

## ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

RESUMO EXECUTIVO	
<b>Ciclo</b>	2019/2020
<b>Nº UAT</b>	401
<b>Fonte</b>	CONITEC
<b>Tecnologia em Saúde</b>	Certolizumabe Pegol
<b>Indicação de uso</b>	Espondiloartrite Axial
<b>Tipo de Tecnologia em Saúde</b>	Medicamento
<b>Tipo de PAR</b>	Alteração de DUT de tecnologia em saúde já existente no Rol

Legenda:

UAT – Unidade de Análise Técnica

PAR – Proposta de Atualização do Rol

### RECOMENDAÇÃO CONITEC

Nº, título e URL do Relatório de Recomendação: Relatório nº 317/2017. **Certolizumabe Pegol para o tratamento de Espondiloartrite Axial**

[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio\\_CertolizumabePegol\\_EspondiloartriteAxial\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_CertolizumabePegol_EspondiloartriteAxial_final.pdf)

Nº, data de publicação e URL da Portaria: PORTARIA Nº 54, DE 19 DE DEZEMBRO DE 2017

[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2017/PortariasSCTIE-54-60a62\\_2017.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2017/PortariasSCTIE-54-60a62_2017.pdf)

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

### CONTEXTO

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

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

As duas formas de espondiloartrite axial estão associadas ao mesmo grau de incapacidade e ao mesmo impacto negativo na qualidade de vida do paciente, sendo a espondilite anquilosante o subtipo principal (mais frequente) das EpA (DOUGADOS & 6 BAETEN, 2011). Em alguns casos, a EAax-nr pode evoluir para AS ao longo do tempo e estima-se que até 45% dos pacientes progridem para AS em nove anos. Nos

países da América Latina, a prevalência varia de 0,03% a 0,19%, no entanto esta estimativa não pode ser aplicada à população brasileira.

**Análise das Evidências:** A eficácia e segurança do certolizumabe pegol estão embasadas em apenas um ECR (RAPID-axSpA) que apresentou boa qualidade metodológica. Até o momento, não há estudos que comparam diretamente os medicamentos anti-TNF-alfa entre si, ou seja, todos utilizam o placebo como comparador, o que reduz a qualidade da evidência. Assim, apenas revisões sistemáticas com comparações indiretas foram encontradas e utilizadas como evidência. Esse tipo de comparação apresenta algumas limitações, mas na ausência de meta-análise direta, podem ser utilizadas como alternativa analítica. Os estudos de comparação indireta, com boa qualidade metodológica, mostraram que o certolizumabe pegol apresentou eficácia clínica semelhante aos anti-TNF-alfa disponíveis no SUS (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe), no tratamento de pacientes com espondilite anquilosante.

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

## TECNOLOGIA EM SAÚDE

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

**Posologia e Forma de Administração:** administrado por via subcutânea. A dose de indução recomendada de Cimzia® (certolizumabe pegol) para pacientes adultos é de 400 mg (administrada como duas injeções de 200 mg cada por via subcutânea) inicialmente (semana 0) e nas semanas 2 e 4. Após a dose de indução, a dose de manutenção recomendada para pacientes adultos com espondiloartrite axial é de 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas.

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

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

## SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

Não se aplica

## CAPACIDADE INSTALADA

Capacidade Instalada já existente. Trata-se de medicamento imunobiológico já contemplado no procedimento Terapia Imunobiológica endovenosa ou subcutânea, DUT 65.

## ANÁLISE TÉCNICA

Inicialmente, vale esclarecer que o caso em tela não se trata de uma incorporação de tecnologia. Verificou-se ao longo da análise, que o medicamento Certolizumabe Pegol possui cobertura na saúde suplementar, por meio do procedimento “65. TERAPIA IMUNOBIOLOGICA ENDOVENOSA OU SUBCUTÂNEA (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)”, item 1, alínea d, “Espondilite anquilosante”. Contudo, ocorreu uma alteração de terminologia da condição de saúde “Espondilite anquilosante”, conforme será explanado a seguir.

A espondiloartrite axial (SpA) é a principal forma de artrite inflamatória crônica que afeta o esqueleto axial e seus critérios de classificação são:

- Critério obrigatório: lombalgia inflamatória por, no mínimo, 3 meses e idade de início da doença até 45 anos
- Critérios possíveis:
  - ✓ o Sacroiliíte em exames de imagem A e, pelo menos uma característica de espondiloartrite B OU
  - ✓ o HLA-B27 e duas ou mais características de espondiloartrite B.

