados têm uma eficaz resposta com redução da inflamação e da dor.”

Efeitos negativos

“Falha.”

“A grande queixa de alguns pacientes é querer a cura e sabemos que existe apenas o controle e eles vivem pedindo novas opções de tratamento.”

Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Das 45 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema, 45 foram analisadas, já que não houve campos em branco. No total, 20 concordaram com a recomendação inicial da Conitec, 2 não concordaram e não discordaram e 23 discordaram. Dentre as 20 contribuições concordantes, 19 trouxeram justificativas em que concordam com o uso do medicamento como primeira linha de tratamento e não que concordam com a recomendação preliminar da Conitec.

11.3. Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, o Plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar, sendo consideradas as análises descritas no relatório técnico e ratificada a deliberação inicial.

12. RECOMENDAÇÃO FINAL

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 98ª Reunião Ordinária, no dia 09 de junho de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação do certolizumabe pegol para o tratamento de artrite psoriásica em primeira linha de tratamento biológico (MMCD-b) no SUS. A Conitec entendeu que não houve argumentações suficientes na Consulta Pública que justificasse alteração na recomendação inicial. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 621/2021.

13. DECISÃO

PORTARIA SCTIE-MS Nº 39, DE 6 DE JULHO DE 2021

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o certolizumabe pegol para o tratamento de artrite psoriásica em primeira linha de tratamento biológico (MMCD-b).

REF. 25000.173451/2020-48, 0021497503

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

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o certolizumabe pegol para o tratamento de artrite psoriásica em primeira linha de tratamento biológico (MMCD-b).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Conitec caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

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

HÉLIO ANGOTTI NETO

14. REFERÊNCIAS

1. Brasil., *Conitec - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação nº 338 - Janeiro/2018 - Certolizumabe pegol para o tratamento de artrite psoriásica em pacientes adultos com resposta inadequada a medicamentos modificadores do curso da doença.* 2018.
2. Brasil., *Conitec - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação nº 486. Certolizumabe pegol para o tratamento da artrite psoriásica.* 2019. p. 92.
3. Ocampo D, V. and D. Gladman, *Psoriatic arthritis.* F1000Res, 2019. **8**.
4. Brasil, *Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Artrite Reumatoide e Artrite Idiopática Juvenil.* 2020.
5. Chimenti, M.S., et al., *Potential Role of Cytochrome c and Tryptase in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis: Focus on Resistance to Apoptosis and Oxidative Stress.* Front Immunol, 2018. **9**: p. 2363.
6. Scotti, L., et al., *Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis.* Semin Arthritis Rheum, 2018. **48**(1): p. 28-34.
7. Veale, D.J. and U. Fearon, *The pathogenesis of psoriatic arthritis.* Lancet, 2018. **391**(10136): p. 2273-2284.
8. Helliwell, P.S., et al., *The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project).* Ann Rheum Dis, 2013. **72**(6): p. 986-91.
9. Schoels, M.M., et al., *Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score.* Ann Rheum Dis, 2016. **75**(5): p. 811-8.
10. Coates, L.C. and P.S. Helliwell, *Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data.* Arthritis Care Res (Hoboken), 2010. **62**(7): p. 965-9.
11. Sampaio-Barros, P.D., *Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil.* Am J Med Sci, 2011. **341**(4): p. 287-8.
12. Ranza, R., et al., *Prevalence of psoriatic arthritis in a large cohort of Brazilian patients with psoriasis.* J Rheumatol, 2015. **42**(5): p. 829-34.
13. Coates, L.C. and P.S. Helliwell, *Psoriatic arthritis: state of the art review.* Clin Med (Lond), 2017. **17**(1): p. 65-70.
14. Brasil., *Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Psoriásica.* 2020.
15. Carneiro, S., et al., *Recommendations for the management and treatment of psoriatic arthritis.* Rev Bras Reumatol, 2013. **53**(3): p. 227-41.
16. Taylor, W., et al., *Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study.* Arthritis Rheum, 2006. **54**(8): p. 2665-73.
17. Tillett, W., et al., *The CLASSification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria--a retrospective feasibility, sensitivity, and specificity study.* J Rheumatol, 2012. **39**(1): p. 154-6.
18. Mease, P.J., *Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI).* Arthritis Care Res (Hoboken), 2011. **63 Suppl 11**: p. S64-85.
19. Gladman, D.D., et al., *Outcome measures in psoriatic arthritis.* J Rheumatol, 2007. **34**(5): p. 1159-66.
20. Healy, P.J. and P.S. Helliwell, *Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis.* Arthritis Rheum, 2008. **59**(5): p. 686-91.
21. Gladman, D., et al., *Long-Term Maintenance of Improvements in Multiple Facets of Psoriatic Arthritis With Certolizumab Pegol: 96-Week Patient-Reported Outcome Results Of The Rapid-Psa Study.* Value Health, 2014. **17**(7): p. A386.
22. Gossec, L., et al., *European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update.* Ann Rheum Dis, 2016. **75**(3): p. 499-510.
23. Veronese, F.M. and A. Mero, *The impact of PEGylation on biological therapies.* BioDrugs, 2008. **22**(5): p. 315-29.

