



**DOCUMENTO 4**  
**DOCUMENTO PRINCIPAL**

ABRIL/ 2019

112

Certolizumabe Pegol para Artrite  
Psoriásica

Dossiê de Avaliação de Tecnologia em Saúde  
Preparado para o Ministério da Saúde – CONITEC

Abril de 2019



## 1. Sumário

Dicionário de Siglas.....	5
1. A Artrite Psoriásica .....	7
1.1. Epidemiologia .....	7
1.2. Manifestações clínicas.....	8
1.3. Diagnóstico .....	8
1.4. Tratamento .....	10
1.5. Objetivos do tratamento .....	10
2. A tecnologia: certolizumabe pegol.....	11
2.1. Estrutura e mecanismo de ação .....	11
2.2. Aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.....	14
3. Perguntas clínicas norteadoras .....	15
Pergunta clínica #1:.....	15
Pergunta clínica #2:.....	15
Pergunta clínica #3:.....	15
4. Evidências Científicas.....	19
4.1. Revisão sistemática para comparação entre certolizumabe pegol e secuquinumabe .....	19
4.1.1. Objetivo .....	19
4.1.2. Metodologia .....	19
4.1.2.1. Definições gerais .....	19
4.1.2.2. Fontes de dados .....	20
4.1.2.3. Estratégias de busca.....	20
4.1.2.4. Seleção e avaliação dos estudos .....	22
4.1.2.5. Análise dos dados.....	23



4.1.2.6.	Avaliação da qualidade metodológica .....	24
4.1.3.	Resultados .....	24
4.1.3.1.	Seleção dos estudos .....	24
4.1.3.2.	Descrição dos estudos para Certolizumabe Pegol .....	25
4.1.3.3.	Descrição dos estudos para Secuquinumabe .....	40
4.1.3.4.	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão sistemática .....	47
4.1.3.5.	Análise de comparação indireta entre certolizumabe pegol e secuquinumabe 300 mg .....	48
4.2.	Metanálises de comparações indiretas para comparação entre certolizumabe pegol e outros anti-TNF disponíveis no SUS.....	53
4.2.1.	Ungprasert e col. (2016).....	53
4.2.2.	Avaliação de tecnologia em saúde do NICE – Corbett e col. (2017) .....	58
4.2.3.	Características dos estudos incluídos nas metanálises de comparações indiretas prévias para outros anti-TNF .....	65
4.3.	Evidências complementares.....	68
4.3.1.	Certolizumabe Pegol em doença de Crohn.....	68
4.3.2.	Certolizumabe Pegol em mulheres gestantes e lactantes .....	70
4.3.3.	Artrite Psoriásica e risco cardiovascular – efeito de anti-TNF .....	73
4.4.	Discussão dos achados da revisão sistemática.....	76
5.	Análise de Custo-Minimização .....	79
6.	Análise de impacto orçamentário .....	83
6.1.	Objetivos.....	83
6.2.	Premissas e estimativas de parâmetros.....	83
6.3.	Resultados .....	90

7. Incorporação de CZP em outros países .....	96
7.1. National Institute for Clinical Excellence and Health (NICE/Reino Unido)	96
7.2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH/Canadá)	96
7.3. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/Austrália).....	97
7.4. Scottish Medicines Consortium (SMC/Escócia).....	97
8. Discussão e considerações finais.....	99
Bibliografia.....	102
Apêndice.....	110

## Dicionário de Siglas

ACR20/50/70: Escores do *American College of Rheumatology*, onde os números representam o percentual de melhora na atividade da doença

ADA: Adalimumabe

AINES: anti-inflamatórios não esteroides

Anti-TNF: medicamentos antagonistas do fator de necrose tumoral alfa

AP: Artrite psoriásica

APR: Apremilaste

BSA: *Body surface area* – área de superfície corporal

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

CRP: *C-reactive protein* – Proteína C-reativa

CZP: Certolizumabe pegol

DAS28-CRP: *Disease Activity Score* modificado, que utiliza o nível de proteína C reativa.

DII: Doenças intestinais inflamatórias

DM: Diferença entre médias ECR: Ensaio clínico randomizado

ETA: Etanercepte

EULAR: *European League Against Rheumatism*

GOL: Golimumabe

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index

HR: *hazard ratio*

IC95%: Intervalo de confiança de 95%

IFX: Infliximabe

IMT-C: *carotid intima-media thickness* (espessura medio-intimal de carótida)



ITT: *intention to treat* - intenção de tratar

LDI: *Leed Dactylitis Index*

LEI: *Leed Enthesitis Index*

MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

PASI75: redução de 75% no *Psoriasis Area and Severity Index*

PCR: Proteína C-reativa

PsARC: *Psoriatic Arthritis Response Criteria*

RR: Risco relativo

SEC: Secuquinumabe

SF-36 PCS: *Short Form-36 Physical Component Summary*

SF-36: Questionário *short form-36*

SUS: Sistema Único de Saúde

TNF- $\alpha$ : Fator de necrose tumoral-alfa

UST: Ustequinumabe

## 1. A Artrite Psoriásica

### 1.1. Epidemiologia

A artrite psoriásica (AP) é uma moléstia inflamatória que acomete de 6% a 42% da população com psoríase<sup>1</sup>, a qual é uma doença comum, causada pela aceleração no processo de crescimento das células, acometendo unhas e pele<sup>2</sup>. A forma mais comum de psoríase leva a lesões vermelhas na pele, chamadas de placas, por isso, dá-se o nome de psoríase em placa<sup>3</sup>. A artrite psoriásica faz parte do grupo de doenças chamadas espondiloartrites periféricas<sup>4</sup>.

Dados de estudos epidemiológicos mostram que a prevalência da doença na população em geral varia de 0,05% a 0,42%<sup>5-7</sup>. Dados de incidência são menos comuns na literatura; os estudos costumam apontar para taxas variando entre 3,6 e 7,2 novos casos por 100.000 pessoas por ano.<sup>8-11</sup>

Segundo o *US Rochester Epidemiology Project*, a idade média de diagnóstico da doença é de 40,7 anos<sup>12</sup>, e a maior incidência ocorre entre 50 e 59 anos de idade em mulheres e 30 a 39 em homens<sup>13</sup>. Outro estudo, realizado na Finlândia, em 1995, encontrou resultados diferentes: maior prevalência entre 65 e 74 anos, tanto em homens quanto em mulheres<sup>14</sup>. A incidência da doença aparenta variar de 3 a 8 casos a cada 100.000 habitantes por ano<sup>7,12-15</sup>, no entanto, os valores podem variar muito dependendo da localidade, devido a fatores genéticos, ambientais e diferentes metodologias para os estudos. Não existe consenso entre a existência de diferenças de incidência da doença entre homens e mulheres.

Diferentes fatores de riscos foram relatados como sendo relacionados com uma maior incidência da doença, dentre eles estão: vacinação contra rubéola<sup>16</sup>, ulceração bucal recorrente, traumas, uso de corticosteroides<sup>17</sup> e infecções<sup>18</sup>.

Diversos *loci* gênicos foram correlacionados a um aumentado risco de desenvolvimento da AP, como por exemplo o alelo HLA-B27, presente em até 19% da população europeia, mas em até 50% da população europeia com AP<sup>19</sup>.



## **1.2. Manifestações clínicas**

A artrite psoriásica faz parte do grupo de doenças inflamatórias chamadas espondiloartrites, que podem ser classificadas como axiais ou periféricas, sendo este o grupo ao qual a AP pertence. No entanto, sintomas axiais e periféricos podem coexistir em 20% a 40% dos casos<sup>4</sup>.

Os sintomas da doença variam para cada paciente, o que torna o curso da doença imprevisível. Alterações estruturais nas articulações ocorrem em 47% dos pacientes com AP<sup>20</sup>. Além disto, 22% dos pacientes desenvolvem erosões em um até ano<sup>21</sup>. Cerca de metade dos pacientes que apresentam oligoartrite evoluem para um quadro de poliartrite em até cinco anos<sup>22</sup>.

Os pacientes com AP apresentam, com frequência, altos níveis de prejuízo na capacidade funcional<sup>23-26</sup>. No início da doença, ocorre redução da capacidade física do paciente, comparada à da população em geral<sup>24</sup>. Rigidez matinal, com duração média de cerca de 40 minutos, foi relatada em estudos realizados<sup>27-29</sup>. Algo que se nota é que os resultados de avaliação de qualidade de vida por meio de HAQs (*Health Assessment Questionnaires*) são moderadamente correlacionados à gravidade da psoríase<sup>30,31</sup>, e que o componente reumático da doença é o de maior impacto na qualidade de vida dos pacientes<sup>31,32</sup>. Algo que também chama a atenção é que, em comparação à população em geral, os pacientes com artrite psoriásica sofrem com maiores níveis de dor<sup>24</sup>. De acordo com um estudo realizado no Canadá, cerca de metade dos pacientes com AP apresenta fadiga ao menos moderada, e cerca de um quarto deles apresenta fadiga severa<sup>28,33</sup>. Além dos diversos efeitos físicos, também há relatos de maior incidência de problemas psicossociais, mesmo em comparação com pacientes com outras doenças inflamatórias reumáticas, como a artrite reumatoide e a espondilite anquilosante, possivelmente devida às lesões aparentes na pele<sup>34</sup>.

## **1.3. Diagnóstico**

Clinicamente, a AP é caracterizada por acometimentos cutâneo e ungueal (psoríase), do esqueleto axial (espondilite ou sacroileíte), de articulações periféricas, e

por entesites e dactilites. Estas manifestações não ocorrem, necessariamente, simultaneamente. No entanto, é necessário reconhecê-las para melhor estimar sua influência no quadro clínico individual e avaliar a resposta ao tratamento<sup>35</sup>.

Não existem exames específicos para o diagnóstico de AP. Provas de atividade inflamatória, como velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR), estão elevadas em 50% dos casos. Anemia de doença crônica, hipergamaglobulinemia policlonal e hipoalbuminemia são observadas com menor frequência. Hiperuricemia pode ser encontrada em 20% dos casos. A análise do líquido sinovial por meio de citologias total e diferencial, bacterioscopia, bacteriologia e pesquisa de cristais pode ser útil para pacientes com monoartrite a fim de excluir possíveis diagnósticos diferenciais, entre eles as artropatia microcristalina e artrite séptica<sup>35</sup>.

Diversas alterações radiográficas típicas têm sido identificadas na AP periférica e na AP axial, incluindo a predileção pelas articulações interfalangianas, envolvimento assimétrico de mãos e pés, erosão marginal com proliferação óssea adjacente, ausência de osteopenia justa-articular, acrosteólise e artrite mutilante, periostite periarticular, deformidade tipo “lápiz na taça”, calcificação paravertebral, sacroileíte assimétrica e acometimento da coluna cervical com relativa preservação da região toracolombar. Nos últimos anos, outras técnicas de imagem como a ultrassonografia e a ressonância magnética trouxeram grande contribuição ao estudo da AP, permitindo a detecção de uma ampla gama de anomalias características da AP, entre elas as entesites, dactilites, sinovites e alterações precoces do esqueleto axial<sup>35,36</sup>.

Recentemente, o CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis Study Group*), reconhecido grupo de estudo que envolve diversos países e inúmeros centros de pesquisa, propôs critérios de classificação para a AP de fácil aplicação clínica<sup>37</sup>. Em estudo comparativo com outros critérios, demonstrou especificidade de 98,7% e sensibilidade de 91,4%<sup>37,38</sup>.

Para o diagnóstico de doença inflamatória articular, devem ser consideradas as seguintes manifestações: artrite periférica, artrite axial e entesite. Há diversas ferramentas para a avaliação da atividade de pacientes com AP, tais como: o *Disease Activity Score (DAS)*, o *European League Against Rheumatism (EULAR)*, o *American*

*College of Rheumatology (ACR) Response Criteria, o Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), o Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), o Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), o Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI), além de instrumentos tradicionalmente utilizados para a avaliação de espondiloartrites, tais como o índices BASDAI (Bath Ankylosing Disease Activity Index) e MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score).*

#### **1.4. Tratamento**

Devido ao maior risco de eventos cardiovasculares<sup>39</sup>, recomenda-se tratamento não medicamentoso a fim de se controlar os fatores de risco cardiovascular tradicionais, como abandono do tabagismo e exercícios físicos. O tratamento medicamentoso consiste em anti-inflamatórios tanto não esteroides (AINES) quanto corticosteroides, drogas modificadoras do curso da doença (MMCD) sintéticas e biológicas.

Atualmente, os MMCDs biológicos aprovados para AP pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária e disponíveis no SUS são os inibidores de TNF etanercepte (ETA), adalimumabe (ADA), golimumabe (GOL) e infliximabe (IFX), além do inibidor de interleucina secuquinumabe (SEC).

#### **1.5. Objetivos do tratamento**

Dada a natureza multifacetada da AP, a principal meta do tratamento da doença é a maximização da qualidade de vida do indivíduo, que é atingida por meio do controle dos diversos sintomas envolvidos com a moléstia. Para garantir que este objetivo seja alcançado, é necessário monitoramento constante do paciente.

## 2. A tecnologia: certolizumabe pegol

### 2.1. Estrutura e mecanismo de ação

As citocinas são membros de um grupo de proteínas que têm um papel importante na regulação do sistema imune. O fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) é uma citocina bem estudada, multifuncional, pró-inflamatória, que afeta uma grande variedade de funções biológicas, incluindo a produção de citocinas e quimiocinas, a regulação positiva de moléculas de adesão, a produção de metaloproteinases de matriz, angiogênese e produção de proteínas de fase aguda. O TNF- $\alpha$  também contribui para a anemia, leucocitose e trombocitose. Uma grande expressividade dele pode conduzir à inflamação que danifica cartilagens, ossos e a mucosa intestinal. Por outro lado, foi observada que a inibição de TNF- $\alpha$ , em muitas situações, leva a melhora clínica significativa e redução dos danos<sup>40</sup>.

A desregulação e a produção excessiva de TNF- $\alpha$  tem acontecido em uma variedade de doenças autoimunes, tais como esclerose múltipla, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico. É pensado que a susceptibilidade para muitas destas doenças tem algum grau de base genética<sup>41</sup>.

Um número considerável de evidências sugere que a atividade excessiva de TNF- $\alpha$  está envolvida na patogênese da doença inflamatória intestinal (DII). Por exemplo, o TNF- $\alpha$  é expresso em níveis elevados em áreas afetadas da parede intestinal na doença de Crohn e a grande concentração deste, na doença de Crohn, está relacionado com a gravidade clínica da doença. Além disso, ensaios clínicos randomizados de imunobiológicos com ação antagonista do TNF- $\alpha$  (anti-TNF) têm demonstrado benefício clínico em pacientes com doença de Crohn ativa.

No entanto, em outras circunstâncias, quando o TNF está ausente ou a sua atividade é bloqueada, processos fisiológicos e imunológicos podem ser negativamente afetados: desde o aumento da susceptibilidade à infecção bacteriana intracelular até uma perda da micro arquitetura do tecido linfóide normal<sup>41</sup>. Em um exemplo específico, o TNF tem sido observado como sendo essencial para gerar e manter imunidade protetora sustentada à infecção micobacteriana.

O certolizumabe pegol (CZP) é composto de um fragmento Fab' humanizado de um anticorpo monoclonal anti-TNF unido quimicamente com 2 moléculas de polietilenoglicol - PEG. O termo peguilação descreve a modificação de moléculas biológicas através de conjugação covalente com polietilenoglicol (PEG), um polímero não-tóxico e não-imunogênico, sendo utilizado como uma estratégia para superar desvantagens associadas com alguns produtos biofarmacêuticos. Peguilação altera as propriedades físicas e químicas da molécula, tais como a sua estrutura, ligação eletrostática e a hidrofiliabilidade, resultando em uma melhora no comportamento farmacocinético do medicamento. Outra característica da droga é o acúmulo preferencial no tecido inflamado em relação ao tecido não inflamado, um comportamento provavelmente relacionado com a permeabilidade aumentada que não foi observada com o fragmento não-peguilado<sup>42</sup>.

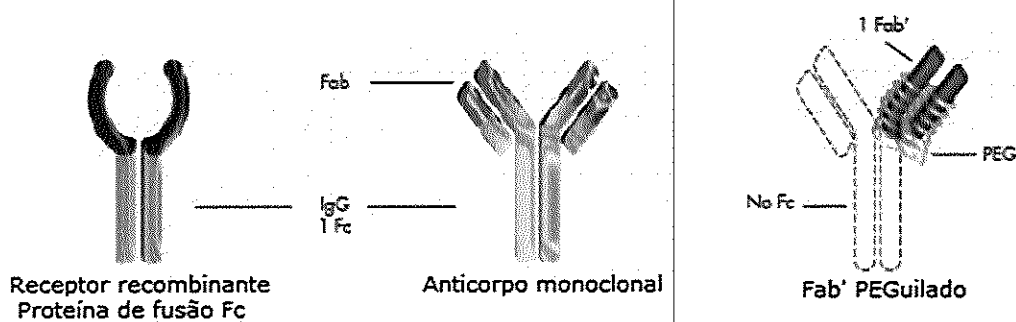


Figura 1 - Estrutura de moléculas anti-TNF<sup>43</sup>

A peguilação melhora a solubilidade do fármaco, diminuindo a imunogenicidade. A peguilação também aumenta a estabilidade do fármaco e o tempo de retenção do medicamento no sangue e reduz a proteólise e excreção renal, permitindo, assim, uma frequência de dosagem reduzida<sup>42</sup>.

As moléculas de PEG são colocadas ao redor do fragmento Fab' e formam uma cobertura de proteção<sup>44</sup>. O CZP é uma molécula monovalente e assim não consegue fazer uma ligação cruzada com 2 moléculas diferentes de TNF. Conseqüentemente, não forma imunocomplexos com trimeros do TNF, isto é, grandes imunocomplexos; isto tem o potencial de diminuir a sua imunogenicidade<sup>44</sup>.

A adição de PEG a um agente terapêutico tem várias consequências. Em primeiro lugar, a peguilação aumenta o tamanho e o peso molecular de uma molécula<sup>44</sup>. Esta mudança pode retardar a filtração da molécula pelos rins, o que provocaria um aumento do tempo que a molécula se mantém na circulação. A peguilação de certolizumabe aumenta a sua vida média de eliminação no corpo em até 14 dias e, com isso, reduz a frequência de administração do medicamento.

Em segundo lugar, a adição de moléculas de PEG pode traduzir na formação de uma cobertura de proteção ao redor do agente terapêutico. Esta cobertura pode bloquear a molécula terapêutica em frente à ação de determinadas enzimas degradantes das proteínas, como a tripsina e a quimotripsina e, portanto, evitar que a destruam<sup>44</sup>.

Por último, como o PEG se associa a moléculas de água formando um escudo que protege a molécula da degradação enzimática e do reconhecimento por anticorpos, isso contribui para aumentar sua meia vida e diminuir sua imunogenicidade (que é a capacidade de induzir e reagir a uma resposta imunológica detectável)<sup>38</sup>.

O CZP, por ser apenas um fragmento Fab', não possui a região Fc (fragmento cristalizável). Devido a essa diferença na estrutura da molécula, pode-se esperar um comportamento diferente em algumas situações descritas nos próximos parágrafos.

Os anticorpos maternos são transportados através do cordão umbilical pelo receptor FcRn para garantir imunidade ao recém-nascido. Um estudo com ratas grávidas que receberam o anticorpo completo IgG1 murino e o fragmento Fab' peguilado murino demonstrou uma concentração muito pequena no recém-nascido e na amamentação após a exposição ao fragmento Fab' peguilado em comparação com o anticorpo completo IgG1<sup>64</sup>. Em humanos, dois estudos recentes (descritos em mais detalhe abaixo) mostraram mínima ou nenhuma transferência placentária, níveis séricos nos recém-nascidos indetectáveis (13 de 14 pacientes) ou muito baixos, e quantidades muito pequenas também no leite materno<sup>45,46</sup>. Como o CZP não possui região FC, qualquer transferência placentária deve ocorrer por difusão passiva e resultar em concentrações mínimas ou nulas no recém-nascido.

O sistema complemento (SC) é o principal mediador humoral do processo inflamatório junto aos anticorpos. A ativação da via clássica do SC é iniciada pela ligação de C1q à porção Fc de uma imunoglobulina. Como o CZP não possui região Fc, sugere-se que ele não ativa o SC e não causa aumento do processo inflamatório por essa via.