A - Radiografia simples (com sacroiliíte bilateral grau 2-4 ou unilateral grau 3 ou 4) ou ressonância magnética de articulações sacroilíacas (com edema de medula óssea). Graus de sacroiliíte à radiografia simples de articulações sacroilíacas: 0, normal; 1, alterações suspeitas; 2, alterações mínimas (áreas localizadas e pequenas com erosão ou esclerose, sem alterações na largura da linha articular); 3, alterações inequívocas (sacroiliíte moderada ou avançada, com erosões, esclerose, alargamento, estreitamento ou anquilose parcial); 4, anquilose total.

B - Características de espondiloartrite: lombalgia inflamatória, artrite, entesite, uveíte, dactilite, psoríase, doença de Crohn ou retocolite ulcerativa, boa resposta a anti-inflamatórios não esteroidais (em 24-48 horas de máxima dose tolerada), história familiar de espondiloartrite, HLA-B27, proteína C reativa elevada.

A partir de 2009, foram estabelecidas duas formas de espondiloartrite axial [Rudwaleit 2009; Ward 2016]:

- Espondilite anquilosante (EA): caracterizada por lesão anatômica óssea, detectável com radiografia convencional, com anquilose e lesão avançada em articulações sacroilíacas.
- Espondiloartrite axial não radiográfica: caracterizada por inflamação articular detectada apenas pela ressonância magnética (RM), não havendo sinais de anquilose ou dano avançado em articulações sacroilíacas.

Anteriormente a esta classificação, não havia a definição da forma não radiográfica, o que propiciava sub-diagnósticos ou atraso no diagnóstico, e conseqüente demora no início do tratamento, aumentando a probabilidade de deformidades e de evolução para formas incapacitantes. Nesta época, a definição existente era a de espondilite anquilosante, considerada um sinônimo de espondiloartrite axial.

A classificação atual foi fundamental para identificar características clínicas da doença que se associavam a melhor ou pior resposta aos novos tratamentos estudados. Com fins de adequação à atual terminologia, também se observou alteração nas indicações das bulas de alguns medicamentos biológicos, que inicialmente eram indicados apenas para espondilite anquilosante (na antiga definição) e passaram a ter indicação também para espondiloartrite axial não radiográfica.

Assim sendo, faz-se necessária a seguinte alteração no Rol de Procedimentos: Na diretriz de utilização “65. TERAPIA IMUNOBIOLOGICA ENDOVENOSA OU SUBCUTÂNEA (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)”, item 1, alínea d, altera-se a terminologia da condição de saúde de “Espondilite anquilosante” para “Espondiloartrite axial ativa/Espondilite anquilosante”.

Estas doenças podem ser classificadas, de acordo com a CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10) da seguinte forma:

M45 Espondilite ancilosante

M46.8 Outras espondilopatias inflamatórias especificadas

Rudwaleit M, van der Heidje D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of the Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777–83.

Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res* 2016;68:151–66.

Adicionalmente, a alteração da DUT “**65. TERAPIA IMUNOBiolÓGICA ENDOVENOSA OU SUBCUTÂNEA (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)**”, item “d”, fez-se necessária com o intuito de atualização e alinhamento com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Ancilosante do Ministério da Saúde (PORTARIA CONJUNTA Nº 25, DE 22 DE OUTUBRO DE 2018; disponível em [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\\_EspondiliteAncilosante.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_EspondiliteAncilosante.pdf); acesso em 28/08/2020), conforme texto a seguir:

#### **65. TERAPIA IMUNOBiolÓGICA ENDOVENOSA OU SUBCUTÂNEA (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)**

1. Cobertura obrigatória quando preenchidos os seguintes critérios:

d. Espondiloartrite axial ativa/Espondilite anquilosante:

Pacientes com índice de atividade da doença igual ou maior do que 4 pelo BASDAI (Índice Bath de Atividade da Doença para Espondilite Anquilosante) ou igual ou maior do que 2,1 pelo ASDAS (Score de Atividade da Doença para Espondilite Anquilosante) ou igual ou maior do que 4 pela Escala Virtual Analógica (EVA) de dor, refratários ao tratamento convencional por um período mínimo de três meses com doses plenas de pelo menos dois antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) e, nos pacientes com doença predominantemente periférica com ausência de resposta à sulfasalazina ou ao metotrexato, por período de 6 meses.

#### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O caso em tela não se trata de uma incorporação de tecnologia. Verificou-se ao longo da análise, que o medicamento tem cobertura na saúde suplementar, por meio do procedimento “65. TERAPIA IMUNOBiolÓGICA ENDOVENOSA OU SUBCUTÂNEA (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)”, item 1, alínea d, “Espondilite anquilosante”, tratando-se apenas de uma alteração de terminologia da condição de saúde.

Recomenda-se alteração da terminologia da condição de saúde no Rol de Procedimentos da seguinte forma: na diretriz de utilização “65. TERAPIA IMUNOBiolÓGICA ENDOVENOSA OU SUBCUTÂNEA (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)”, item 1, alínea d, altera-se a terminologia “Espondilite anquilosante” para “Espondiloartrite axial ativa/Espondilite anquilosante”.

Adicionalmente, a alteração da DUT “**65. TERAPIA IMUNOBiolÓGICA ENDOVENOSA OU SUBCUTÂNEA (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)**”, item “d”, fez-se necessária com o intuito de atualização e alinhamento com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Ancilosante do Ministério da Saúde (PORTARIA CONJUNTA Nº 25, DE 22 DE OUTUBRO DE 2018; disponível em [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\\_EspondiliteAncilosante.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_EspondiliteAncilosante.pdf); acesso em 28/08/2020).

#### **NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL**

##### **RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP**

Recomenda-se alteração da terminologia da condição de saúde no Rol de Procedimentos da seguinte forma: na diretriz de utilização “65. TERAPIA IMUNOBiolÓGICA ENDOVENOSA OU SUBCUTÂNEA (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)”, item 1, alínea d, altera-se a terminologia “**Espondilite anquilosante**” para “**Espondiloartrite axial ativa/Espondilite anquilosante**”.

Adicionalmente, recomenda-se a alteração da DUT “**65. TERAPIA IMUNOBiolÓGICA ENDOVENOSA OU SUBCUTÂNEA (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)**”, item “d” para:

**65. TERAPIA IMUNOBiolÓGICA ENDOVENOSA OU SUBCUTÂNEA (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)**

1. Cobertura obrigatória quando preenchidos os seguintes critérios:

d. Espondiloartrite axial ativa/Espondilite anquilosante:

Pacientes com índice de atividade da doença igual ou maior do que 4 pelo BASDAI (Índice Bath de Atividade da Doença para Espondilite Anquilosante) ou igual ou maior do que 2,1 pelo ASDAS (Escore de Atividade da Doença para Espondilite Anquilosante) ou igual ou maior do que 4 pela Escala Virtual Analógica (EVA) de dor, refratários ao tratamento convencional por um período mínimo de três meses com doses plenas de pelo menos dois antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) e, nos pacientes com doença predominantemente periférica com ausência de resposta à sulfasalazina ou ao metotrexato, por período de 6 meses.

**DUT VIGENTE – RN 428/2017**

**65. TERAPIA IMUNOBiolÓGICA ENDOVENOSA OU SUBCUTÂNEA (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)**

1. Cobertura obrigatória quando preenchidos os seguintes critérios:

d. Espondilite Anquilosante: pacientes com índice de atividade da doença igual ou maior do que 4 pelo BASDAI (Índice Bath de Atividade da Doença para Espondilite Anquilosante) ou igual ou maior do que 4,5 pelo ASDAS (Escore de Atividade da Doença para Espondilite Anquilosante), refratários ao tratamento convencional por um período mínimo de três meses com doses plenas de pelo menos dois antiinflamatórios não hormonais (AINHs) e, nos pacientes com doença predominantemente periférica com ausência de resposta à sulfasalazina ou ao metotrexato, por período adicional de 3 meses.

**DOCUMENTOS VINCULADOS**

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. PORTARIA CONJUNTA Nº 25, DE 22 DE OUTUBRO DE 2018: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Anquilosante. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\\_EspondiliteAncilosante.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_EspondiliteAncilosante.pdf). Acesso em 27/08/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação nº 317/2017 – CONITEC: Certolizumabe Pegol para o tratamento de Espondiloartrite Axial. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio\\_CertolizumabePegol\\_EspondiloartriteAxial\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_CertolizumabePegol_EspondiloartriteAxial_final.pdf). Acesso em 27/08/2020.