24. Rothe, A. and A. Rubbert, *Recombinant proteins in rheumatology - recent advances*. N Biotechnol, 2011. **28**(5): p. 502-10.
25. Boyer, J.F., et al., *Anti-TNF certolizumab pegol induces antioxidant response in human monocytes via reverse signaling*. Arthritis Res Ther, 2016. **18**: p. 56.
26. Brasil., ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Bula do certolizumabe pegol (CIMZIA) [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)*. 2017.
27. Brasil., Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Ancilosante*. 2018.
28. Saúde, B.M.d.S.S.d.A.à. and T.e.I.E.E.S. Secretaria de Ciência, *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn*. 2017.
29. Biopharma, U., *Certolizumabe Pegol para Artrite Psoriaca - Dossiê de Avaliação de Tecnologia em Saúde Preparado para o Ministério da Saúde – CONITEC 2020*.
30. Mease, P.J., et al., *Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA)*. Ann Rheum Dis, 2014. **73**(1): p. 48-55.
31. Mease, P., et al., *Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumour necrosis factor exposure*. RMD Open, 2015. **1**(1): p. e000119.
32. van der Heijde, D., et al., *4-year results from the RAPID-PsA phase 3 randomised placebo-controlled trial of certolizumab pegol in psoriatic arthritis*. RMD Open, 2018. **4**(1): p. e000582.
33. Corbett, M., et al., *Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis following inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess, 2017. **21**(56): p. 1-326.
34. Lu, C., et al., *Comparative efficacy and safety of targeted DMARDs for active psoriatic arthritis during induction therapy: A systematic review and network meta-analysis*. Semin Arthritis Rheum, 2019. **49**(3): p. 381-388.
35. Qiu, M., et al., *Fourteen small molecule and biological agents for psoriatic arthritis: A network meta-analysis of randomized controlled trials*. Medicine (Baltimore), 2020. **99**(31): p. e21447.
36. Oelke, K.R., et al., *Persistence and adherence of biologics in US patients with psoriatic arthritis: analyses from a claims database*. J Comp Eff Res, 2019. **8**(8): p. 607-621.
37. Tymms, K., et al., *Treatment patterns among patients with rheumatic disease (rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis (PsA) and undifferentiated arthritis (UnA)) treated with subcutaneous TNF inhibitors*. Clin Rheumatol, 2018. **37**(6): p. 1617-1623.
38. 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 Opin Drug Saf, 2016. **15**(sup1): p. 11-34.
39. Dommasch, E.D., et al., *The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J Am Acad Dermatol, 2011. **64**(6): p. 1035-50.
40. McInnes, I.B., et al., *Secukinumab for psoriatic arthritis: comparative effectiveness versus licensed biologics/apremilast: a network meta-analysis*. J Comp Eff Res, 2018. **7**(11): p. 1107-1123.
41. Li, X., et al., *Comparative risk of serious infections among real-world users of biologics for psoriasis or psoriatic arthritis*. Ann Rheum Dis, 2020. **79**(2): p. 285-291.
42. Curtis, J.R., et al., *Long-term safety of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease: a pooled analysis of 11 317 patients across clinical trials*. RMD Open, 2019. **5**(1): p. e000942.
43. Carubbi, F., et al., *Safety and efficacy of certolizumab pegol in a real-life cohort of patients with psoriasis and psoriatic arthritis*. J Dermatolog Treat, 2020. **31**(7): p. 692-697.
44. Iannone, F., et al., *Effectiveness of Certolizumab-Pegol in Rheumatoid Arthritis, Spondyloarthritis, and Psoriatic Arthritis Based on the BIOPURE Registry: Can Early Response Predict Late Outcomes?* Clin Drug Investig, 2019. **39**(6): p. 565-575.
45. Wu, D., et al., *Effect of biologics on radiographic progression of peripheral joint in patients with psoriatic arthritis: meta-analysis*. Rheumatology (Oxford), 2020. **59**(11): p. 3172-3180.