As imunoglobulinas da classe G exercem inúmeras funções biológicas importantes por interagirem com vários tipos celulares<sup>47</sup>. A base desta interação é a ligação dos domínios Fc da IgG com receptores específicos presentes nas membranas de células do sistema imune. A ligação da IgG a esses receptores estimula uma variedade de respostas biológicas em processos diretamente relacionados com a eliminação de antígenos, como a citotoxicidade celular dependente de anticorpo, acarretando em lise celular. Como o CZP não possui região Fc, sugere-se que ele não ativa essas respostas biológicas.

## **2.2. Aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

Atualmente, o CZP (Cimzia) é aprovado, no Brasil, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Cimzia em combinação com metotrexato é indicado para o tratamento da artrite psoriásica ativa em adultos quando a resposta anterior a terapia com DMARDs tenha sido inadequada. CIMZIA pode ser administrado como monoterapia em casos de intolerância ao metotrexato, ou quando o tratamento contínuo com metotrexato for inadequado.

Além da indicação para artrite psoriásica, o produto também é indicado 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 a terapia convencional. Cimzia em combinação com metotrexato também é indicado para o tratamento com artrite reumatoide. Nas indicações artrite reumatoide, espondiloartrite axial e Crohn, o CZP já está aprovado pela CONITEC.

É disponibilizado como uma solução incolor a amarelada, límpida e isenta de partículas visíveis, para injeção subcutânea. É apresentado em seringas preenchidas de 1 ml de solução contendo 200 mg/ml de CZP.

### 3. Perguntas clínicas norteadoras

O presente dossiê visa a incorporação do CZP em três subpopulações distintas. Deste modo, foram elaboradas três perguntas clínicas, no formato tradicional PICO (*patients, intervention, compararison, outcomes*).

#### **Pergunta clínica #1:**

- **Pacientes:** pacientes com AP moderada a grave resistente a MMCDs sintéticos, com falha prévia ao uso de agentes anti-TNF;
- **Intervenção:** CZP;
- **Comparadores:** SEC, na dosagem de 300 mg;
- **Desfechos:** eficácia, incluindo resposta ao tratamento pelos critérios ACR, PsARC, *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), resolução de entesite e dactilite, melhora da qualidade de vida); e segurança (considerando taxa de eventos adversos [EA], com atenção especial para infecções).

#### **Pergunta clínica #2:**

- **Pacientes:** pacientes com AP moderada a grave resistente a MMCDs sintéticos, com psoríase em placas moderada a grave (área de superfície corporal [*body surface area* – BSA] afetada de pelo menos 3%);
- **Intervenção:** CZP;
- **Comparadores:** ADA, IFX, ETA, GOL e SEC (na dosagem de 300 mg);
- **Desfechos:** eficácia e segurança, vide descrição na pergunta clínica #1.

#### **Pergunta clínica #3:**

- **Pacientes:** pacientes com AP moderada a grave resistente a MMCDs sintéticos, com falha prévia ao uso de SEC 150 mg e que não se enquadram nas situações clínicas das perguntas #1 e #2;



- **Intervenção:** CZP;
- **Comparadores:** ADA, IFX, ETA, GOL e SEC (na dosagem de 300 mg);
- **Desfechos:** eficácia e segurança, vide descrição na pergunta clínica #1.

O racional da divisão nestas três perguntas é decorrente de uma série de fatores, vários deles oriundos dos achados da revisão da literatura. Explicamos a seguir a lógica na montagem das perguntas de forma resumida, sendo necessária a leitura da seção de evidências científicas (abaixo) para compreensão global do racional.

Os agentes anti-TNF mais antigos não tiveram, em seus ensaios clínicos, pacientes com falha prévia ao uso de anti-TNF, subpopulação esta que foi incluída no ensaio clínico de CZP, assim como nos estudos de SEC. A restrição da comparação apenas com a dose de 300 mg para SEC foi definida pois esta é a dose indicada na bula deste medicamento para o tratamento da AP resistente ao tratamento prévio com anti-TNF. Além disto, no início de 2018 (Relatório de Recomendação da CONITEC no. 336), o SEC foi incorporado ao SUS, sendo que, na subpopulação com falha prévia ao uso de anti-TNF, a dosagem recomendada foi de 300 mg.

Para a pergunta clínica #2 (pacientes com psoríase em placas moderada a grave concomitante), a definição dos comparadores foi feita em decorrência de que tanto SEC como os anti-TNF antigos (ADA, IFX, ETA e GOL) incluíram tais pacientes nos seus ensaios clínicos. A dosagem de SEC aqui novamente foi apenas a de 300 mg porque, no relatório de incorporação de SEC citado acima (o qual está em consonância com a bula do produto), a dosagem de 150 mg não está indicada para esta subpopulação.

A pergunta clínica #3, por outro lado, foi definida secundária a aspectos clínicos, mas também econômicos. Dentre todos os tratamentos disponíveis no SUS, o SEC na dosagem de 150 mg é o tratamento menos custoso. Para a subpopulação na qual esta dosagem é indicada (que são os demais pacientes com AP, que não se enquadram nas perguntas clínicas #1 e #2), tanto CZP como os demais agentes anti-TNF não tem superioridade comprovada ao SEC 150 mg; de forma que, por um critério de custo-minimização, a escolha natural recairia sobre aquele fármaco. Porém, conforme os

ensaios clínicos apresentados na próxima seção, cerca de 50% dos pacientes falharam ao SEC 150 mg, sendo necessário então mudança terapêutica, a qual poderia incluir dobrar a dose do mesmo, ou troca para algum dos agentes anti-TNF (os já disponíveis no SUS, e CZP).

Para responder à pergunta clínica #1, assim como as comparações com SEC 300 mg nas perguntas # 2 e #3, conduzimos uma revisão sistemática nas principais bases de dados e, antecipando-se ao fato de que provavelmente não haveriam estudos de comparação direta entre as drogas de interesse, as buscas incluíram também estudos para cada droga (CZP e SEC) em comparação com placebo, com vistas a comparações indiretas.

Para responder sobre as comparações entre CZP e os demais agentes anti-TNF nas perguntas clínicas #2 e #3, foram buscadas revisões sistemáticas com metanálise em rede, com atenção especial às que tivessem realizado ajuste pela taxa de resposta ao placebo ao longo do tempo. Este fenômeno, conhecido por “*placebo-creep*”, representa um aumento das taxas de resposta do placebo ao longo do tempo em diferentes ensaios clínicos, e foi identificado e analisado pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) em seus documentos de incorporação do CZP para o tratamento de AP<sup>48</sup> (descrito na seção 4.2). A Figura 2 apresenta as taxas de resposta ACR20 em diferentes estudos em AP, ilustrando este aumento do efeito do placebo ao longo do tempo.

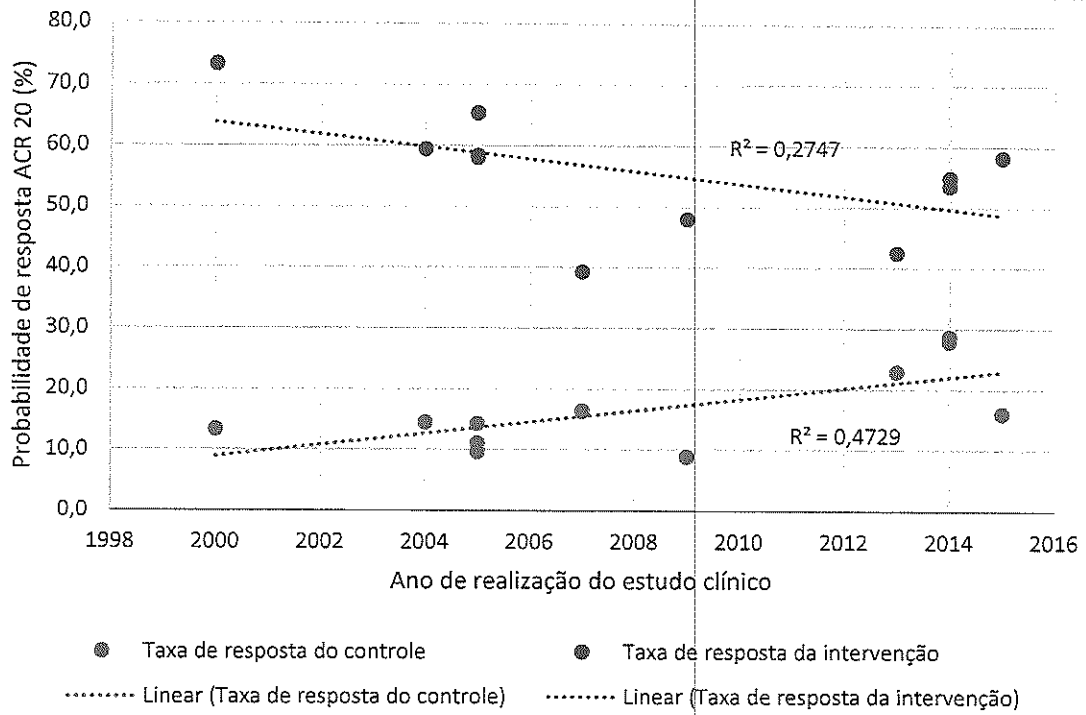


Figura 2. Efeito “placebo-creep” observado em estudos de artrite psoriásica

## 4. Evidências Científicas

### 4.1. *Revisão sistemática para comparação entre certolizumabe pegol e secuquinumabe*

#### 4.1.1. Objetivo

O objetivo desta revisão sistemática foi identificar, através de uma busca ampla nas principais bases de dados, evidências para responder à pergunta clínica #1, (assim como a comparação com SEC nas perguntas #2 e #3), descrita acima. Resumidamente: qual o efeito de CZP quanto à eficácia e segurança no tratamento de adultos com AP moderada à grave, resistente à MMCD sintéticos, em comparação com SEC (com foco maior na dosagem de 300 mg), o medicamento mais recentemente incorporado pela CONITEC para o tratamento de AP em adultos.

Foram definidos três subgrupos de interesse para análise: uso prévio de medicamentos anti-TNF, presença de psoríase em placas moderada a grave e pacientes que não preenchiam essas duas condições.

#### 4.1.2. Metodologia

##### 4.1.2.1. Definições gerais

Conforme mencionado anteriormente, a revisão sistemática foi conduzida para identificar na literatura, evidências para a comparação entre CZP e SEC 300 mg de acordo com a pergunta clínica #1. Sendo desconhecida a existência de ECRs fase III que comparassem diretamente estas duas intervenções, as buscas foram conduzidas para identificação de estudos que comparassem cada uma destas intervenções com placebo, permitindo a condução de análises de comparações indiretas entre as drogas, utilizando placebo como comparador comum.

#### 4.1.2.2. Fontes de dados

As bases de dados eletrônicas em saúde selecionadas para a revisão da literatura foram: MEDLINE (acessada via PubMed), Embase e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL).

#### 4.1.2.3. Estratégias de busca

As buscas foram realizadas no dia 23 de agosto de 2018. Não houve restrição de data ou linguagem nas buscas. A estratégia de busca considerou palavras indexadas (MeSH no PubMed e Cochrane CENTRAL e EMTREE no EMBASE) e sinônimos para a população de interesse, intervenções e filtro para ensaios clínicos randomizados (ECR). Palavras relacionadas aos desfechos de interesse não foram consideradas para aumentar a sensibilidade da busca. O filtro para ECR utilizado no MEDLINE foi o do próprio PubMed, disponível na seção *Clinical Queries* e desenvolvido por pesquisadores da McMaster University. Já o filtro do Embase foi o sugerido e recomendado pela Colaboração Cochrane<sup>49</sup>. A Tabela 1 apresenta as estratégias de busca – separadas em partes –, o resultado da combinação, bem como o número de registros retornado em cada base de dados.

*Tabela 1. Estratégias de buscas para as bases de dados eletrônicas*

Identificador	Estratégia	N
<b>Pubmed</b>		
#1 Paciente	"Arthritis, Psoriatic"[Mesh] OR "Arthritis, Psoriatic" OR "Psoriasis, Arthritic" OR "Arthritic Psoriasis" OR "Psoriatic Arthritis" OR "Psoriasis Arthropathica" OR "Psoriatic Arthropathy" OR "Arthropathies, Psoriatic" OR "Arthropathy, Psoriatic" OR "Psoriatic Arthropathies"	9.170
#2 Intervenção 1	"Certolizumab Pegol"[Mesh] OR "Certolizumab Pegol" OR "Cimzia" OR "CDP870" OR "CDP 870"	852
#3 Intervenção 2	"secukinumab" [Supplementary Concept] OR "secukinumab" OR "Cosentyx" OR "AIN 457" OR "AIN457" OR "AIN-457"	553



<b>#4 Combinação Intervenções</b>	#2 OR #3	1.383
<b>#5 Filtro para ECR</b>	(clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]	5.054.449
<b>#6 Busca</b>	#1 AND #4 AND #5	190
<b>Embase</b>		
<b>#1 Paciente</b>	'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' OR 'psoriatic arthropathy'	20.494
<b>#2 Intervenção 1</b>	'certolizumab pegol'/exp OR 'cdp 870' OR 'cdp870' OR 'certolizumab pegol' OR 'cimzia'	5.256
<b>#3 Intervenção 2</b>	'secukinumab'/exp OR 'ain 457' OR 'ain457' OR 'cosentyx' OR 'secukinumab'	2.024
<b>#4 Combinação Intervenções</b>	#2 OR #3	7.007
<b>#5 Filtro para ECR</b>	'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	2.273.818
<b>#6 Busca</b>	#1 AND #4 AND #5	697
<b>Cochrane CENTRAL</b>		
<b>#1 Paciente</b>	(MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees) OR ("Arthritis, Psoriatic" OR "Psoriasis, Arthritic" OR "Arthritic Psoriasis" OR "Psoriatic Arthritis" OR "Psoriasis Arthropathica" OR "Psoriatic Arthropathy" OR "Arthropathies, Psoriatic" OR "Arthropathy, Psoriatic" OR "Psoriatic Arthropathies")	1.260

<b>#2 Intervenção 1</b>	(MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees) OR ("Certolizumab Pegol" OR "Cimzia" OR "CDP870" OR "CDP 870")	414
<b>#3 Intervenção 2</b>	"secukinumab" OR "Cosentyx" OR "AIN 457" OR "AIN457" OR "AIN-457"	495
<b>#4 Combinação Intervenções</b>	#2 OR #3	898
<b>#6 Combinação Paciente e Intervenções</b>	#1 AND #4	226
<b>#7 Busca</b>	#1 AND #4 com filtro automático Trials	208

*Nota: N: Número de registros identificados para cada estratégia.*

#### 4.1.2.4. Seleção e avaliação dos estudos

Após realização das buscas, procederam-se a exclusão de duplicatas e primeira fase de seleção dos estudos através de leitura de títulos e resumos. Artigos completos selecionados na primeira fase, incluindo os potencialmente elegíveis e incertos, foram revisados por dois pesquisadores, que fizeram a avaliação definitiva de sua elegibilidade. Resumos de congressos foram avaliados caso a caso quanto à existência de dados relevantes não publicados em artigos completos. Discordâncias no processo de seleção foram resolvidas por consenso.

Os critérios de elegibilidade dos estudos para a pergunta clínica #1 foram definidos pela estratégia PICOS:

- **Pacientes:** Indivíduos adultos com AP moderada a grave;
- **Intervenção:** CZP ou SEC 300 mg (com vistas à comparação indireta entre eles);
- **Comparação:** Placebo ou outro imunobiológico;
- **Outcomes (desfechos):**
  - Resposta ao tratamento segundo o critério do *American College of Rheumatology* de 20%, 50% e 70% (ACR20, ACR50 e ACR70, respectivamente);
  - Resposta ao tratamento segundo o critério PsARC;

- Redução de 75% no *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI75);
- Atividade da doença pelo Disease Activity Score modificado, que utiliza o nível de proteína C reativa (DAS28-CRP).
- Dimensão física da qualidade de vida através do *Short Form-36 Physical Component Summary* (SF-36 PCS),
- Função física avaliada pelo *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI);
- Resolução de dactilite e mudança no *Leed Dactylitis Index* (LDI);
- Resolução de entesite e mudança no *Leed Enthesitis Index* (LEI);
- Taxa de eventos adversos (EA), com atenção especial para infecções;
- Incidência de doença de Crohn.

• **Study type (tipo de estudo):** ECR fase III e análises post-hoc de ECR fase III considerando os subgrupos de pacientes ou desfechos de interesse não descritos nas publicações principais identificadas.

#### 4.1.2.5. Análise dos dados

Para realização da análise qualitativa e quantitativa dos estudos incluídos, foram extraídos dados quanto à caracterização da população em estudo, metodologia, e resultados para os desfechos de interesse. Desfechos contínuos foram descritos como média  $\pm$  desvio padrão e desfechos binários como porcentagens. Foi conduzida metanálise para comparação indireta entre CZP e SEC300, utilizando placebo como comparador comum. Foram incluídos nas metanálises dados publicados dos ECRs em suas publicações primárias e publicações posteriores com dados agrupados. A comparação indireta foi conduzida através de uma extensão do método de Bucher<sup>50</sup>, incluindo seu uso para risco relativo (RR) e diferença entre médias (DM), descrita por Wells e col. (2009)<sup>51</sup>. Os desfechos foram avaliados tanto para a comparação dos grupos totais como para os subgrupos de acordo com uso de anti-TNF, considerando os dados



de análise por intenção de tratamento (ITT), para o período duplo-cego e placebo-controlado dos estudos.

Desfechos de efetividade e segurança foram avaliados através de comparação de incidências ou entre médias com dados acumulados em RR ou DM, respectivamente, com intervalo de confiança de 95% (IC95%). Metanálise para agrupar os dados para cada comparação direta (CZP versus placebo e SEC300 vs placebo) foi realizada utilizando o método inverso da variância, com modelo de efeitos aleatórios. Todas as metanálises de comparações diretas foram conduzidas no software R versão 3.5.5, bem como para comparações indiretas para desfechos binários. As análises de comparação indireta para desfechos contínuos foram conduzidas em uma tabela de Excel programada para fazer comparações indiretas seguindo o método de Bucher<sup>52</sup>.

#### 4.1.2.6. Avaliação da qualidade metodológica

Todos os ECRs incluídos foram avaliados quanto à sua qualidade metodológica considerando os itens da ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés: geração de sequência aleatória, sigilo da lista de alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, dados incompletos de desfecho, relato seletivo de desfecho e outras fontes de vieses. O julgamento foi categorizado como risco de viés baixo, alto ou incerto<sup>53</sup>.

### **4.1.3. Resultados**

#### 4.1.3.1. Seleção dos estudos

Foram incluídos através da busca principal quatro ECRs, um para evidência de CZP<sup>54</sup>, descrito em 4 publicações<sup>54-57</sup> (RAPID-PsA) e três para evidência de SEC300<sup>58-60</sup>. As características gerais dos participantes dos ECRs incluídos estão descritas na Tabela Suplementar 1. O processo completo de seleção dos estudos está descrito na Figura 3 a seguir.

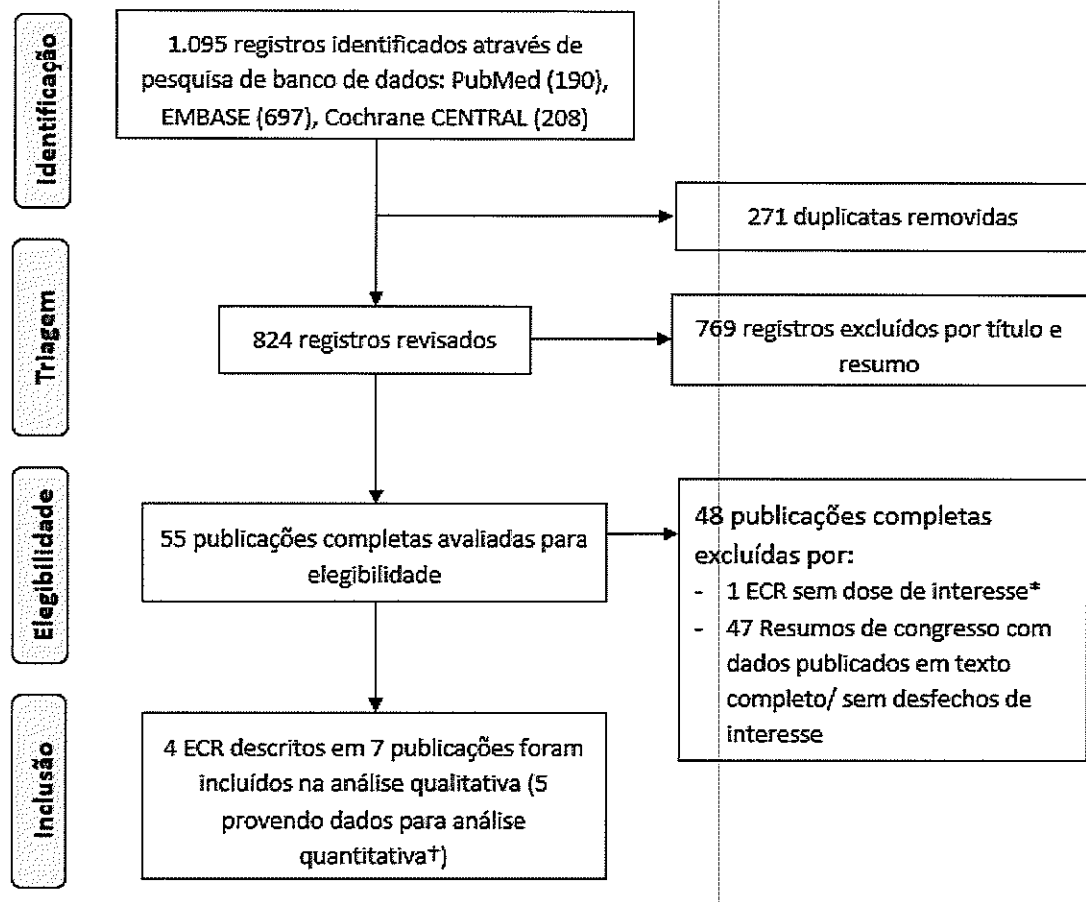


Figura 3. Fluxograma do processo de seleção dos estudos

Nota: ECR: ensaio clínico randomizado. \*Estudo FUTURE 4 incluía apenas secuqinumabe 150 mg.  
 †Publicações principais dos estudos RAPID-PsA, FUTURE 2, 3 e 5, e uma publicação secundária de RAPID-PsA, com desfechos adicionais.

#### 4.1.3.2. Descrição dos estudos para Certolizumabe Pegol

##### RAPID-PsA – Mease e col. (2014)

O estudo RAPID-PSA<sup>54</sup> é um ECR fase III que teve como objetivo verificar a eficácia e segurança de CZP em pacientes com AP, sendo randomizados 409 sujeitos para CZP 200 mg a cada duas semanas (CZP 200 mg Q2W, n = 138), 400 mg a cada quatro semanas (CZP 400 mg Q4W, n = 135) ou placebo (n = 136). Digno de nota, ambos os grupos CZP eram expostos à mesma dose mensal, apenas distribuídas diferentemente ao longo do mês. O estudo incluiu pacientes com e sem exposição prévia à anti-TNF, sendo

randomizados 409 pacientes com AP com doença articular ativa, histórico de psoríase ou lesões psoriásicas cutâneas e falha prévia a pelo menos um MMCD. Sujeitos com uso prévio de imunobiológicos anti-TNF deveriam estar sem uso dos mesmos há pelo menos 3 meses, ou 28 dias no caso de etanercepte.

O desenho do estudo incluía uma fase placebo-controlada e duplo-cega até a semana 24, com cegamento de dose até 48 semanas, seguido de um estudo de extensão aberto (*open-label extension study*) até 216 semanas. Sujeitos no grupo placebo que não apresentassem melhora de pelo menos 10% nas semanas 14 e 16 seriam re-randomizados para uso de CZP 200 mg Q2W ou 400 mg Q4W na semana 16. A publicação de Mease e col. (2014) apresenta os resultados para a fase duplo-cega do estudo<sup>54</sup>.

O desfecho principal foi o ACR20 (utilizando o HAQ-DI e níveis de proteína C-reativa – CRP) em 12 semanas. Desfechos secundários de interesse incluíram: ACR20, ACR50, ACR70 em 24 semanas; PASI90; mudança do HAQ-DI do *baseline* até 24 semanas; PASI75 em 24 semanas, incluindo pacientes com pelo menos 3% de BSA com lesões psoriásicas cutâneas; e desfechos de segurança, incluindo EA. O estudo apresenta também análises de subgrupo pré-determinadas, incluindo uso prévio de anti-TNF.

Em 12 semanas, significativamente mais participantes dos grupos CZP 200 mg Q2W (58,0%) e CZP 400 mg Q4W (51,9%) alcançaram resposta ACR20 em comparação com placebo (24,3%,  $p < 0,001$ ). A resposta de ACR20 em ambos os grupos CZP em comparação com placebo foi alcançada logo no início do tratamento (já havendo redução estatisticamente significativa na primeira semana) e perdurou por todo o período duplo-cego, conforme pode ser visualizado na Figura 4, a seguir. Em 24 semanas, as taxas de resposta ACR20 foram de 63,8% para CZP 200 mg Q2W, 56,3% para CZP 400 mg Q4W e 23,5% no grupo placebo ( $p < 0,001$  para ambas as doses de CZP versus placebo). As taxas de resposta ACR50 e ACR70 com o uso de CZP (grupos combinados) também foram significativamente maiores que com placebo desde a quarta semana até o final do seguimento duplo-cego, conforme pode ser observado na Figura 5.

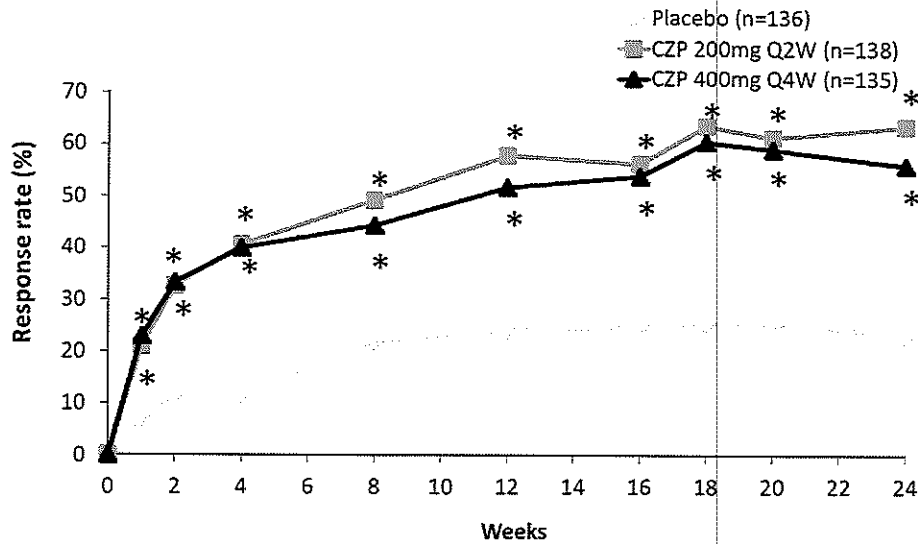


Figura 4. Taxas de resposta ACR20 ao longo do seguimento duplo-cego

**Nota:** Proporções de pacientes que atingiram resposta ACR de 20%. ACR: American College of Rheumatology. CZP: Certolizumabe pegol; Q2W: a cada duas semanas; Q4W: a cada quatro semanas. Resultados para análise por intenção de tratar. \* $p < 0,001$  em comparação com placebo.

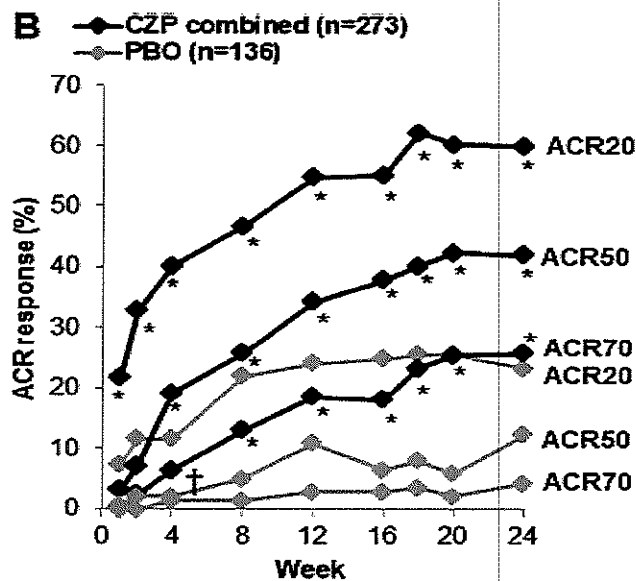


Figura 5. Taxas de resposta ACR20/50/70 para grupos CZP combinados e placebo ao longo do seguimento duplo-cego

**Nota:** Proporções de pacientes que atingiram resposta ACR de 20%, 50% e 70%. ACR: American College of Rheumatology. CZP: Certolizumabe pegol. Resultados para análise por intenção de tratar. \* $p < 0,001$  versus placebo; †  $p=0,005$  versus placebo.

O tratamento com CZP também resultou em melhora clínica e estatisticamente significativa quanto à mudança média no HAQ-DI em 24 semanas em comparação com placebo (CZP grupos combinados = -0,50, placebo = -0,19,  $p < 0,001$ ), bem como nas taxas de resposta PsARC a partir da semana 1 (CZP 200 mg Q2W = 33,3%,  $p < 0,001$  vs placebo; CZP 400 mg Q4W = 35,6%,  $p < 0,001$  vs placebo; placebo = 14%) até a semana 24 (CZP 200 mg Q2W = 78,3%,  $p < 0,001$  vs placebo; CZP 400 mg Q4W = 77,0%,  $p < 0,001$  vs placebo; placebo = 33,1%). Em pacientes com com lesões psoriásicas cutâneas ( $\geq 3\%$  de BSA) no início do estudo, um número significativamente maior de pacientes apresentaram resposta PASI75 nos grupos CZP em comparação com placebo nas semanas 12 (CZP 200 mg Q2W = 46,7%, CZP 400 mg Q4W = 47,4%, placebo = 14,0%,  $p < 0,001$ ) e 24 (CZP 200 mg Q2W = 62,2%, CZP 400 mg Q4W = 60,5%, placebo = 15,1%,  $p < 0,001$ ), conforme pode ser visto na

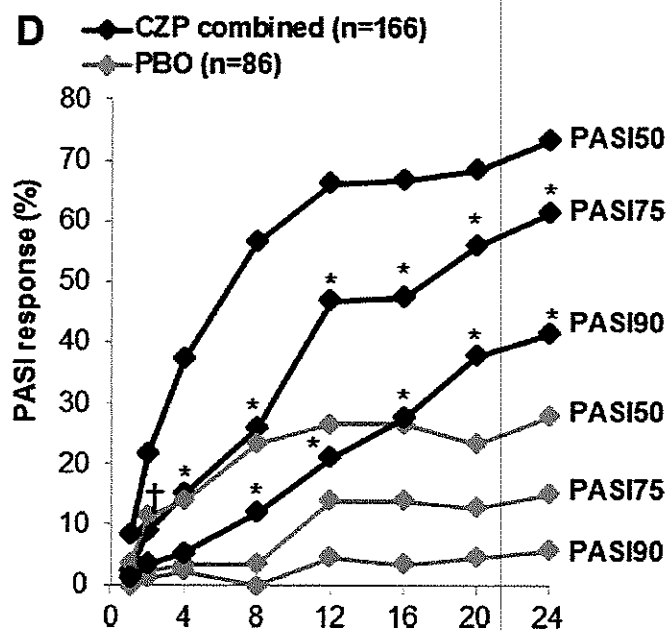


Figura 6.

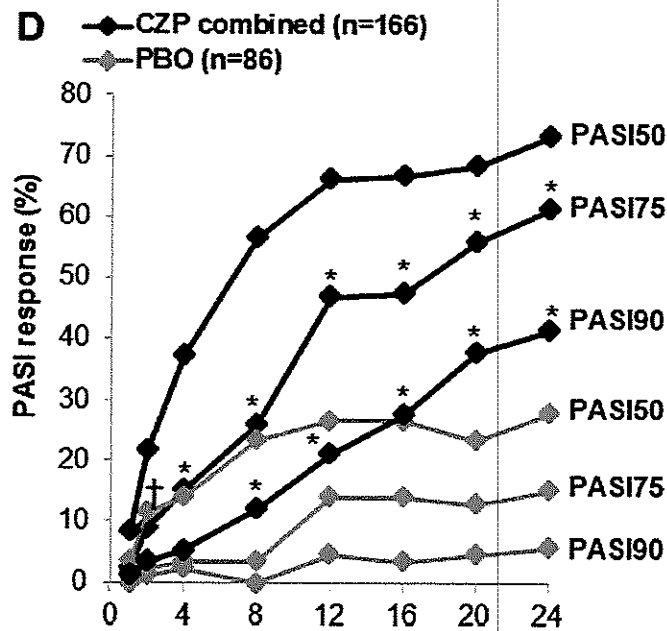


Figura 6. Taxas de resposta PASI 50/75/90 para grupos CZP combinados e placebo ao longo do seguimento duplo-cego

Em pacientes com entesite no início do estudo, a mudança no LEI a partir do *baseline* até 24 semanas foi significativamente maior nos grupos CZP em comparação com placebo (CZP 200 mg Q2W = -2,0,  $p < 0,001$  e CZP 400 mg Q4W = -1,8,  $p = 0,003$  vs placebo = -1,1). O mesmo foi verificado quanto à mudança a partir do *baseline* para o LDI em pacientes com dactilite (CZP 200 mg Q2W = -40,7,  $p = 0,002$  e CZP 400 mg Q4W = -53,5,  $p < 0,001$  vs placebo = -22,0).

As características dos pacientes foram balanceadas entre pacientes expostos previamente ou não à anti-TNF. A melhora na resposta ACR20, ACR50 e ACR70 foram significativamente maiores com o uso de CZP (grupos combinados) em comparação com placebo em 24 semanas, independentemente da exposição prévia ou não à anti-TNF, conforme pode ser observado na Figura 7.

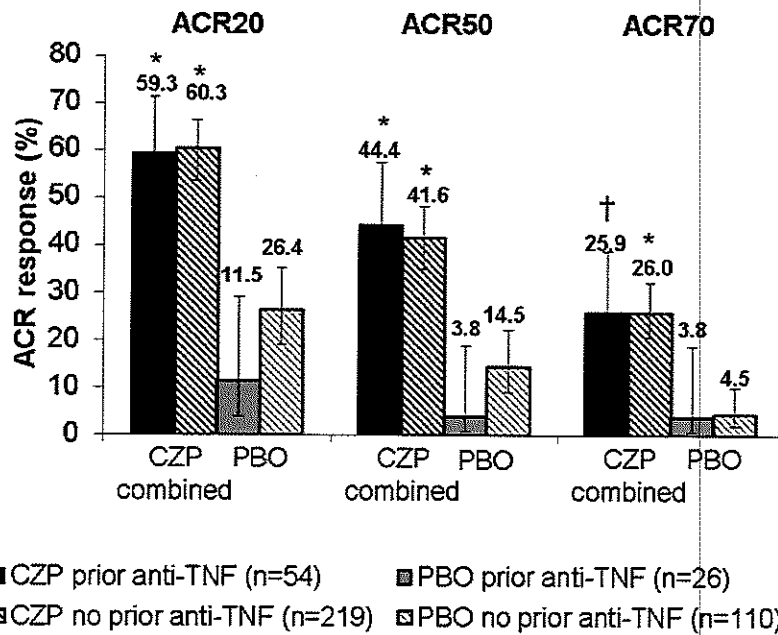


Figura 7. Taxa de resposta ACR de acordo com exposição prévia à anti-TNF

**Nota:** Proporções de pacientes que atingiram resposta ACR de 20%, 50% ou 70%. ACR: American College of Rheumatology. CZP: Certolizumabe pegol. Dados para população por análise por intenção de tratar. \* $p < 0,001$  em comparação com placebo; † $p < 0,05$  em comparação com placebo.

Quanto à segurança, as taxas de EA (CZP 200 mg Q2W = 68,1%, CZP 400 mg Q4W = 71,1%, placebo = 67,6%), EA graves (CZP 200 mg Q2W = 5,1%, CZP 400 mg Q4W = 5,2%, placebo = 1,5%) e infecções (CZP 200 mg Q2W = 43,5%, CZP 400 mg Q4W = 43,5%, placebo = 38,2%) foram similares entre os grupos até a semana 24. Importante ressaltar que os resultados para EA foram apresentados para população por análise por intenção de tratamento, sem ajuste para exposição após cruzamento mandatório do grupo placebo na semana 16. Duas mortes ocorreram durante o período duplo-cego: um paciente por infarto agudo do miocárdio no grupo CZP 200 mg Q2W e um paciente no grupo CZP 400 mg com morte súbita de causa não identificada. Ambas as mortes não foram consideradas relacionadas à medicação em estudo. Uma paciente foi diagnosticada com carcinoma de colo de útero, in situ, estágio 0, 8 dias após o tratamento com CZP. Não foram apresentados valores  $p$  de possíveis diferenças entre o CZP e placebo na publicação.

As infecções mais comuns foram infecções do trato respiratório superior, ocorrendo em 27,5% dos pacientes randomizados para o grupo CZP 200 mg Q2W, 28,1%

para CZP 400 mg Q4W e 15,4% para placebo. Digno de nota, apenas 8,7% do grupo CZP 200 mg Q2W, 9,6% do grupo CZP 400 mg Q4W e 5,1% do grupo placebo apresentaram infecções do trato respiratório superior necessitando tratamento de emergência. Entre eventos adversos não infecciosos, os EA com necessidade de tratamento de emergência mais frequentes foram diarreia (CZP 200 mg Q2W = 18,8%, CZP 400 mg Q4W = 13,3%, placebo = 14,0%) e cefaleia (CZP 200 mg Q2W = 4,3%, CZP 400 mg Q4W = 3,7%, placebo = 1,5%). Não houve casos de tuberculose, insuficiência cardíaca congestiva, infecções oportunistas e nem reações graves no local da injeção.

#### *RAPID-PsA – Gladman e col. (2015)*

Gladman e col. (2015) publicaram uma análise para as primeiras 24 semanas do estudo considerando apenas os desfechos reportados pelos pacientes. Alguns destes não haviam sido descritos na publicação principal. Neste estudo, os autores conduziram as análises com o grupo de pacientes randomizados, com ajustes para as mudanças a partir do *baseline* através de análise de covariância com tratamento, região e exposição prévia a anti-TNF. Não é reportado o método de imputação para dados faltantes. A mudança a partir do *baseline* até 24 semanas no HAQ-DI foi significativamente maior em ambos os grupos CZP em comparação com placebo (CZP 400 mg Q4W =  $-0,43 \pm 0,54$ , CZP 200 mg Q2W =  $-0,52 \pm 0,66$ , placebo =  $-0,17 \pm 0,43$ ,  $p < 0,001$ ).

A melhora no componente físico da qualidade de vida, avaliada pelo SF-36 PCS também foi significativamente maior nos grupos CZP em comparação com placebo (CZP 400 mg Q4W =  $8,4 \pm 10,1$ , CZP 200 mg Q2W =  $7,6 \pm 8,1$ , placebo =  $2,1 \pm 7,2$ ,  $p < 0,001$ ). Os autores também reportam a avaliação do SF-36 em cada domínio, apresentando melhoras em todos os domínios do instrumento na semana 24 nos pacientes que utilizaram CZP (doses combinadas), em comparação com placebo ( $p < 0,001$ ), conforme pode ser observado na Figura 8, a seguir.



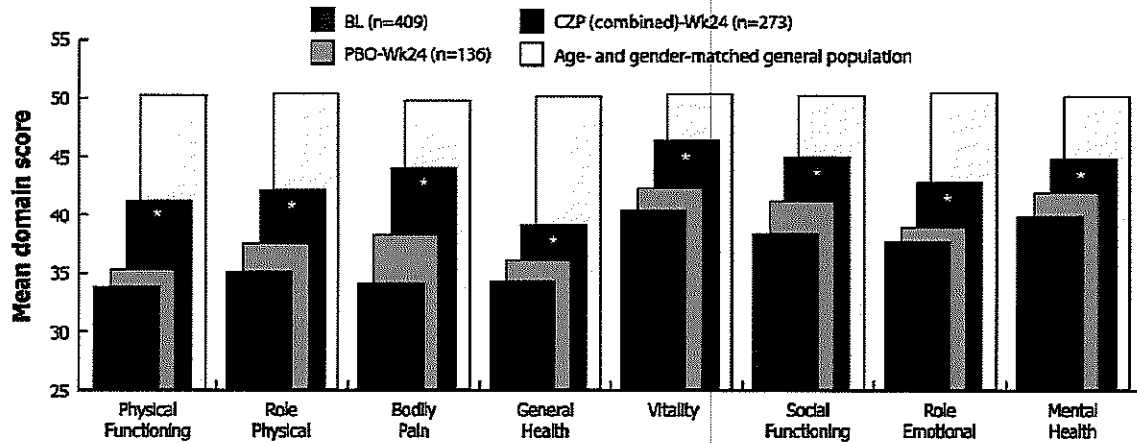


Figura 8. Mudança a partir do baseline nos domínios do instrumento SF-36

Nota: SF-36: Short Form-36; BL: baseline; CZP: Certolizumabe Pegol; PBO: placebo. \* $p < 0,001$  em comparação com placebo.