46. Dattola, A., et al., *Certolizumab for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: a real-world multicentre Italian study*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020. **34**(12): p. 2839-2845.
47. McGuinness, L.A. and J.P.T. Higgins, *Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments*. Res Synth Methods, 2021. **12**(1): p. 55-61.
48. Brasil, *Diretrizes metodológicas: Diretriz de avaliação econômica de tecnologias em saúde.*, S.-D. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos/ Departamento de Ciência e Tecnologia, Editor. 2014, Ministério da Saúde: Brasília. p. 131.
49. National Institute for Health and Care, E., *Certolizumabe pegol e secucinumabe para o tratamento de artrite psoriática ativa após resposta inadequada a DMARDs Orientação para avaliação. Revisão da decisão - julho de 2020 Decisão de mover a orientação existente para a lista estática de tecnologia*. 2020. p. 1-1.
50. National Institute for Health and Care, E., *Review proposal of TA433 ; Apremilast for treating active psoriatic arthritis (rapid review TA372), TA445 ; Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis following inadequate response to disease modifying anti-rheumatic drug*. 2021(February 2017): p. 1-13.
51. Consortium, O.S.M., *Decision explained Medicine : certolizumab pegol (brand name : Cimzia[®]) for plaque psoriasis*. p. 2-2.
52. Consortium, T.S.M., *certolizumab pegol, 200mg/mL, solution for injection in pre-filled syringe (Cimzia[®]) SMC No. (973/14)*. 2014. p. 1-11.
53. Canadá. Canadian Agency for Drugs and Technologies in, H., *CADTH Common Drug Review. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final): Patisiran (Onpattro - Alnylam Netherlands BV)*. 2019(June): p. 8-15.

15. ANEXOS

Anexo I - Estratégias de busca específicas elaboradas para pesquisa em cada base de dados selecionadas:

Medline (via Pubmed) 22/01/2021		
#1 Paciente	(arthritis, psoriatic[MeSH Terms]) OR (Arthritic Psoriasis) OR (Psoriatic Arthritis) OR (Psoriasis Arthropathica) OR (Psoriatic Arthropathy) OR (Arthropathies, Psoriatic) OR (Arthropathy, Psoriatic) OR (Psoriatic Arthropathies) OR (Psoriasis, Arthritic)	11.403
#2 Intervenção	(Certolizumab Pegol[MeSH Terms]) OR (Certolizumab Pegol) OR (Cimzia) OR (CDP870) OR (CDP 870) OR (Certolizumab)	1.372
	#1 AND #2 (arthritis, psoriatic[MeSH Terms]) OR (Arthritic Psoriasis) OR (Psoriatic Arthritis) OR (Psoriasis Arthropathica) OR (Psoriatic Arthropathy) OR (Arthropathies, Psoriatic) OR (Arthropathy, Psoriatic) OR (Psoriatic Arthropathies) OR (Psoriasis, Arthritic)	202

Cochrane Central 22/01/2021		
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees	448
#2	(Arthritic Psoriasis) OR (Psoriatic Arthritis) OR (Psoriasis Arthropathica) OR (Psoriatic Arthropathy) OR (Arthropathies, Psoriatic) OR (Arthropathy, Psoriatic) OR (Psoriatic Arthropathies) OR (Psoriasis, Arthritic)	2259
#3	#1 OR #2	2259
#4	MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees	174

#5	(Certolizumab Pegol) OR (Cimzia) OR (CDP870) OR (CDP 870) OR (Certolizumab)	721
#6	#4 OR #5	721
#7	#3 AND #6	117
	Cochrane reviews	15
	Trials	96

EMBASE 29/01/2021		
#1 Paciente	'psoriatic arthritis'/exp OR 'arthritis psoriatica' OR 'arthritis, psoriasis' OR 'arthritis, psoriatic' OR 'arthropathic psoriasis' OR 'arthropathy, psoriatic' OR 'psoriasis arthropathica' OR 'psoriasis pustulosa arthropathica' OR 'psoriasis, arthritis' OR 'psoriatic arthritis'	26.554
#2 Intervenção	'certolizumab pegol'/exp OR 'cdp 870' OR 'cdp870' OR 'cimzia' OR 'certolizumab pegol'	7.095
#3 RS	'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti	2.688.548
#4 RS	'meta analysis'/de OR 'systematic review'/de	379.316
#5	#3 OR #4	2.903.040
#6	#1 AND #2 AND #5 (('psoriatic arthritis'/exp OR 'arthritis psoriatica' OR 'arthritis, psoriasis' OR 'arthritis, psoriatic' OR 'arthropathic psoriasis' OR 'arthropathy, psoriatic' OR 'psoriasis arthropathica' OR 'psoriasis pustulosa arthropathica' OR 'psoriasis, arthritis' OR 'psoriatic arthritis')) AND ('certolizumab pegol'/exp OR 'cdp 870' OR 'cdp870' OR 'cimzia' OR 'certolizumab pegol') AND ('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR	487

	<p>crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti OR 'meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)</p>	
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