Os autores apresentam também as análises dos desfechos reportados pelos pacientes de acordo com exposição prévia à anti-TNF para a comparação entre CZP (doses combinadas) e placebo. O benefício de CZP quanto à melhora no HAQ-DI e SF-36 PCS foram independentes da exposição prévia à anti-TNF. A mudança no HAQ-DI em expostos dos grupos CZP foi de -0,60 em comparação com -0,04 do grupo placebo ( $p < 0,001$ ), e em não-expostos foi de -0,45 e -0,20 para CZP e placebo, respectivamente ( $p < 0,001$ ). Quanto ao SF-36 PCS, em expostos previamente, pacientes dos grupos CZP apresentaram um ganho médio de 8,4 pontos enquanto pacientes que receberam placebo apresentaram uma redução, de -1,2 pontos ( $p < 0,001$ ). Em não-expostos, ambos apresentaram ganhos, mas foram significativamente maiores com o uso de CZP (CZP = 7,9 versus placebo = 2,9,  $p < 0,001$ ).

#### RAPID-PsA – Mease e col. (2015)

Os resultados do estudo RAPID-PsA para o seguimento em 96 semanas foram publicados por Mease e col. (2015)<sup>58</sup>. Após o período duplo-cego e placebo-controlado (24 semanas), sujeitos dos grupos CZP mantiveram as doses recebidas (com cegamento das doses), indivíduos do grupo placebo que haviam cruzado para o uso de CZP foram

mantidos nas doses randomizadas no cruzamento (em 16 semanas de estudo), e os pacientes que permaneceram recebendo placebo durante todo o período duplo-cego foram re-randomizados na semana 24 para uma das doses de CZP. As doses foram mantidas de maneira cegada até 48 semanas.

Esta publicação inclui resultados para desfechos não reportados na publicação principal de 2014, incluindo avaliação da qualidade de vida (SF-36), DAS28-CRP, complementares à publicação original, além do seguimento dos desfechos reportados previamente. Os resultados de eficácia foram apresentados para o subgrupo de pacientes inicialmente randomizados para CZP, e em alguns casos, resultados de pacientes inicialmente randomizados para o grupo placebo e que passaram a receber CZP também foram apresentados. As análises para os grupos CZP foram por ITT, com imputação para dados faltantes e abandonos como não-responsivos ao tratamento, desfechos contínuos através do método *last observation carried forward* (LOCF).

Dos pacientes randomizados no início do estudo para CZP (n=273), 86,8% completaram até a semana 48 e 79,9% completaram até a semana 96. As melhoras rapidamente observadas na fase duplo-cega do estudo para os grupos CZP 200 mg Q2W e CZP 400 mg Q4W quanto à ACR20, ACR50 e ACR70 foram mantidas até as semanas 48 e 96, conforme pode ser observado na Figura 9 a seguir.

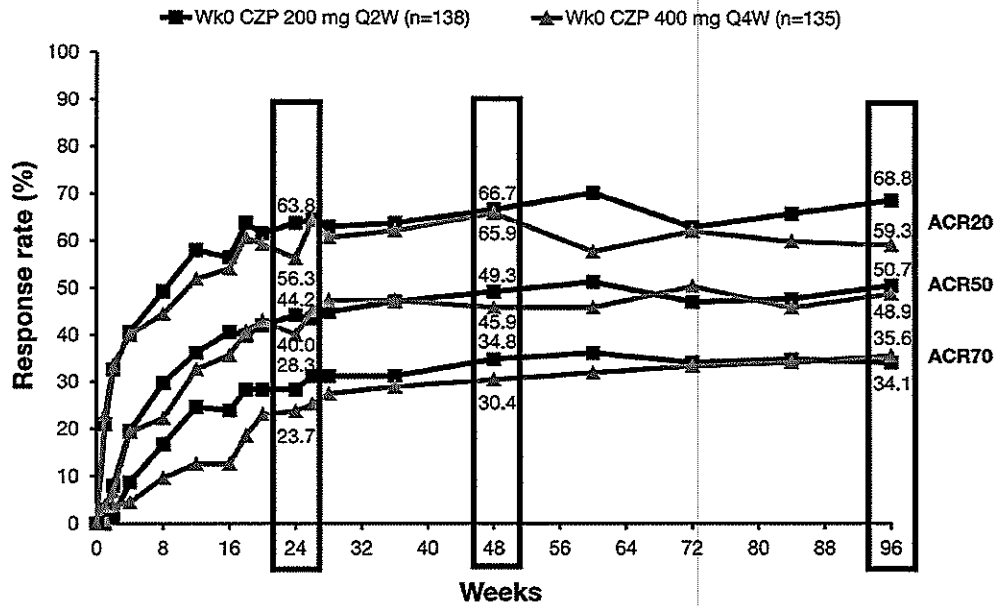


Figura 9. Taxas de resposta ACR em até 96 semanas para os grupos CZP.

**Nota:** Proporções de pacientes que atingiram resposta ACR de 20%, 50% ou 70%. ACR: American College of Rheumatology. CZP: Certolizumabe pegol; Q2W: a cada duas semanas; Q4W: a cada quatro semanas. Resultados para análise por intenção de tratar.

Pacientes originalmente randomizados para placebo e que passaram a receber CZP nas semanas 16 ou 24 também apresentaram melhora na taxa de resposta ACR20 após tratamento com CZP, sendo de 69,5% na semana 48 e 66,1% na semana 96 para pacientes que cruzaram em 16 semanas (n=59) e de 80,3% e 64,1% nas semanas 48 e 96, respectivamente, para pacientes que cruzaram na semana 24 (n=61).

As taxas de resposta ACR de acordo com exposição prévia a anti-TNF apontou resultados consistentes ao longo do tempo, sem diferença significativa entre os grupos previamente expostos e não-expostos a agentes anti-TNF, sendo, respectivamente, de 53,7% e 55,3% em 12 semanas, 59,3% e 60,3% em 24 semanas, 61,1% e 67,6% em 48 semanas e 63,0% e 64,4% em 96 semanas para ACR20. A resposta ACR50 foi de 53,7% e 55,3% em 12 semanas, 59,3% e 60,3% em 24 semanas, 61,1% e 67,6% em 48 semanas e 63,0% e 64,4% em 96 semanas para pacientes previamente expostos e pacientes não-expostos, respectivamente. Também foi consistente a resposta ACR70 em expostos e não-expostos à anti-TNF com taxas respectivas de 22,2% e 17,8% em 12 semanas, 25,9% e 26,0% em 24 semanas, 33,3% e 32,4% em 48 semanas e 33,3% e 35,2% em 96 semanas.

A taxa de resposta PASI75 em pacientes com BSA  $\geq 3\%$  de lesões psoriásicas cutâneas também se manteve relativamente estável ao longo do seguimento, sendo de 66,7% e 61,8% na semana 48 e de 58,9% e 46,1% na semana 96 para os grupos CZP 200 mg Q2W e CZP 400 mg Q4W, respectivamente. A média da variação de LEI e LDI a partir do *baseline* em pacientes com entesite e dactilite, respectivamente, também se manteve estável ao longo do tempo com o uso de CZP (grupos combinados). A variação de LEI foi de  $-1,8 \pm 1,8$  na semana 12,  $-1,9 \pm 1,8$  na semana 24,  $-2,0 \pm 1,8$  na semana 48 e  $-2,0 \pm 1,9$  na semana 96. Quanto à LDI, a variação a partir do *baseline* foi de  $-38,2 \pm 56,2$  na semana 12,  $-47,3 \pm 55,3$  na semana 24,  $-47,1 \pm 55,0$  na semana 48 e  $-48,6 \pm 55,5$  na semana 96.

A média do HAQ-DI também se manteve relativamente estável ao longo do seguimento para os grupos CZP, passando de 0,86 e 0,81 ao final da fase duplo-cega, para 0,80 e 0,77 em 48 semanas para os grupos CZP 200 mg Q2W e CZP 400 mg Q4W, respectivamente, e 0,79 em ambos os grupos em 96 semanas. A melhora a partir do *baseline* no HAQ-DI (para grupos CZP combinados) obtida no período duplo-cego, de  $-0,4 \pm 0,52$  na 12ª semana e  $-0,5 \pm 0,60$  na 24ª semana, foi mantida ao longo do seguimento, com uma diferença de  $-0,5 \pm 0,61$ ,  $-0,5 \pm 0,63$  nas avaliações na 48ª e 96ª semanas, respectivamente.

A variação no DAS28-CRP indica uma melhora na atividade da doença com o uso de CZP em todos os períodos analisados, sendo de  $-1,6 \pm 1,2$  na semana 12,  $-1,9 \pm 1,3$  na semana 24,  $-2,1 \pm 1,3$  na semana 48 e  $-2,2 \pm 1,4$  na semana 96. Este estudo apresenta também os resultados para avaliação do SF-36 PCS, não apresentados na publicação primária, que apresentou um aumento ao longo do tempo (em comparação com os valores do *baseline*) de  $7,1 \pm 8,4$  em 12 semanas de seguimento,  $8,0 \pm 9,1$  em 24 semanas,  $8,5 \pm 9,2$  em 48 semanas,  $9,0 \pm 10,0$  em 96 semanas.

Quanto à segurança, durante o seguimento de 96 semanas, 87,8% dos pacientes expostos à CZP apresentaram algum EA, a maioria de gravidade leve a moderada. Eventos adversos graves ocorreram em 17% dos pacientes. Infecções de órgãos e sistemas foram os EA mais comuns, ocorrendo em 60,6% dos pacientes expostos à CZP, sendo que infecções do trato respiratório superior ocorreram em 14,2% dos pacientes.

Apenas 4,1% dos participantes apresentaram infecções graves, incluindo pneumonia, HIV, erisipela e infecções do trato urinário. Quatro pacientes foram diagnosticados com câncer ao longo das 96 semanas, um no período duplo-cego (câncer cervical) e outros três durante o seguimento de longo prazo (dois casos de câncer de mama e um caso de linfoma). Seis pacientes morreram ao longo do seguimento de 96 semanas, incluindo os dois casos descritos no período duplo-cego<sup>54</sup>, uma morte por câncer de mama no seguimento até 48 semanas, e três mortes entre 48 e 96 semanas (um infarto agudo do miocárdio, um caso de sepse e um por linfoma). Ambos os eventos cardíacos foram considerados não-relacionados com a medicação. O perfil de segurança do CZP foi similar a relatos prévios desta medicação em artrite psoriásica, espondiloartrite axial e artrite reumatoide; não houve novos alertas de segurança reportados.

#### *RAPID-PsA – Van der Heijde e col. (2018)*

Os resultados para o seguimento completo do estudo RAPID-PsA foram publicados recentemente por Van der Heijde e col. (2018)<sup>57</sup>. O estudo apresenta os resultados para ambos os grupos de CZP combinados, de acordo com análise por ITT, com imputação seguindo o mesmo modelo descrito para a publicação do seguimento em 96 semanas.

Ao final da fase de seguimento *open-label* (216 semanas), as taxas de resposta ACR20, ACR50 e ACR70 se mantiveram relativamente estáveis em comparação com as reportadas anteriormente, sendo de 54,6%, 43,2% e 34,8%, respectivamente. Também não foi verificada influência da exposição prévia à anti-TNF (ACR20 expostos = 51,9%, não-expostos = 55,3%; ACR50 expostos = 40,7%, não-expostos = 43,8%; ACR70 expostos = 29,6%, não-expostos = 36,1%), conforme pode ser observado na Figura 10 A, B e C, a seguir.

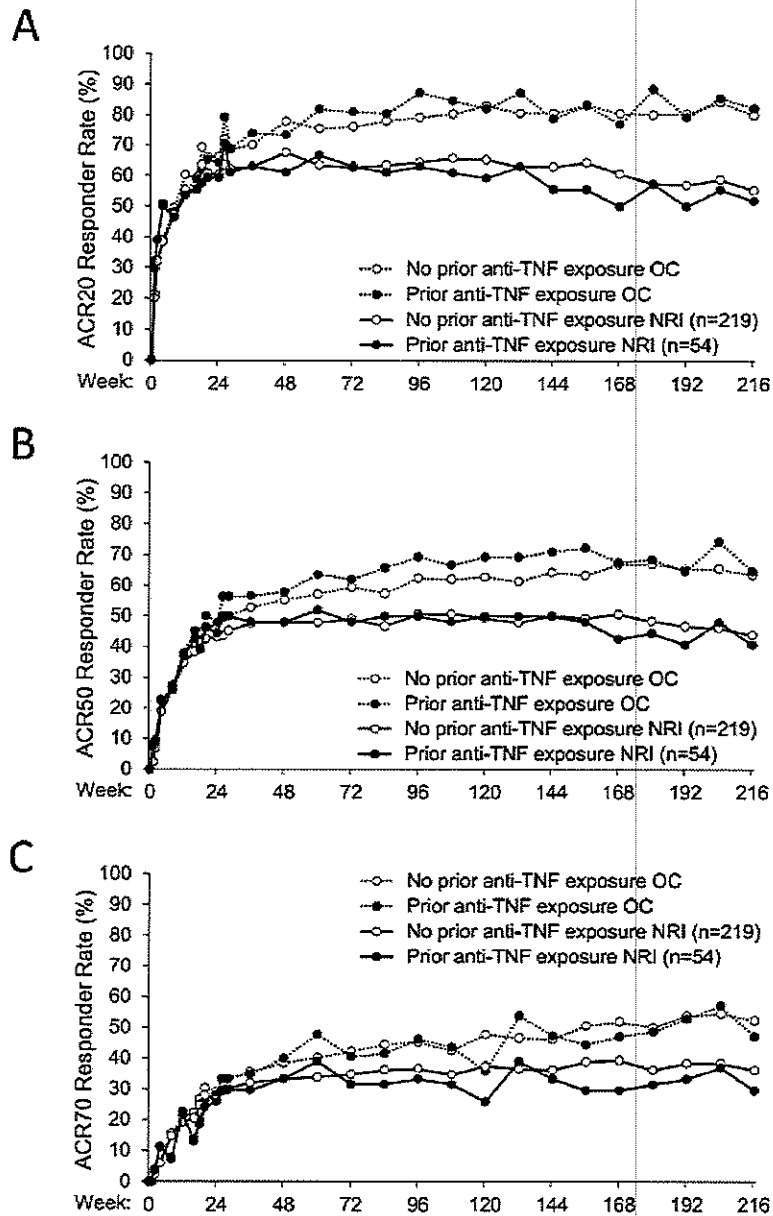


Figura 10. Taxas de resposta ACR ao longo do tempo de acordo com exposição prévia à anti-TNF e modelo de análise dos dados.

**Nota:** Linhas contínuas representam resultados para análise por intenção de tratar. ACR: American College of Rheumatology; NRI: non-responder imputation – imputação de não-responder para dados faltantes. OC: observed cases – apenas dados para casos observados. No painel A: ACR20, no painel B: ACR50, no painel C: ACR70.

Houve mínima progressão do dano articular durante os 4 anos de seguimento. Quase 60% dos pacientes que completaram 4 anos de tratamento com CZP alcançaram mínima atividade da doença (MDA), sendo que metade desses pacientes atingiram um resultado ainda melhor (atividade da doença muito baixa, VLDA), vide Figura 11.

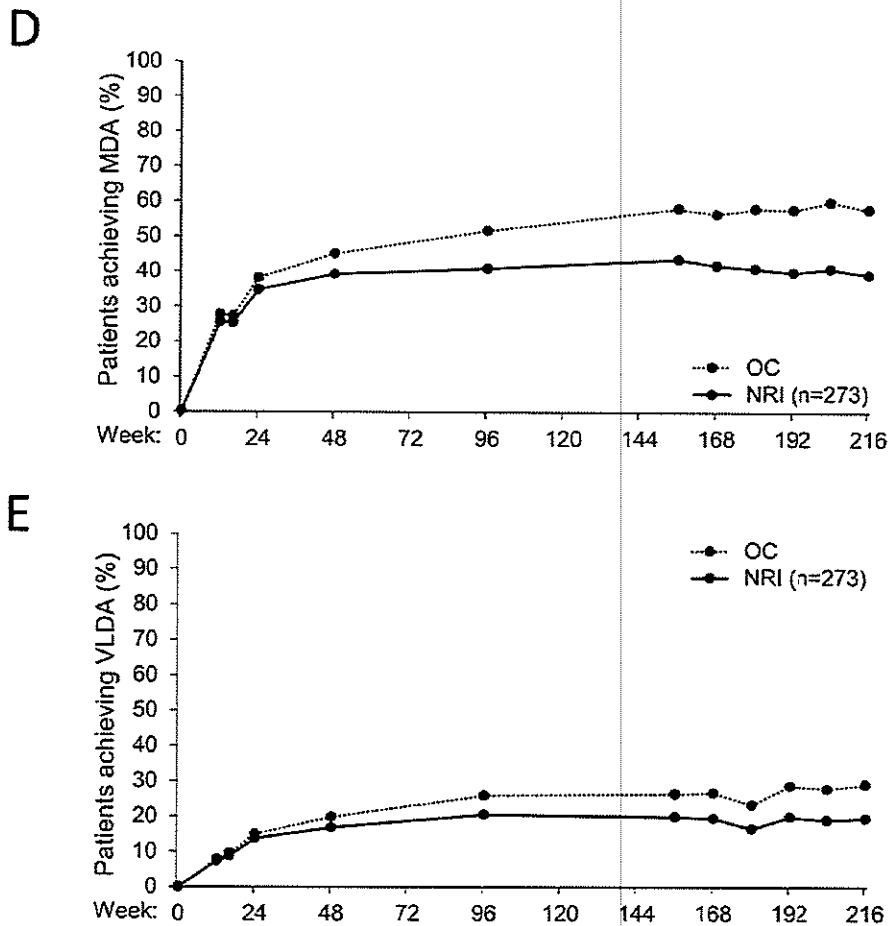


Figura 11. Proporção de pacientes que alcançaram atividade da doença mínima (painel D) e muito baixa (painel E). OC = casos observados, NRI = imputação de não respondedores.

O PASI75 também se manteve estável até o final do estudo, ocorrendo em 51,8% dos pacientes com  $\geq 3\%$  de BSA com lesões psoriásicas cutâneas. A mudança a partir do *baseline* no escore LDI em pacientes com dactilite ( $n = 73$ ) também se manteve estável até o final do seguimento do estudo, com uma diferença média de  $-2,2 \pm 1,9$  na semana 216 (Figura 12). O mesmo ocorreu quanto ao escore LEI para pacientes com entesite no *baseline* ( $n = 172$ ), com uma mudança de  $-47,5 \pm 55,4$ .

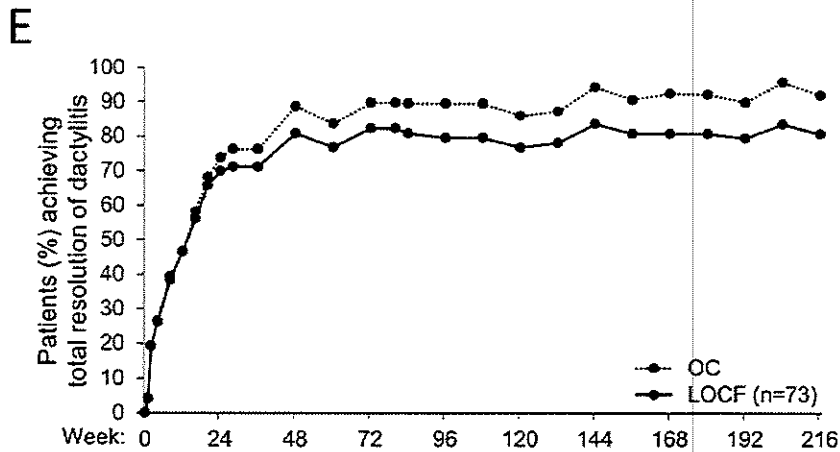


Figura 12. Resolução total de dactilite em pacientes recebendo CZP. OC = casos observados, LOCF = last observation carried forward (imputação de dados faltantes que “carrega” para frente o último dado observado).

Esta publicação apresenta a proporção de pacientes que alcançou resolução completa da dactilite ou entesite ao longo do seguimento do estudo. A resolução da dactilite foi alcançada em 69,9% dos pacientes em 24 semanas, 80,8% em 48 semanas, e manteve-se 80,8% em 216 semanas. A resolução da entesite foi alcançada em 64% dos pacientes em 24 semanas, 68% em 48 semanas, e 70,9% ao final das 216 semanas.

A diferença no HAQ-DI a partir do *baseline* também demonstra que a melhora na função física com CZP se manteve ao longo do seguimento, sendo de  $-0,50 \pm 0,65$  ao final do estudo. A melhora do componente físico da avaliação de qualidade de vida (SF-36 PCS) também se manteve até o final do estudo, apresentando uma melhora de  $8,8 \pm 10,2$  pontos na 216ª semana.

Quanto à segurança, ao final do estudo, 93,4% dos participantes expostos à CZP (incluindo pacientes randomizados para placebo que tenham sido re-randomizados posteriormente, n= 393) apresentaram ao menos um EA. EA graves ocorreram em 25,4% dos participantes, sendo que os mais comuns foram infecções e infestações (5,9%) seguido por desordens musculoesqueléticas e de tecido conjuntivo (4,3%). Foram reportadas 6 mortes nas 216 semanas de seguimento, já descritas previamente para os resultados de seguimento em 96 semanas.



#### 4.1.3.3. Descrição dos estudos para Secuquinumabe

##### *FUTURE 2 – McInnes e col. (2015)*

O estudo FUTURE 2<sup>58</sup> é um ECR fase III multicêntrico (*ClinicalTrials.gov: NCT01752634*) que verificou o efeito de diferentes doses de SEC em comparação com placebo no tratamento de AP. Foram randomizados 397 pacientes para os grupos SEC 300 mg (n=100), SEC 150 mg (n=100), SEC 75mg (n=99) ou placebo (n=98). O desenho do estudo apresenta similaridade com o RAPID-PsA, com uma fase duplo-cega de 24 semanas, sendo permitido o cruzamento de pacientes do grupo placebo que não apresentassem resposta ao tratamento (melhora de  $\geq 20\%$  nas contagens de articulações doloridas e edemaciadas) na semana 16, sendo re-randomizados para SEC 150 mg ou SEC 300 mg. As análises foram conduzidas por ITT, com imputação de não-respondedores para pacientes que cruzaram entre tratamentos, falhas, abandonos e dados faltantes.

A taxa de resposta ACR20 em 24 semanas foi significativamente maior com o uso de todas as doses de SEC em comparação com placebo (SEC 300 mg = 54%,  $p < 0,0001$  vs placebo; SEC 150 mg = 51%,  $p < 0,0001$  vs placebo; SEC 75mg = 29%,  $p = 0,0399$  vs placebo; placebo = 15%). A resposta ACR50 foi significativamente maior apenas com SEC 300 mg em comparação com placebo (35%,  $p = 0,004$ ), bem como a melhora da função física de acordo com a mudança a partir do *baseline* no HAQ-DI (SEC 300 mg =  $-0,56 \pm 0,05$ ; placebo =  $-0,31 \pm 0,06$ ,  $p = 0,004$ ). A resposta ACR70 foi alcançada em 20% dos participantes do grupo SEC 300 mg, 21% do grupo SEC 150 mg, 6% do grupo 75mg e em apenas 1 paciente (1%) no grupo placebo. No seguimento em 52 semanas as taxas de resposta ACR20, ACR50 e ACR70 se mantiveram relativamente estáveis nos grupos SEC, sendo respectivamente de 64%, 44% e 24% em pacientes do grupo SEC 300 mg, 64%, 39% e 20% em SEC 150 mg e 51%, 30% e 16% em pacientes do grupo SEC 75mg.

Análise de subgrupo de acordo com a exposição prévia à anti-TNF aponta que o benefício do SEC nas respostas ACR foi significativamente maior que placebo independentemente da exposição apenas para o grupo SEC 300 mg, embora a magnitude de resposta tenha sido geralmente maior em pacientes não-expostos previamente à anti-TNF. A taxa de resposta ACR20 do grupo SEC 300 mg em expostos e

não-expostos, respectivamente, foi de 45% ( $p = 0,0077$  vs placebo) e 58% ( $p < 0,0001$  vs placebo); ACR50 foi de 27% ( $p = 0,0431$  vs placebo) e 39% ( $p < 0,0001$  vs placebo) e ACR70 foi de 15% ( $p = 0,0228$  vs placebo) e 22% ( $p = 0,0003$  vs placebo). SEC 150 mg e 75mg apresentaram taxas de resposta superiores ao placebo apenas em pacientes não-expostos previamente à anti-TNF.

A atividade da doença avaliada pela mudança a partir do *baseline* até a 24ª semana no DAS28-CRP demonstrou superioridade do uso de SEC 300 mg e SEC 150 mg em comparação com placebo (SEC 300 mg =  $-1,61 \pm 0,11$  [média  $\pm$  erro padrão],  $p = 0,0013$  vs placebo; SEC 150 mg =  $-1,58 \pm 0,11$ ,  $p = 0,0057$  vs placebo; placebo =  $-0,96 \pm 0,15$ ), o mesmo ocorreu para melhora do SF-36 PCS (SEC 300 mg =  $7,25 \pm 0,74$ ,  $p = 0,0013$  vs placebo; SEC 150 mg =  $6,39 \pm 0,73$ ,  $p = 0,0057$  vs placebo; placebo =  $1,95 \pm 0,97$ ).

A resposta PASI70 em pacientes com lesões psoriásicas cutâneas com BSA  $\geq 3\%$  foi obtida em uma proporção significativamente maior de pacientes nos grupos SEC 300 mg e SEC 150 mg em comparação com placebo (SEC 300 mg = 63%,  $p < 0,0001$ ; SEC 150 mg = 48%,  $p < 0,0001$ ; SEC 75mg = 28%,  $p = 0,165$ ; placebo = 16%).

A taxa de resolução de dactilite (SEC 300 mg = 56,5%,  $p = 0,0021$ ; SEC 150 mg = 50%,  $p = 0,0056$ ; SEC 75mg = 30,3%,  $p = 0,3149$ ; placebo = 14,8%) e entesite (SEC 300 mg = 48,2%,  $p = 0,0025$ ; SEC 150 mg = 42,2%,  $p = 0,0108$ ; SEC 75mg = 32,4%,  $p = 0,1678$ ; placebo = 21,5%) foi significativamente maior que placebo apenas para pacientes do grupo SEC 300 mg e SEC 150 mg. A mudança a partir do *baseline* no LEI de pacientes com entesite não foi comparada entre os grupos, sendo de  $-1,7 \pm 1,8$  para o grupo SEC 300 mg,  $1,5 \pm 2,0$  para SEC 150 mg,  $1,4 \pm 1,7$  para SEC 75mg e  $-0,9 \pm 2,1$  para o grupo placebo.

Quanto à segurança, os resultados são apresentados para as primeiras 16 semanas (prévias ao cruzamento mandatório de participantes do grupo placebo não-respondedores) e para o seguimento até 52 semanas. Não houveram diferenças significativas quanto à incidência de EA no período inicial do estudo (SEC 300 mg = 56%; SEC 150 mg = 57%; SEC 75mg = 48%; placebo = 58%). EA graves foram numericamente mais frequentes nos grupos SEC 300 mg e 75mg em comparação com SEC 150 mg e placebo (SEC 300 mg = 5%; SEC 150 mg = 1%; SEC 75mg = 4%; placebo = 2%). A incidência

de infecção ou infestação em até 16 semanas também foi equilibrada entre os grupos (SEC 300 mg = 29%; SEC 150 mg = 30%; SEC 75mg = 23%; placebo = 31%), sendo infecção do trato respiratório superior (SEC 300 mg = 4%; SEC 150 mg = 8%; SEC 75mg = 10%; placebo = 7%) e nasofaringite (SEC 300 mg = 6%; SEC 150 mg = 4%; SEC 75mg = 6%; placebo = 8%) as mais frequentes. Os dados para todo o período de seguimento são apresentados de acordo com a exposição às dosagens e placebo, ou seja, pacientes do grupo placebo que cruzaram em 16 ou 24 semanas para SEC 300 mg ou 150 mg estão apresentados para ambos placebo e SEC que receberam no estudo. Nesta análise, as taxas de EA graves ajustadas por tempo de exposição foi de 6,4, 5,1 e 11,2 por 100 pacientes-ano para pacientes que receberam ao menos uma dose de SEC 300 mg, SEC 150 mg e SEC 75mg, respectivamente, comparados com 8,6 por 100 pacientes-ano em pacientes tratados com placebo. As incidências de infecções e infestações foram 78,7, 86,7 e 63,7 por 100 pacientes-anos para SEC 300 mg, SEC 150 mg e SEC 75mg em comparação com 108,0 por 100 pacientes-ano para placebo. Dois pacientes desenvolveram colite ulcerativa (um do grupo SEC 300 mg, que foi resolvida e um do grupo SEC 150 mg, que não foi resolvida), mas ambos permaneceram no estudo.

### *FUTURE 3 – Nash e col. (2018)*

O ECR fase III FUTURE 3<sup>59</sup> (*ClinicalTrials.gov*: NCT01989468) foi conduzido com o objetivo de verificar a eficácia e segurança da autoadministração de SEC 300 mg ou 150 mg em comparação com placebo. O estudo apresenta, como os descritos anteriormente uma primeira etapa duplo-cega com duração de 24 semanas, com possibilidade de re-randomização de participantes do grupo placebo em caso de não-resposta ao tratamento (melhora < 20% na contagem de articulações doloridas e edemaciadas) em 16 semanas ou re-randomização na semana 24 no caso de respondedores. O estudo está em andamento, com um seguimento total planejado em 3 anos, sendo descritos nesta publicação o seguimento até 52 semanas. As análises são apresentadas para ITT com imputação de não-responder.

Foram randomizados 414 participantes para SEC 300 mg (n = 139), SEC 150 mg (n = 138) ou Placebo (n = 137). SEC 300 mg e SEC 150 mg apresentaram taxa de resposta

ACR20 (SEC 300 mg = 48,2%,  $p < 0,0001$  vs placebo; SEC 150 mg = 42,0%,  $p < 0,0001$  vs placebo; placebo = 16,1%) e ACR 50 (SEC 300 mg = 34,5%,  $p < 0,0001$ ; SEC 150 mg = 18,8%,  $p < 0,05$ ; placebo = 8,8%) significativamente maiores que placebo em 24 semanas. Para os grupos SEC, as taxas de resposta ACR20 e ACR50 foram sustentadas até 52 semanas sendo respectivamente de 58,3% e 33,1% para SEC 300 mg e de 47,1 e 27,5% para SEC 150 mg.

Independentemente de exposição prévia à anti-TNF, ambos os grupos SEC foram superiores à placebo quanto à taxa de resposta ACR20 em 24 semanas (expostos: SEC 300 mg = 40,9%,  $p < 0,01$ ; SEC 150 mg = 34,1%,  $p < 0,05$ ; placebo = 9,1%; não-expostos: SEC 300 mg = 51,6%,  $p < 0,0001$ ; SEC 150 mg = 45,7%,  $p < 0,0001$ ; placebo = 19,4%). Para taxas de resposta ACR50, também em 24 semanas, ambas as doses de SEC foram superiores à placebo em não-expostos, mas em expostos previamente apenas a dose mais alta foi superior à placebo (expostos: SEC 300 mg = 20,5%,  $p < 0,05$ ; SEC 150 mg = 6,8%,  $p < 0,05$ ; placebo = 2,3%; não-expostos: SEC 300 mg = 41,1%,  $p < 0,0001$ ; SEC 150 mg = 24,5%,  $p < 0,05$ ; placebo = 11,8%). Em ambos os casos é notável que as taxas de resposta são mais expressivas em pacientes não-expostos previamente à anti-TNF e foram mantidas em 52 semanas.

A melhora na atividade da doença a partir do *baseline* avaliada pelo DAS28-CRP foi significativamente maior nos pacientes que receberam SEC em comparação com placebo (SEC 300 mg =  $-1,56 \pm 0,09$  [média  $\pm$  erro padrão],  $p < 0,0001$ ; SEC 150 mg =  $-1,24 \pm 0,1$ ,  $p < 0,05$ ; placebo =  $-0,64 \pm 0,13$ ). Melhora na avaliação do SF-36 PCS foi superior em comparação com placebo apenas para o grupo SEC 300 mg (SEC 300 mg =  $-6,46 \pm 0,59$ ,  $p < 0,01$ ; SEC 150 mg =  $3,42 \pm 0,60$ ; placebo =  $2,94 \pm 0,83$ ).

A taxa de resposta PASI75 em pacientes com lesões psoriásicas cutâneas e BSA  $\geq 3\%$  foi significativamente maior em pacientes dos grupos SEC 300 mg e SEC 150 mg em comparação com placebo (SEC 300 mg = 46,8%,  $p < 0,0001$ ; SEC 150 mg = 50%,  $p < 0,05$ ; placebo = 10,2%) em 24 semanas. As taxas de resolução de dactilite (SEC 300 mg = 47,8%,  $p < 0,01$ ; SEC 150 mg = 38,9%; placebo = 13,9%) e de entesite (SEC 300 mg = 39,8%,  $p < 0,01$ ; SEC 150 mg = 36,8%; placebo = 15,3%) em 24 semanas para pacientes

que apresentavam as condições no *baseline* foram significativamente maiores apenas com o uso de SEC300 mg em comparação com placebo.

Quanto à segurança, os autores apresentam os resultados agrupando os pacientes conforme randomização apenas até 16 semanas, e para o seguimento em 52 semanas, de acordo com a dose de SEC à qual foram randomizados no *baseline* ou posteriormente. Considerando o período até 16 semanas, as taxas de EA foram similares entre os grupos (SEC 300 mg = 54,7%, SEC 150 mg = 58,0%; placebo = 56,2%). A ocorrência de EA graves foi numericamente menor nos grupos SEC (SEC 300 mg = 2,2%, SEC 150 mg = 3,6%; placebo = 6,6%).

Os EA mais comuns foram infecções, incluindo nasofaringite (SEC 300 mg = 9,4%, SEC 150 mg = 8,0%; placebo = 9,5%) e infecções do trato respiratório superior (SEC 300 mg = 5,0%, SEC 150 mg = 4,3%; placebo = 3,6%), com frequência similar entre os grupos em 16 semanas. Em 52 semanas, nasofaringite ocorreu em 25% e 15,5% e infecções do trato respiratório superior em 10,9% e 9,3% dos pacientes expostos à SEC 300 mg e SEC 150 mg, respectivamente. Nenhuma morte foi reportada durante as 16 primeiras semanas. No acompanhamento em até 52 semanas, ocorreram duas mortes, uma por câncer pancreático e um câncer pulmonar de pequenas células. Em 16 semanas, um paciente do grupo placebo foi diagnosticado com doença intestinal inflamatória (DII) e no seguimento em 52 semanas, um paciente do grupo SEC 300 mg também foi diagnosticado.

#### *FUTURE 5 – Mease e col. (2018)*

Mease e col. (2018)<sup>60</sup> reportam os dados para o ECR fase III FUTURE 5 (*ClinicalTrials.gov*: NCT02404350), que randomizou 996 pacientes para SEC 300 mg com dose de ataque (*loading dose* – LD, n=222), SEC 150 mg com LD (n=220), SEC 150 mg sem LD (n=222) ou placebo (n=332). O estudo, similarmente aos descritos anteriormente, apresenta uma fase duplo-cega e placebo controlada de 24 semanas, com re-randomização de pacientes do grupo placebo não-respondedores em 16 para SEC 300 ou SEC 150 mg. O estudo prevê seguimento cegado até 52 semanas e aberto

até 112 semanas. Nesta publicação são apresentados resultados até 24 semanas de seguimento.

O desfecho primário deste estudo era a taxa de resposta ACR20 em 16 semanas. Taxas de resposta ACR20/50/70 são apresentadas também em 16 e 24 semanas. Quanto à taxa de resposta ACR20, todas as doses de SEC foram superiores à placebo em 16 semanas (SEC 300 mg com LD = 62,6%,  $p < 0,0001$ ; SEC 150 mg com LD = 55,5%,  $p < 0,0001$ ; SEC 150 mg sem LD = 59,5%,  $p < 0,0001$ ; placebo = 27,4%) e em 24 semanas (SEC 300 mg com LD = 63,5%,  $p < 0,0001$ ; SEC 150 mg com LD = 53,2%,  $p < 0,0001$ ; SEC 150 mg sem LD = 53,2%,  $p < 0,0001$ ; placebo = 23,5%).

Taxa de resposta ACR50 também foi superior em todas as doses em comparação com placebo em 16 semanas (SEC 300 mg com LD = 39,6%,  $p < 0,0001$ ; SEC 150 mg com LD = 35,9%,  $p < 0,0001$ ; SEC 150 mg sem LD = 32,0%,  $p < 0,0001$ ; placebo = 8,1%) e em 24 semanas (SEC 300 mg com LD = 43,7%,  $p < 0,0001$ ; SEC 150 mg com LD = 39,1%,  $p < 0,0001$ ; SEC 150 mg sem LD = 36,0%,  $p < 0,0001$ ; placebo = 8,7%). O mesmo foi verificado para ACR70 em 16 semanas (SEC 300 mg com LD = 20,3%,  $p < 0,0001$ ; SEC 150 mg com LD = 18,2%,  $p < 0,0001$ ; SEC 150 mg sem LD = 14,9%,  $p < 0,0001$ ; placebo = 4,2%) e 24 semanas (SEC 300 mg com LD = 25,7%,  $p < 0,0001$ ; SEC 150 mg com LD = 24,1%,  $p < 0,0001$ ; SEC 150 mg sem LD = 18,5%,  $p < 0,0001$ ; placebo = 3,9%).

Quanto às taxas de resposta ACR de acordo com exposição prévia à anti-TNF em 16 e 24 semanas, percebem-se taxas mais favoráveis em pacientes não-expostos previamente em todos os grupos avaliados. Independentemente da exposição prévia à anti-TNF, SEC apresentou superioridade ao placebo em todas as doses quanto às taxas de resposta ACR20 em 16 semanas, sendo de 51,5% ( $p < 0,0001$ ) e 67,5% ( $p < 0,0001$ ) no grupo SEC 300 mg com LD, de 50,8% ( $p < 0,0001$ ) e 67,7% ( $p < 0,0001$ ) no SEC 150 mg com LD, de 39,1% ( $p < 0,01$ ) e de 54,4% ( $p < 0,0001$ ) no grupo SEC 150 mg sem LD em comparação com 18,4% e 31,2% do grupo placebo em expostos e não-expostos, respectivamente. Estes resultados se sustentaram até 24 semanas, com taxas de resposta para expostos e não-expostos, respectivamente, de 52,9% ( $p < 0,0001$ ) e 68,2% ( $p < 0,0001$ ) no grupo SEC 300 mg com LD, de 43,1% ( $p < 0,001$ ) e 62,0% ( $p < 0,0001$ ) no

SEC 150 mg com LD, de 31,3% e de 57,4% ( $p < 0,0001$ ) no grupo SEC 150 mg sem LD em comparação com 18,4% e 25,6% do grupo placebo.

Comportamento similar foi verificado quanto às taxas de resposta ACR50 e ACR70. Em 24 semanas, a resposta ACR50 foi significativamente maior que placebo em todos os grupos SEC em expostos (SEC 300 mg com LD = 35,3%,  $p < 0,0001$ ; SEC 150 mg com LD = 26,2%,  $p < 0,01$ ; SEC 150 mg sem LD = 23,4%,  $p < 0,05$ ; placebo = 9,2%) e em não-expostos (SEC 300 mg com LD = 47,4%,  $p < 0,0001$ ; SEC 150 mg com LD = 44,5%,  $p < 0,0001$ ; SEC 150 mg sem LD = 41,1%,  $p < 0,0001$ ; placebo = 8,5%). A resposta ACR70 também se comportou de maneira similar em 24 semanas, com superioridade de todas as taxas de SEC em comparação com placebo, mas com taxas menores em expostos (SEC 300 mg com LD = 23,5%,  $p < 0,01$ ; SEC 150 mg com LD = 15,6%,  $p < 0,05$ ; SEC 150 mg sem LD = 15,4%,  $p < 0,05$ ; placebo = 5,1%) do que em não-expostos (SEC 300 mg com LD = 26,6%,  $p < 0,0001$ ; SEC 150 mg com LD = 27,7%,  $p < 0,0001$ ; SEC 150 mg sem LD = 19,6%,  $p < 0,0001$ ; placebo = 3,4%).

Demais desfechos do estudo para a população total estão apresentados apenas para o seguimento em 16 semanas. A diferença média a partir do *baseline* no HAQ-DI foi de -0,55 ( $p < 0,0001$ ) no grupo SEC 300 mg com LD, -0,44 ( $p < 0,0001$ ) no grupo SEC 150 mg com LD, -0,45 ( $p < 0,0001$ ) no grupo SEC 150 mg sem LD em comparação com uma diferença de -0,21 no grupo placebo. Quanto à atividade da doença, em 16 semanas o DAS28-CRP apresentou uma diferença significativa em comparação com placebo ( $p < 0,0001$ ) em todos os grupos SEC (SEC 300 mg com LD = -1,49, SEC 150 mg com LD = -1,29, SEC 150 mg sem LD = -1,29, placebo = -0,63).

As taxas de resposta PASI75 em 16 semanas em pacientes com  $\geq 3\%$  de ASC com lesões psoriásicas cutâneas foram de 70,0%, 60,0% e 58,1% em pacientes dos grupos SEC 300 mg com LD, 150 mg com LD e 150 mg sem LD, respectivamente, significativamente superiores à taxa do grupo placebo, de 12,3% ( $p < 0,0001$ ). Apenas SEC 300 mg com LD e SEC 150 mg com LD apresentaram taxas significativamente maiores que placebo para resolução de entesite e dactilite em 16 semanas. Entretanto, em 24 semanas, todas as doses de SEC apresentaram taxas superiores à placebo quanto à resolução de entesite (SEC 300 mg com LD = 61,4%,  $p < 0,0001$ ; SEC 150 mg com LD =

54,6%,  $p < 0,001$ ; SEC 150 mg sem LD = 47,3%,  $p < 0,05$ ; placebo = 34,4%) e dactilite (SEC 300 mg com LD = 63,4%,  $p < 0,0001$ ; SEC 150 mg com LD = 63,7%,  $p < 0,0001$ ; SEC 150 mg sem LD = 61,2%; placebo = 33,9%).

Quanto à segurança até a semana 24, a ocorrência de EA foi similar entre os grupos (SEC 300 mg com LD = 63,1%; SEC 150 mg com LD = 62,7%; SEC 150 mg sem LD = 61,3%; placebo = 62,0%), sendo infecções virais do trato respiratório superior (SEC 300 mg com LD = 6,3%; SEC 150 mg com LD = 6,8%; SEC 150 mg sem LD = 5,9%; placebo = 8,7%) e outras infecções de trato respiratório superior (SEC 300 mg com LD = 3,2%; SEC 150 mg com LD = 7,7%; SEC 150 mg sem LD = 6,3%; placebo = 3,3%) as mais frequentes. Não foi identificada nenhuma morte neste período do estudo. Dois pacientes foram diagnosticados com IBD durante o estudo. Um paciente do grupo SEC 150 mg com LD sem histórico prévio de doença intestinal desenvolveu colite ulcerativa, e um paciente do grupo SEC sem LD, com histórico de colite prévia, foi diagnosticado com doença de Crohn.

#### 4.1.3.4. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão sistemática

A avaliação do risco de viés seguindo os critérios da Colaboração Cochrane está apresentada na Figura 13, a seguir. Foi verificado um baixo risco de viés para geração de sequência aleatória, alocação sigilosa e cegamento de participantes e investigadores em todos os estudos incluídos. Cegamento de avaliadores dos desfechos foi descrito apenas no estudo RAPID-PsA (descrito na publicação de Maese e col. (2015)<sup>56</sup>). Demais estudos não apresentaram descrição suficiente para julgamento do risco de viés, sendo considerado incerto. Dois estudos para SEC (FUTURE 2 e FUTURE 3) apresentaram alto risco de viés para dados incompletos de desfechos, por não apresentar os resultados de segurança para análise por ITT no período de interesse desta revisão (24 semanas). Todos os estudos apresentaram baixo risco de viés para relato seletivo de desfechos e não foram identificadas outras fontes de vieses nos estudos incluídos.



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
FUTURE 2	●	●	●	?	●	●	●
FUTURE 3	●	●	●	?	●	●	●
FUTURE 5	●	●	●	?	●	●	●
Rapid-PSA	●	●	●	●	●	●	●

Figura 13. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

#### 4.1.3.5. Análise de comparação indireta entre certolizumabe pegol e secuquinumabe 300 mg

Através de análises de comparações indiretas entre CZP e SEC 300 mg, verificamos que não há diferenças significativas entre as intervenções em nenhum dos desfechos avaliados no seguimento até 24 semanas. Os resultados para os estudos individuais, para a metanálise para os estudos de SEC 300 mg e para as comparações indiretas dos desfechos de efetividade na população total estão apresentados na Tabela 2 a seguir.

Alguns desfechos de interesse, descritos previamente nos tópicos referentes aos estudos, não foram comparados através de metanálise de comparações indiretas por insuficiência de dados disponíveis. Estes casos incluem comparação para os desfechos mudança a partir do *baseline* no DAS28-CRP e taxas de resolução de dactilite e entesite,

que não são apresentadas para o grupo placebo do estudo RAPID-PSA. A mudança a partir do baseline no LDI em pacientes com dactilite foi apresentada apenas no estudo RAPID-PSA, não sendo possível compará-lo com SEC 300 mg.

Foram conduzidas comparações indiretas para taxas de resposta ACR também de acordo com exposição prévia a anti-TNF, as quais estão apresentadas detalhadamente na Tabela 3, apresentada na sequência. Nestas análises também não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre CZP e SEC 300 mg quanto à taxa de resposta ACR20, ACR 50 ou ACR70, independentemente da exposição prévia a anti-TNF.

Também conduzimos análises de comparação indireta para desfechos de segurança, incluindo incidência de quaisquer EA, EA graves, quaisquer infecções, infecções do trato respiratório superior e nasofaringite. Em todos os desfechos comparados, não foram verificadas diferenças significativas entre CZP e SEC 300 mg, conforme pode ser observado na Tabela 4, a seguir.



Tabela 2. Resultados para metanálises de comparação indireta entre CZP e SEC 300 mg para população total dos estudos em 24 semanas.

Estudo	ACR20 RR (IC95%)	ACR50 RR (IC95%)	ACR70 RR (IC95%)	HAQ-DI DM (IC95%)	SF-36 PCS DM (IC95%)	PAS175 RR (IC95%)	LEI DM (IC95%)
<b>CZP vs PBO</b>							
<b>Rapid-PsA</b>	2,55 (1,86 a 3,51)*	3,37 (2,11 a 5,37)*	5,89 (2,63 a 13,22)*	-0,31 (-0,41 a - 0,21)*	5,90 (4,28 a 7,52)*	4,06 (2,43 - 6,80)*	-0,80 (-1,26 a - 0,34)*
<b>SEC 300 mg vs PBO</b>							
<b>FUTURE 2</b>	3,72 (2,27 a 6,11)*	4,90 (2,29 a 10,50)*	19,60 (2,68 a 143,23)*	-0,25 (-0,40 a - 0,10)*	5,30 (2,91 a 7,69)*	3,90 (1,90 a 7,98)*	-0,60 (-1,33 a 0,13)
<b>FUTURE 3</b>	3,00 (1,97 a 4,57)*	4,60 (2,33 a 9,08)*	NR	-0,21 (-0,35 a - 0,07)*	3,52 (1,53 a 5,51)*	4,60 (2,06 a 10,27)*	NR
<b>FUTURE 5</b>	2,77 (2,17 a 3,36)*	5,00 (6,43 a 7,30)*	6,79 (3,82 a 12,07)*	DI	DI	5,67 (3,70 a 8,70)*	NR
<b>MA SEC 300 mg</b>	2,88 (2,40 a 3,44)*	4,90 (3,62 a 6,64)*	7,60 (3,92 a 14,71)*	-0,22 (-0,29 a - 0,14)*	3,93 (1,95 a 5,90)*	5,04 (3,61 - 7,04)*	-0,60 (-1,33 a 0,13)
<b>CZP vs SEC 300 mg</b>	0,88 (0,61 a 1,27)	0,69 (0,39 a 1,20)	0,78 (0,27 a 2,20)	0,09 (-0,04 a 0,22)	1,97 (-0,58 a 4,52)	0,80 (0,44 - 1,49)	0,20 (-1,06 a 0,66)

Nota: ACR: American College of Rheumatology. CZP: Certolizumabe pegol; DI: Dados insuficientes para comparação com placebo; DM: Diferença entre médias; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%; MA: metanálise; NR: Desfecho não reportado no estudo; PBO: Placebo; RR: Risco relativo; SEC: Secuquinumabe. \*Diferença estatisticamente significativa.



Inspired by patients.  
Driven by science.

Tabela 3. Resultados para metanálises de comparação indireta entre CZP e SEC 300 mg para desfechos de segurança

Estudo	EA RR (IC95%)	EA graves RR (IC95%)	Infecções RR (IC95%)	Infecções do TRS RR (IC95%)	Nasofaringite RR (IC95%)
<b>CZP vs PBO</b>					
Rapid-PsA	1,03 (0,89 a 1,18)	1,74 (0,72 a 4,22)	1,09 (0,85 a 1,41)	1,80 (1,16 a 2,79)*	1,35 (0,67 a 2,70)
<b>SEC 300 mg vs PBO</b>					
FUTURE 2	0,96 (0,76 a 1,23)†	2,45 (0,49 a 12,33)†	0,95 (0,62 a 1,45)†	0,56 (0,17 a 1,85)†	0,84 (0,29 a 2,41)†
FUTURE 3	0,97 (0,79 a 1,20)†	0,59 (1,14 a 2,43)†	NR	1,38 (0,45 a 4,24)†	0,99 (0,47 a 2,05)†
FUTURE 5	1,02 (0,89 a 1,16)	0,87 (0,35 a 2,18)	NR	0,95 (0,37 a 2,42)	NR
IMA SEC 300 mg	1,00 (0,90 a 1,10)	0,96 (0,48 a 1,92)	0,95 (0,62 a 1,45)	0,92 (0,50 a 1,71)	0,94 (0,51 a 1,71)
<b>CZP vs SEC 300 mg</b>	1,03 (0,86 a 1,22)	1,81 (0,59 a 5,57)	1,14 (0,70 a 1,88)	1,96 (0,92 a 4,16)	1,43 (0,57 a 3,61)

Nota: CZP: Certolizumabe pegol; EA: eventos adversos; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%; NR: Desfecho não reportado no estudo; PBO: Placebo; RR: Risco relativo; SEC: Secuquinumabe; TRS; trato respiratório superior. \*Diferença estatisticamente significativa. †Dados para EA com seguimento de 16 semanas.



Inspired by patients.  
Driven by science.

Tabela 4. Resultados para metanálises de comparação indireta entre CZP e SEC 300 mg para resposta ACR segundo exposição prévia a anti-TNF

Ensaio clínico	Sem exposição prévia a anti-TNF		Com exposição prévia a anti-TNF	
	ACR20 RR (IC95%)	ACR50 RR (IC95%)	ACR20 RR (IC95%)	ACR50 RR (IC95%)
<b>CZP vs PBO</b>				
Rapid-PsA	2,28 (1,64 a 3,18)	2,85 (1,76 a 4,64)	5,73 (2,36 a 13,87)	5,14 (1,73 a 15,23)
SEC 300 mg vs PBO				
FUTURE 2	3,67 (2,01 a 6,71)	6,11 (2,26 a 16,53)	14,10 (1,92 a 103,68)	3,18 (0,94 a 10,75)
FUTURE 3	2,66 (1,69 a 4,21)	4,04 (1,97 a 8,28)	NR	9,00 (1,19 a 68,07)
FUTURE 5	2,66 (2,08 a 3,39)	5,55 (3,53 a 8,71)	8,17 (3,95 a 16,89)	3,84 (1,91 a 7,75)
MA SEC 300 mg	2,75 (2,25 a 3,37)	5,19 (3,64 a 7,42)	8,71 (4,40 a 17,24)	3,95 (2,21 a 7,07)
CZP vs SEC 300 mg	0,82 (0,56 a 1,22)	0,54 (0,30 a 1,00)*	0,65 (0,22 a 2,01)	2,93 (0,38 a 22,30)

Nota: ACR: American College of Rheumatology; Anti-TNF: medicamentos antagonistas do fator de necrose tumoral alfa; CZP: Certolizumabe pegol; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%; NR: Desfecho não reportado no estudo; PBO: Placebo; RR: Risco relativo; SEC: Secuquinumabe. \* O 1,00 é, na verdade, 1,002, portanto, é limitrofe, mas não atinge significância estatística pois o intervalo de confiança cruza (minimamente) o 1.

## **4.2. Metanálises de comparações indiretas para comparação entre certolizumabe pegol e outros anti-TNF disponíveis no SUS.**

Para abordar as comparações com demais agentes anti-TNF (ADA, IFX, ETA e GOL), nas perguntas clínica #2 e #3, selecionamos duas revisões sistemáticas com metanálise de comparações indiretas incluindo as terapias disponíveis no SUS para o tratamento de AP, descritas a seguir. Importante salientar que o primeiro trabalho descrito (Ungprasert) não realizou os ajustes para o efeito do placebo ao longo do tempo (“*placebo creep*”), ao passo que o segundo estudo (Corbett e col.) fez tal ajuste. Ainda digno de nota, ambos os trabalhos são anteriores à publicação de dois dos três estudos disponíveis para SEC 300 mg, de forma que as evidências sobre a comparação deste com CZP não refletem a globalidade da evidência acumulada nos dias de hoje.

### **4.2.1. Ungprasert e col. (2016)**

Ungprasert e col. (2016) desenvolveram uma metanálise de comparações indiretas entre todos os agentes biológicos disponíveis para o tratamento de AP que tenham tido resposta inadequada ao tratamento com MMCDs ou AINEs.

Neste trabalho, foi realizada uma busca abrangente na literatura, incluindo as bases MEDLINE, Embase e Cochrane, sendo procurados ECRs de tratamentos imunobiológicos para AP publicados até novembro de 2014. Para ser elegível, o estudo deveria ter seguimento de pelo menos 12 semanas, e apresentar o desfecho de ACR20. A avaliação de qualidade metodológica dos ECRs era fraca, apenas utilizando a escala de Jadad, cujo uso é formalmente desencorajado pelas recomendações do manual de revisões sistemáticas da Cochrane Collaboration há vários anos<sup>53</sup>.

A análise estatística de cada tratamento imunobiológico versus placebo foi feita de maneira tradicional, com método de Mantel-Haenszel, com modelo de efeitos aleatórios. Para as comparações indiretas, não foi usada técnica de metanálises em rede, e sim o método de Bucher, o qual é bastante útil para comparação de 2 tratamentos que não tenham sido avaliados de forma *head to head*, mas que tenham um comparador comum, no caso o placebo<sup>50</sup>. Tendo em vista que metanálises recentes

havia mostrado semelhança entre os agentes anti-TNF mais antigos (IFX, ADA, GOL, ETA), algumas análises realizadas neste trabalho agruparam todos esses fármacos como um único tratamento, comparando este grupo com agentes mais novos, como CZP e SEC. Esse agrupamento facilitava a realização das análises, além de aumentar o poder estatístico das comparações, uma vez que o agrupamento dos fármacos ocasionava um maior número amostral na comparação.

Digno de nota, os estudos citados por Ungprasert e col. (2016) para justificar a equivalência entre IFX, ADA, GOL e ETA não foram desenhados com esse objetivo, e não fizeram uma demonstração inequívoca disto. No estudo que incluiu uma quantidade maior de evidência (revisão sistemática realizada por Lemos e col. ), não foi feita comparação indireta entre os estudos de imunobiológicos versus placebo<sup>61</sup>. Conforme pode-se observar na Figura 14, os resultados das metanálises de cada imunobiológico versus placebo são razoavelmente sobreponíveis; porém, não há uma comparação formal entre os mesmos.

Apenas três estudos compararam diretamente os imunobiológicos, sendo dois deles de natureza observacional, e todos eles de pequeno tamanho (Figura 15). Como se pode ver, os intervalos de confiança são amplos, não permitindo uma conclusão definitiva sobre a eficácia comparativa destes imunobiológicos. Deste modo, os dados mostrados no estudo de Lemos e col. (2014)<sup>61</sup> teriam como melhor conclusão “não há evidências que os tratamentos em avaliação possuem diferenças” (a qual, de fato, é a conclusão dos autores daquele estudo), e não “os tratamentos tem eficácia equivalente”, que parece ser o que Ungprasert e col. (2016) assumiram ao agrupar todos estes tratamentos. De todo modo, isto não chega a ser uma limitação que invalide o trabalho de Ungprasert e col. (2016).

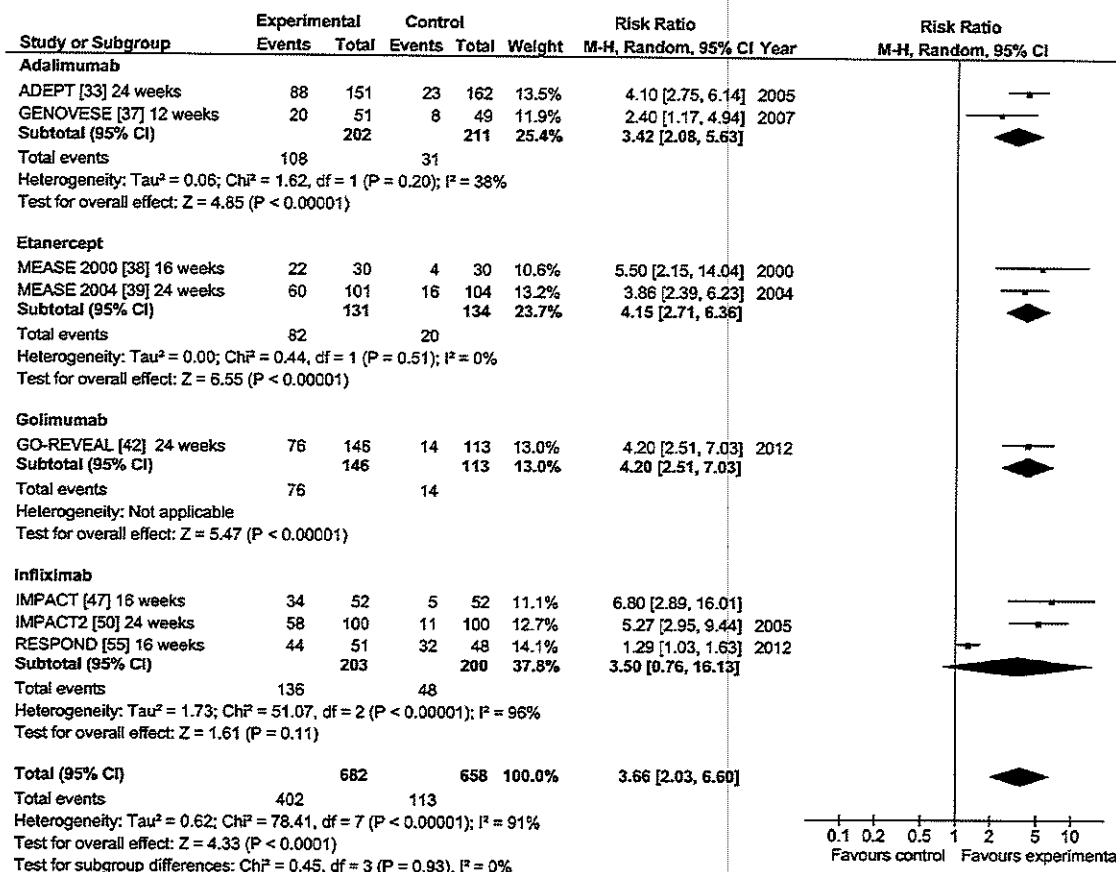


Figura 14. Metanálise de Lemos – imunobiológicos antigos versus placebo, para o desfecho de ACR20



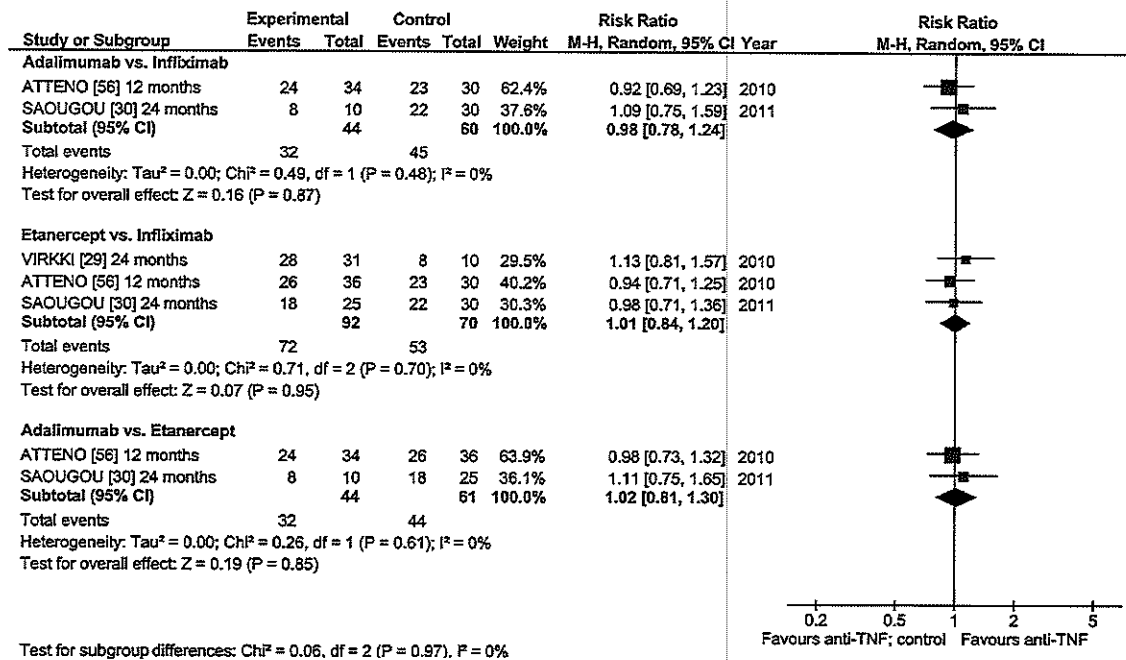


Figura 15. Metanálise de Lemos – comparação direta entre diferentes imunobiológicos para o desfecho de ACR20

Foram localizados 12 ECRs nesta revisão sistemática, realizados entre os anos de 2000 e 2015: 2 de IFX, 2 de ADA, 2 de ETA, 1 de GOL, 1 de CZP, 1 de SEC, 1 de ustequinumabe (UST) e 1 de apremilaste (APR). É importante salientar que houve vários ECRs publicados após esta metanálise, especialmente incluindo o SEC, como os estudos FIXTURE, ERASURE, FUTURE-3 e FUTURE-5. Desta forma, este trabalho, considerando a evidência acumulada nos dias de hoje, está um tanto desatualizado, com uma limitação grande no tocante à comparação CZP versus SEC.

Nas comparações diretas, todos os imunobiológicos tiveram resultados superiores ao placebo. Os resultados mais importantes relatados no artigo, dentro do objetivo do presente relatório, são os apresentados na Tabela 5, onde são mostrados os riscos relativos (RR) da comparação de diferentes imunobiológicos no desfecho ACR20. O grupo de anti-TNF antigos (IFX, ADA, GOL e ETA) foram superiores ao CZP no atingimento deste desfecho, com risco relativo de 2,20, e intervalo de confiança (IC) 95% de 1,48 a 3,26. Na análise individual de cada um destes 4 fármacos, apenas o ADA não teve resultado estatisticamente significativo de superioridade, com  $p=0,08$ . A comparação entre CZP e SEC teve resultado limítrofe na comparação com a dosagem de 150 mg deste último ( $p = 0,05$ ) e não significativo quando comparado com a dose de 300 mg ( $p = 0,08$ ).

Tabela 5. Comparação entre diferentes imunobiológicos em AP, no desfecho ACR20.

Intervenção	Comparador	RR	IC 95%	Valor p
Anti-TNF antigos	CZP	2,20	1,48 - 3,26	<0,001
ETA	CZP	2,18	1,26 - 3,78	<0,05
IFX	CZP	2,84	1,59 - 5,08	<0,001
ADA	CZP	1,70	0,94 - 4,97	0,08
GOL	CZP	2,70	1,37 - 5,33	0,004
Anti-TNF antigos	SEC 150 mg	1,10	0,58 - 2,09	0,33
Anti-TNF antigos	SEC 300 mg	1,21	0,63 - 2,29	0,57
CZP	SEC 150 mg	0,50	0,25 - 1,00	0,05
CZP	SEC 300 mg	0,55	0,28 - 1,09	0,08

**Nota:** Anti-TNF antigos incluem IFX, ADA, GOL e ETA. Riscos relativos (RR) acima de 1 indicam melhor desempenho da intervenção. IC 95% = intervalo de confiança.

Em comparações indiretas, é fundamental que os estudos que analisaram o fármaco X versus comparador comum tenham características semelhantes aos estudos do fármaco Y versus o mesmo comparador comum. O fato de que o comparador comum das análises seja placebo não garante essa comparabilidade por si só: é possível que diversos fatores façam com que a performance do placebo seja diferente nos estudos. Isto é discutido mais à fundo na revisão do documento do NICE, descrita a seguir, onde é levantado o problema de diferença de ano de realização dos estudos, havendo sugestão de que o placebo tenha desempenho superior ao longo do tempo (*placebo-creep*).

A comparação indireta de CZP e SEC não sofreria, em princípio, do problema de melhora do placebo ao longo do tempo, uma vez que os estudos são contemporâneos. Porém, conforme comentado acima, esta revisão sistemática incluiu um único ECR de SEC, já havendo outros 2 na literatura na população com AP, que foram incluídos em nossas análises.

#### 4.2.2. Avaliação de tecnologia em saúde do NICE – Corbett e col. (2017)

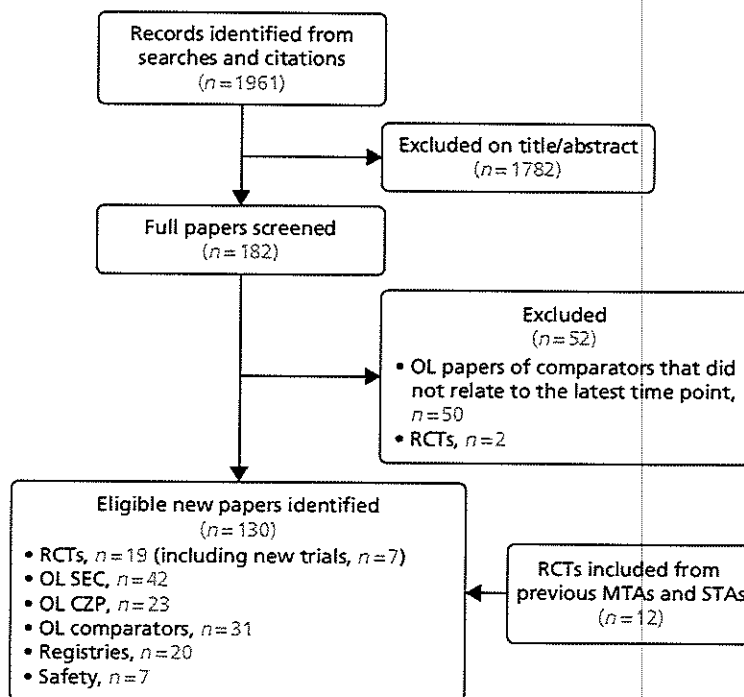
O estudo publicado por Corbett e col. (2017)<sup>48</sup> foi conduzido para avaliar, especificamente, as possíveis incorporações de CZP e SEC no sistema de saúde inglês. Na Inglaterra, até o momento do trabalho em questão, o tratamento de primeira linha deveria ser um dentre os seguintes tratamentos: ADA, IFX, GOL e ETA. UST estava aprovado para pacientes refratários, e APR não havia sido incorporado. O documento original apresentava primeiro a metodologia e resultados da revisão sistemática, e depois a metodologia e resultados da metanálises em rede. Optamos por manter a mesma ordem no presente relatório.

Foi realizada busca sistemática no MEDLINE, Embase, Cochrane Central, e diversas outras bases, por estudos que tivessem incluído ao menos um dos seguintes imunobiológicos no tratamento de AP: CZP, SEC, ADA, IFX, GOL, ETA, UST e APR. O desenho buscado era de ECRs, mas também foram incluídos estudos de extensão abertos pós-ECRs (OLES, do inglês *open label extension study*). Para eventos adversos, estudos com desenho observacional também foram incluídos. Para o estudo ser elegível, ele deveria obrigatoriamente reportar algum dos seguintes desfechos: ACR 20/50/70, PASI ou HAQ-DI. As buscas foram encerradas em abril de 2016. Porém, como também foram buscados resumos de congressos, é possível que algum trabalho publicado como texto na íntegra após essa data tenha sido incluído.

Sobre a extração de dados, importante ressaltar o seguinte procedimento: sempre foram extraídos os dados de análise por ITT para desfechos dicotômicos, onde, para o caso de existência de dados faltantes, foi assumido o pior desfecho (portanto, não resposta). Por causa disso, podem haver mínimas diferenças entre os denominadores usados nos estudos originais e os estimados neste estudo (segundo os autores, o único estudo que efetivamente teve diferenças foi o ADEPT, de ADA). Para a avaliação da qualidade metodológica dos ECRs, foi usada uma versão modificada da ferramenta da Cochrane, incluindo uma análise de desequilíbrio de características na linha de base (*baseline imbalance*).

Foram localizados 19 ECRs (Figura 16), dos quais 17 eram comparações dos imunobiológicos contra placebo. A contagem de estudos por imunobiológico foi a

seguinte: um estudo de CZP, três de SEC, um de GOL, dois de IFX, dois de ETA, três de ADA, dois de UST e três de APR. Além destes, apenas dois estudos compararam mais de um imunobiológico: um de SEC vs UST, e outro envolvendo IFX, ETA e ADA. O ECR FUTURE 1, de SEC, foi excluído por não ter usado dose dentro do que está previsto atualmente em bula. Os estudos FUTURE 3 e 5, ambos com testagem de SEC 150 mg e 300 mg em pacientes com AP, ainda não haviam sido concluídos, portanto não foram incluídos nesta metanálise. O estudo FUTURE 4, que estava em andamento naquele momento, apresenta atualmente uma publicação em anais de congresso<sup>62</sup>. Vale salientar que este estudo não foi incluído em nossa revisão por investigar apenas SEC 150 mg com ou sem LD em comparação com placebo, não incluindo a dose de interesse da nossa comparação.



*Figura 16. Fluxograma de seleção de estudos da revisão sistemática do NICE*

Nesta seção do estudo do NICE, são apresentados os resultados de cada imunobiológico versus placebo, com todos eles mostrando desfechos superiores. O único estudo envolvendo vários imunobiológicos comparados diretamente (IFX, ADA e

ETA) era pequeno, não permitindo nenhuma conclusão definitiva. Os estudos contra placebo tinham em geral boa qualidade metodológica.

Ainda na revisão sobre evidência clínica de CZP, são apresentados alguns dados de segurança. Em uma revisão sistemática da Cochrane que avaliou a incidência de eventos adversos de nove diferentes imunobiológicos em diversas doenças, foram incluídos dados de quase 60.000 pacientes, entre ensaios clínicos e estudos de extensão<sup>63</sup>. Na comparação com o placebo, apenas IFX e CZP foram associados com maior incidência de eventos adversos de forma estatisticamente significativa. O CZP teve maior taxa de infecções graves, com um número necessário para dano (*number needed to harm - NNH*) de 12 (intervalo de credibilidade de 95% [ICr95%, equivalente bayesiano para IC95%] = 4 – 79), e de eventos adversos graves, com NNH de 18 (ICr95%: 9 - 162). Em outra revisão sistemática com metanálise encontrada pelos autores do NICE, porém apenas publicada como resumo, o CZP teve maior incidência de eventos adversos graves do que GOL (OR = 2,02, ICr95% = 1,26 – 3,25), ETA (OR = 1,70, ICr95% = 1,15 – 2,51) e ADA (OR = 1,44, ICr95% = 1,02 – 2,02).

Em termos de populações incluídas nos estudos dos imunobiológicos de maior interesse deste trabalho, os pacientes de ensaios clínicos de SEC tinham em média maior refratariedade ao tratamento do que pacientes do ensaio clínico de CZP: o percentual de pacientes utilizando imunobiológicos previamente era maior no SEC, e nos estudos de SEC era permitido a inclusão de pacientes com falha primária a imunobiológicos, o que não ocorria no estudo RAPID-PsA. Por este motivo, o NICE considerou inadequado, na análise de comparações indiretas apresentada a seguir, comparar os pacientes com uso prévio de imunobiológicos entre SEC e CZP, por considerar os pacientes de SEC com prognóstico pior (pela questão de inclusão de falha primária), o que deixaria a comparação desbalanceada.

A metanálise em rede foi feita utilizando-se metodologia bayesiana, frequentemente usada nesse tipo de comparação. O principal desafio no estudo foi a questão da comparabilidade dos ensaios clínicos dos vários imunobiológicos. Para uma comparação indireta robusta, é necessário que haja um comparador comum, que neste caso seria o placebo. Porém, foi observado que, ao longo dos anos, os novos estudos

foram apresentando maiores taxas de resposta nos grupos placebo. Vários dados estão como “classified information” no documento do NICE; porém, é dito que a diferença entre as respostas no placebo era expressiva.

Foram avaliadas diversas variáveis prognósticas dos pacientes que pudessem explicar essa melhora ao longo do tempo, para que os modelos estatísticos pudessem ser ajustados por variáveis clínicas. Porém, não foi detectada alguma variável que conseguisse explicar tal fenômeno. Foram propostas algumas teorias, envolvendo a expectativa dos pacientes mudando ao longo do tempo (e, como os desfechos são de certa forma subjetivos, isto poderia ser uma influência), entretanto sem conclusões definitivas. De qualquer forma, os pesquisadores acharam que o fenômeno não poderia ser ignorado, e deveria haver ao menos alguma análise que tentasse corrigir os resultados para esta melhor resposta do placebo ao longo do tempo.

Além do modelo bruto (isto é, sem nenhum ajuste posterior dos dados), foram postulados outros 6 modelos, cada um com diferentes ajustes estatísticos. O modelo que foi considerado mais robusto foi o que ajustou pelo efeito de classe (anti-interleucina versus anti-TNF) e a questão da evolução do efeito do placebo ao longo do tempo – sendo feita então uma metanálise com meta-regressão, onde o ajuste da meta-regressão foi justamente pela variação da resposta do placebo ao longo dos anos. Nos resultados, o documento então apresentou os resultados tanto do modelo bruto como do modelo ajustado.

A rede de evidências, assim como nome dos ensaios clínicos de cada comparação direta, é apresentada na Figura 17. Muitos dos resultados apresentados pelo NICE são de taxas individuais em cada tratamento (ou seja, não os dados comparando os diversos tratamentos), e, em alguns momentos, dados em escalas de pouca possibilidade de interpretação, como a *probit* e *log odds*. Os resultados mais passíveis de interpretação são os *odds ratios* de cada tratamento versus placebo, no modelo bruto e modelo ajustado, para o desfecho de PsARC. Os resultados para a população sem exposição prévia a agentes anti-TNF são reproduzidos na Tabela 6.

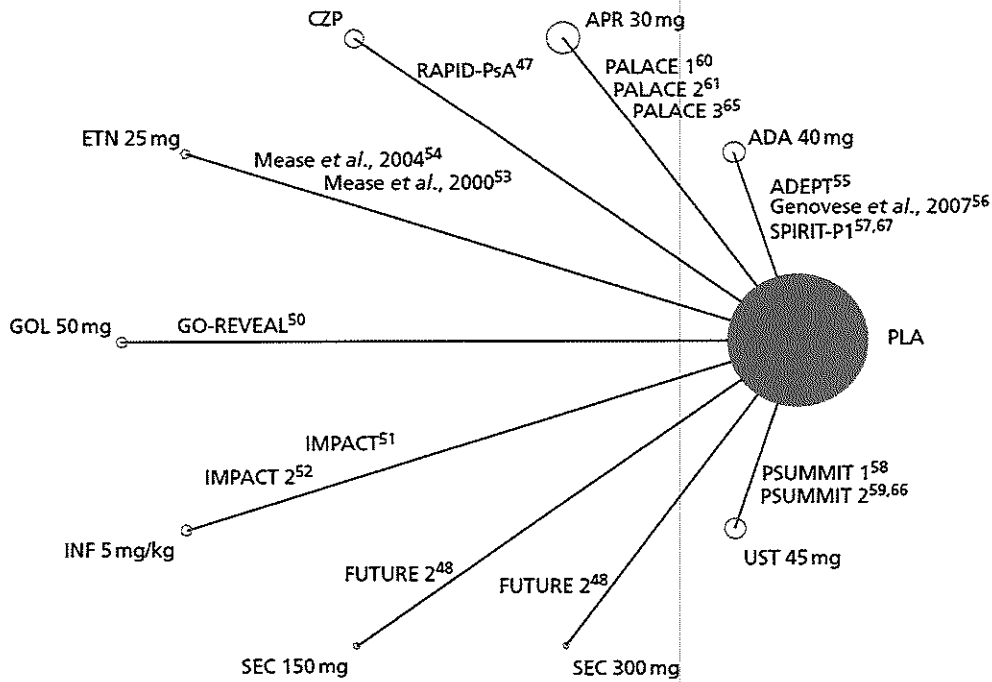


Figura 17. Rede de evidências na metanálise conduzida pelo NICE.

Tabela 6. Resultado da metanálise nos modelos bruto e ajustado, para o desfecho PsARC

Intervenção	Modelo bruto	Modelo ajustado
	OR (ICr95%) versus placebo	OR (ICr95%) versus placebo
CZP	2,99 (1,88 a 4,81)	5,56 (3,59 a 9,11)
SEC 300 mg	3,25 (1,56 a 6,89)	6,25 (3,15 a 13,31)
SEC 150 mg	3,24 (1,54 a 6,96)	6,18 (3,10 a 13,30)
GOL	10,37 (5,87 a 18,98)	5,54 (3,23 a 9,06)
ADA	4,06 (2,70 a 6,21)	3,33 (2,30 a 4,70)
IFX	9,93 (5,91 a 17,06)	6,52 (4,18 a 10,04)
ETA	7,71 (4,53 a 13,58)	6,50 (4,38 a 9,85)

**Nota:** ADA: Adalimumabe; CZP: Certolizumabe pegol; GOL: Golimumabe; ETA: Etanercepte; ICr95%: intervalo de credibilidade de 95% - equivalente bayesiano para o intervalo de confiança de 95%; IFX: Infliximabe; OR: Odds ratio; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria; SEC: Secuquinumabe.

Não são apresentados testes estatísticos formais comparando os tratamentos. Porém, como pode-se ver facilmente, os ICr95% do CZP não possuem nenhuma sobreposição com os ICr95% de GOL e IFX, e praticamente nenhuma sobreposição com

ETA, sugerindo fortemente que, no modelo não ajustado (bruto), CZP seja pior. Porém, no modelo ajustado, existe uma grande sobreposição dos intervalos de confiança, o que sugere que o CZP não seja inferior aos demais tratamentos, e sim que teria uma eficácia bastante semelhante.

No modelo bruto, CZP também apresenta resultados inferiores aos anti-TNF antigos para os desfechos de resposta ACR, bem como resposta PASI, com nenhum a mínimo cruzamento de seus IC95%. Entretanto, com o modelo ajustado, há um cruzamento considerável entre os IC95%, sugerindo que CZP seja não-inferior aos demais, para os desfechos ACR e PASI, conforme pode ser observado, respectivamente, na **Erro!**

**Autoreferência de indicador não válida. e**

Tabela 8, a seguir. Importante ressaltar novamente que os resultados de SEC aqui apresentados são pouco úteis, uma vez que novos ensaios clínicos foram realizados posteriormente, conforme comentado acima.

Na discussão dos resultados, é repetido em diversos momentos que a eficácia comparativa do CZP frente aos seus comparadores é incerta. Esta incerteza advém das diferentes conclusões a que se chega, dependendo do modelo usado (bruto ou ajustado). Abaixo, transcrevemos os principais trechos onde isso é apresentado.

*“The probabilities for CZP changed between the models. It appears to be less efficacious than all other treatments, except APR and ETN, in achieving PASI responses in the unadjusted model. However, in the adjusted model, CZP appears to be more efficacious than GOL, UST, APR and ETN, and similar to ADA.”*

*“Similarly, for ACR responses, differences between treatments were uncertain, with wide CrIs that mostly overlapped with each other. The unadjusted results suggested that patients taking SEC or CZP had lower probabilities of a response than those for INF, ETN, GOL and ADA. After adjustment for placebo response, the probabilities of a response for both SEC and CZP increased; those for SEC were very similar to those for INF.”*



Tabela 7. Resultado da metanálise nos modelos bruto e ajustado, para o desfecho ACR

Intervenção	Modelo bruto			Modelo ajustado		
	Proporção mediana (ICr95%)			Proporção mediana (ICr95%)		
	ACR20	ACR50	ACR70	ACR20	ACR50	ACR70
CZP	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)
SEC 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)
SEC 150 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)
GOL	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)
ADA	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)
IFX	0,75 (0,65 a 0,76)	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)
ETA	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)

**Nota:** Resultados são proporção mediana de pacientes que atingiram de resposta com cada intervenção ACR: American College of Rheumatology; ADA: Adalimumabe; CZP: Certolizumabe pegol; GOL: Golimumabe; ETA: Etanercepte; ICr95%: intervalo de credibilidade de 95% - equivalente bayesiano para o intervalo de confiança de 95%; IFX: Infliximabe; SEC: Secuquinumabe.

“Across all outcomes, the NMA results for the biologic-naive subpopulation indicated that, although SEC and CZP were effective, their relative effectiveness compared with ETN, ADA, GOL and INF and with each other was **uncertain** (the rankings of treatment varied with outcome and analysis). However, both agents did seem consistently more effective than APR. The results indicate that SEC and INF are the most effective in terms of PASI response.”

“The NMA results for the biologic-naive subpopulations indicated that the effectiveness of SEC and CZP relative to other biologics and each other was **uncertain**.”

Tabela 8. Resultado da metanálise nos modelos bruto e ajustado, para o desfecho PASI

Intervenção	Modelo bruto			Modelo ajustado		
	Proporção mediana (ICr95%)			Proporção mediana (ICr95%)		
	PASI50	PASI75	ACR90	PASI50	PASI75	ACR90
CZP	0,44 (0,31	0,23 (0,14	0,10 (0,05	0,66 (0,50	0,43 (0,29	0,23 (0,13
	a 0,59)	a 0,36)	a 0,18)	a 0,82)	a 0,63)	a 0,41)
SEC 300 mg	0,82 (0,61	0,63 (0,38	0,41 (0,19	0,80 (0,62	0,60 (0,40	0,38 (0,21
	a 0,94)	a 0,84)	a 0,67)	a 0,91)	a 0,78)	a 0,58)
SEC 150 mg	0,80 (0,59	0,60 (0,36	0,38 (0,18	0,78 (0,60	0,58 (0,38	0,36 (0,19
	a 0,93)	a 0,82)	a 0,63)	a 0,90)	a 0,75)	a 0,54)
GOL	0,73 (0,58	0,51 (0,35	0,30 (0,17	0,55 (0,36	0,32 (0,17	0,15 (0,07
	a 0,86)	a 0,68)	a 0,47)	a 0,70)	a 0,48)	a 0,27)
ADA	0,68 (0,55	0,45 (0,32	0,24 (0,15	0,66 (0,54	0,43 (0,32	0,23 (0,15
	a 0,78)	a 0,58)	a 0,36)	a 0,76)	a 0,55)	a 0,33)
IFX	0,92 (0,84	0,79 (0,67	0,59 (0,44	0,78 (0,39	0,58 (0,39	0,36 (0,20
	a 0,96)	a 0,88)	a 0,73)	a 0,73)	a 0,73)	a 0,52)
ETA	0,41 (0,15	0,21 (0,05	0,08 (0,01	0,43 (0,20	0,23 (0,08	0,10 (0,02
	a 0,72)	a 0,50)	a 0,29)	a 0,69)	a 0,47)	a 0,26)

**Nota:** Resultados são proporção mediana de pacientes que atingiram de resposta com cada intervenção. ADA: Adalimumabe; CZP: Certolizumabe pegol; GOL: Golimumabe; ETA: Etanercepte; ICr95%: intervalo de credibilidade de 95% - equivalente bayesiano para o intervalo de confiança de 95%; IFX: Infliximabe; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SEC: Secuquinumabe.

#### 4.2.3. Características dos estudos incluídos nas metanálises de comparações indiretas prévias para outros anti-TNF

Apresentamos na Tabela 9, a seguir, um resumo das características dos estudos incluídos nas revisões sistemáticas descritas acima para os anti-TNF disponíveis no SUS, além de CZP. Adicionalmente, apresentamos a avaliação do risco de viés destes estudos, na Tabela 10.

*Tabela 9 - Resumo dos estudos clínicos para outros anti-TNF disponíveis no SUS, incluídos em metanálises de comparações indiretas prévias*

Estudo	Autor, ano	Desfechos	Localização	Desenho	Patrocínio	Intervenções randomizadas	Número de pacientes
ADEPT <sup>64</sup>	Mease, 2005	ACR 20,	Europa,	Estudo	Abbott Laboratories	ADA	n=151
		ACR50, ACR 70, PsARC, HAQ DI e SF-36, entre outros	EUA	clínico randomizado duplo cego		PBO	n=162
IMPACT <sup>65</sup>	Antoni, 2005	ACR 20,	EUA,	Estudo	Centocor, Schering-Plough	IFX	n=52
		ACR50, ACR 70, PsARC e HAQ, entre outros	Canadá, Europa	clínico randomizado duplo cego		PBO	n=52
IMPACT 2 <sup>66</sup>	Antoni, 2005	ACR 20,	EUA,	Estudo	Centocor, Schering-Plough	IFX	n=100
		ACR50, ACR 70, PsARC e SF-36, entre outros	Canadá, Europa	clínico randomizado duplo cego fase 3		PBO	n=100
M02-570 <sup>67</sup>	Genovese, 2008	ACR 20 e PsARC	EUA, Canadá	Estudo	Abbott Laboratories	ADA	n=51
				clínico randomizado duplo cego fase 3		PBO	n=51
NCT00317499 <sup>68</sup>	Mease, 2000	ACR 20,	EUA	Estudo	Immunex (Amgen)	ETA	n=101
		ACR 50, ACR 70 e PsARC, entre outros		clínico randomizado duplo cego		PBO	n=104
University of Washington <sup>69</sup>	Mease, 2004	ACR 20,	EUA	Estudo	Immunex	ETA	n=30
		ACR50, ACR 70, PsARC, HAQ DI e SF-36, entre outros		clínico randomizado duplo cego		PBO	n=30
GO-REVEAL <sup>70</sup>	Kavanaugh, 2009	ACR 20,	América do Norte e Europa	Estudo	Centocor, Schering-Plough	GOL 50 mg	n=146
		ACR50, ACR 70, PsARC, HAQ DI e SF-36, entre outros		clínico randomizado duplo cego fase 3		GOL 100 mg	n=146
						PBO	n=113



RAPID-PsA <sup>54</sup>	Mease,	ACR 20,	America do	Estudo	UCB	CZP 200 mg	n=138
	2014	ACR50, ACR	Norte,	clínico		Q2W	n=135
		70, PsARC e	América	randomizado		CZP 400 mg	n=136
		HAQ DI,	Latina,	duplo cego		Q4W	
		entre	Europa	fase 3		Placebo	
	outros						

**Nota:** ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETA: etanercepte; IFX: infliximabe; GOL: golimumabe.

**Tabela 10 - Riscos de viés dos estudos clínicos para outros anti-TNF disponíveis no SUS, incluídos em metanálises de comparações indiretas prévias**

Estudo	MMCD biológico	Randomização	Alocação	Cegamento dos participantes	Cegamento do pesquisador	Dados incompletos	Relatório seleto	Outras fontes de vieses
<b>ADEPT<sup>64</sup></b>	ADA	Incerto	Incerto	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Incerto	Baixo risco
<b>IMPACT<sup>65</sup></b>	IFX	Incerto	Baixo risco	Baixo risco	Incerto	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
<b>IMPACT 2<sup>66</sup></b>	IFX	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Incerto	Baixo risco	Incerto	Baixo risco
<b>M02-570 Study<sup>67</sup></b>	ADA	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Incerto	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
<b>NCT00317499<sup>68</sup></b>	ETA	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Baixo risco	High risk	Baixo risco
<b>University of Washington<sup>69</sup></b>	ETA	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Incerto	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
<b>GO-REVEAL<sup>70</sup></b>	GOL	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Incerto	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco

**Nota:** ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ETA: etanercepte; IFX: infliximabe; GOL: golimumabe.

### 4.3. Evidências complementares

#### 4.3.1. Certolizumabe Pegol em doença de Crohn

Para verificar o efeito das terapias de interesse sobre manifestações da doença de Crohn (doença para qual o CZP já está incorporado no SUS) em pacientes com AP ou psoríase, foi conduzida uma busca adicional na base de dados Medline (acessada via PubMed) no dia 03/09/2018. Não foi utilizada restrição de data de publicação ou linguagem e não foi utilizado filtro para tipo de estudo. A estratégia de busca detalhada está descrita na Tabela 11.

Tabela 11. Estratégia de busca por estudos em doença de Crohn

Identificador	Estratégia	N
#1	"Arthritis, Psoriatic"[Mesh] OR "Arthritis, Psoriatic" OR "Psoriasis, Arthritic" OR "Arthritic Psoriasis" OR "Psoriatic Arthritis" OR "Psoriasis Arthropathica" OR "Psoriatic Arthropathy" OR "Arthropathies, Psoriatic" OR "Arthropathy, Psoriatic" OR "Psoriatic Arthropathies"	9.193
#2	"Psoriasis"[Mesh] OR "Psoriasis"	46.174
#3	#1 OR #2	47.917
#4	"Certolizumab Pegol"[Mesh] OR "Certolizumab Pegol" OR "Cimzia" OR "CDP870" OR "CDP 870"	854
#5	"secukinumab" [Supplementary Concept] OR "secukinumab" OR "Cosentyx" OR "AIN 457" OR "AIN457" OR "AIN-457"	558
#6	#5 OR #6	1.390
#7	"Crohn Disease"[Mesh] OR "Crohn Disease" OR "Crohn's Disease" OR "Inflammatory Bowel Disease 1"	50.197
<b>Busca completa</b>	<b>#3 AND #6 AND #7</b>	<b>53</b>

Os critérios para seleção dos estudos seriam ECRs que investigassem o efeito de CZP ou SEC 300 mg em pacientes com AP ou psoríase e doença de Crohn concomitante ou revisões sistemáticas que abordassem os efeitos das medicações de interesse em

pacientes com doença de Crohn. A busca complementar para doença de Crohn resultou em 53 registros, sendo selecionada uma revisão sistemática para descrição neste relatório<sup>71</sup>.

A revisão de Whitlock e col. (2018)<sup>71</sup> apresentava o objetivo de avaliar as opções terapêuticas para pacientes com psoríase e DII, incluindo doença de Crohn. Os autores conduziram suas buscas no PubMed por estudos indexados até 14 de fevereiro de 2017, utilizando termos para diversas medicações e para as doenças de interesse, utilizando o filtro automático do PubMed para ensaio clínico. Apenas ECRs controlados e duplo-cegos seriam elegíveis.

As buscas resultaram em 2.282 registros, e, ao final do processo de seleção, 135 estudos foram incluídos. Os autores classificaram o nível de evidência de acordo com os critérios de Shekelle e col., em nível IA (evidência de metanálises de ECR), IB (evidência de ECR), IIA (evidência de estudos controlados não randomizados), IIB (outros estudos quase-experimentais) ou III (evidências de estudos descritivos não-experimentais) e a força da eficácia classificada em “forte”, “moderada” ou “modesta” em comparação com as outras opções de tratamento.

Considerando as intervenções de interesse deste relatório, Whitlock e col. (2018) identificam que CZP apresenta eficácia “forte”, com nível de evidência IA no tratamento de doença de Crohn, com uma taxa de remissão da doença em torno de 48% em 26 semanas. As evidências identificadas pelos autores incluem uma metanálise de comparações múltiplas<sup>72</sup> e três ECRs que comprovam sua eficácia e segurança nesta população<sup>73-75</sup>.

Por outro lado, SEC apresenta evidência de não-eficácia no tratamento de doença de Crohn (nível IB). Além disto, análises agrupadas de ensaios clínicos fase II e fase III com uso de SEC em psoríase em placas<sup>76</sup> e em espondilite anquilosante<sup>77</sup> indicam um risco potencial de desenvolvimento ou exacerbação de DII. Desta forma, além de não-eficácia identificada na população com doença de Crohn, Whitlock e col. (2018) ainda recomendam cautela ao prescrever SEC para pacientes com DII, considerando o risco potencial de exacerbação com seu uso<sup>71</sup>. Isto é reforçado na própria bula de SEC, onde

é indicado cautela no uso do medicamento por alguma outra indicação em pacientes com Crohn.

Conforme apresentado na descrição dos estudos, nenhum caso de DII foi reportado no estudo RAPID-PsA<sup>54</sup> em até 52 semanas, enquanto foram identificados dois casos de colite ulcerativa no FUTURE 2, um caso de DII no FUTURE 3, e, no estudo FUTURE 5, dois pacientes apresentaram DII, um desenvolveu colite ulcerativa, e um foi diagnosticado com doença de Crohn no mesmo período.

#### **4.3.2. Certolizumabe Pegol em mulheres gestantes e lactantes**

A maioria das doenças inflamatórias crônicas são mais prevalentes em mulheres<sup>78</sup>. Desta forma, a discussão quanto à possibilidade de uso de terapias durante o período gestacional é necessária, principalmente no tocante à segurança para o feto e recém-nascido. Geralmente, terapias anti-TNF que oferecem bons resultados no tratamento de doenças inflamatórias crônicas, tais quais AP, são geralmente descontinuadas após o primeiro trimestre para limitar-se a transferência placentária da droga para o feto. O transporte de imunoglobulina G transplacentária da mãe para o bebê é mediada pelo receptor neonatal de fragmento cristalizável (RnFc), um processo que ocorre principalmente durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez<sup>79</sup>. O CZP, é um anti-TNF que, diferente dos demais, é livre de região Fc e portanto não faz ligação com o RnFc e, conseqüentemente, não é esperado que ocorra transferência placentária<sup>80</sup>.

Gisbert e Chaparro (2013) investigaram, através de uma revisão sistemática, a segurança de anti-TNF durante gravidez e lactação em mulheres com DII, tendo referido que, de maneira geral, o uso de medicações anti-TNF após o segundo trimestre de gestação leva à exposição do feto e potencial aumento de infecções em bebês, sugerindo que os tratamentos com esta classe medicamentosa sejam interrompidos após o segundo trimestre de gravidez<sup>81</sup>. Entretanto, os autores identificam que pela ausência de segmento Fc na composição de CZP, o mesmo talvez não precise ser interrompido durante a gravidez<sup>81</sup>. Neste sentido, Porter e col. (2016) verificaram em testes *in vitro* com placentas humanas que CZP, conforme esperado, não apresenta

afinidade de ligação com RnFc e apresenta taxa de transferência significativamente menor que a verificada com IFX, ADA e ETA, sendo inclusive menor do que o controle negativo<sup>82</sup>.

Mahadevan e col. (2013) investigaram o uso de anti-TNF em 31 mulheres com DII recebendo IFX (n = 11), ADA (n = 10) ou CZP (n = 10) enquanto gestantes<sup>83</sup>. As concentrações de IFX e ADA, mas não de CZP, eram maiores no sêrum e cordões umbilicais dos neonatos do que no sêrum de suas mães. Ambos IFX e ADA podiam ser detectados no sêrum dos bebês em 6 meses de seguimento, mas nenhuma anomalia congênita ou complicações sérias foram reportadas. Os autores concluem que CZP apresenta o menor nível de transferência placentária (apresentando uma concentração no bebê de cerca de 3,9% a da mãe, enquanto as concentrações de IFX e ADA foram de 160% e 153%, respectivamente) e que portanto, poderia ter seu uso continuado durante toda a gestação<sup>83</sup>.

A *European League Against Rheumatism* (EULAR), em 2016 desenvolveu um documento com recomendações baseadas em uma revisão sistemática da literatura quanto ao uso de drogas anti-reumáticas durante a gestação e lactação. Embora identificadas limitações na literatura, a EULAR reforça que é possível a realização de tratamento medicamentoso eficaz durante a gravidez e lactação com razoável segurança para o feto/criança. Uma das recomendações é que CZP pode ser utilizado durante todo o período de gravidez, tendo em vista a não-detecção da medicação no leite materno, soro de recém-nascidos e ausência de registros de eventos adversos em lactentes<sup>84</sup>.

Outra sociedade internacional apresenta posicionamento semelhante. A *British Society of Rheumatology* (BSR) em associação com a *British Health Professionals in Rheumatology* (BHPR) desenvolveram uma diretriz em 2016 para prescrição de drogas durante a gravidez e lactação, que teve seus métodos acreditados pelo NICE. Esta diretriz aponta que o CZP é o único anti-TNF que é compatível com a utilização durante os três trimestres de gravidez, além do período de amamentação<sup>85</sup>.

Após a elaboração destes documentos, foram publicados dois estudos farmacocinéticos, envolvendo o uso de CZP em mulheres gestantes e em lactantes. O



estudo CRIB (*ClinicalTrials.gov*: NCT02019602), reportado por Mariette e col. (2018) investigou a transferência placentária com o uso de CZP para alguma doença inflamatória crônica, incluindo AP, em 16 mulheres grávidas com  $\geq 30$  semanas de gestação<sup>86</sup>. As mulheres receberam CZP 200 mg Q2W a cada 2 semanas ou 400 mg a cada 4 semanas. Foram avaliadas as concentrações de CZP no plasma dos recém-nascidos e das mães, bem como nos cordões umbilicais. Apenas três cordões umbilicais apresentaram uma concentração quantificável de CZP, que foi no máximo 0,25% da concentração plasmática das mães. De 14 recém-nascidos incluídos na análise por protocolo, 13 não apresentaram níveis quantificáveis de CZP no plasma ao nascer e um apresentava uma concentração mínima, equivalente a 0,09% da concentração plasmática materna. Os resultados do estudo apontaram nenhuma a mínima transferência placentária de CZP<sup>86</sup>.

O estudo CRADLE (*ClinicalTrials.gov*: NCT02154425), complementarmente ao CRIB, investigou mulheres lactantes tratadas com CZP, investigando a concentração de CZP em amostras de leite<sup>46</sup>. Foram incluídas 17 mulheres, em até 6 semanas de pós-parto. As dosagens de CZP seguiram o mesmo padrão do CRIB. Após ao menos três doses de CZP, as amostras de leite foram colhidas em dias sequenciais. Para 4 mulheres, todas as amostras apresentaram concentrações abaixo do nível de identificação, sendo que 56% de todas as amostras de leite não apresentavam concentrações mensuráveis de CZP. Os autores calcularam a dose média diária do bebê, sendo de 0 a 0,0104mg/kg por dia, com dose relativa da criança de 0,15%. Estes resultados sugerem que o nível de CZP ingerido por lactentes é mínima, indicando que o tratamento com CZP pode ser mantido durante a amamentação<sup>46</sup>.

Adicionalmente, Clowse e col. (2018) apresentaram resultados para uma análise de um banco de dados de segurança da UCB, quanto à exposição de mulheres grávidas à CZP<sup>87</sup>. A análise restringiu-se aos registros coletados prospectivamente. Foram descritos resultados para 528 gravidezes, incluindo 10 gemelares, para as quais haviam desfechos conhecidos. Destas, 83% apresentavam exposição durante o 1º trimestre e 38% apresentaram exposição durante todo o período gestacional. Nesta coorte, 82% das crianças nasceram vivas, ocorreram abortos espontâneos em 9%, abortos eletivos

em 5% e partos prematuros em 1%. Apenas 2% apresentaram malformações congênitas maiores. Os autores consideram que estes resultados não indicam efeitos teratogênicos de CZP, com uma frequência de malformações similar à da população europeia em geral, bem como não aumentou o risco de morte fetal.

#### **4.3.3. Artrite Psoriásica e risco cardiovascular – efeito de anti-TNF**

O processo de aterosclerose é acelerado em pacientes com diversas doenças reumatológicas crônicas, incluindo AP. Pacientes com AP e apresentam uma prevalência aumentada de fatores de risco cardiovascular bem como de síndrome metabólica, sendo altamente predispostos à morte prematura por doença vascular arterosclerótica<sup>88</sup>. Alguns fatores imunológicos característicos da AP parecem influenciar a sobrecarga aterosclerótica nesses pacientes, incluindo TNF- $\alpha$ <sup>88</sup>. Neste sentido, o uso de medicamentos anti-TNF parece ter impacto sobre a formação e estabilização de placas ateroscleróticas e, conseqüentemente, sobre ocorrência de eventos cardiovasculares, conforme apontado pelos estudos descritos a seguir.

Di Minno e col. (2011)<sup>89</sup>, em um estudo transversal, verificaram espessura média-intimal das artérias carótidas (*intima-media thickness* – IMT-C) em 202 pacientes com AP através de ultrassonografia, para detecção de aterosclerose subclínica. Dos pacientes incluídos, 120 estavam em uso de anti-TNF e 104 em MMCD sintéticos há pelo menos 1 ano. Os resultados apontaram que a IMT-C é maior em pacientes em uso de MMCD sintéticos do que em pacientes em uso de agentes anti-TNF, o que vai ao encontro do conceito de que a redução de inflamação sistêmica pode impedir a cascata de fatores que leva ao aumento risco vascular em pacientes com AP.

Adicionalmente, Tam e col. (2011)<sup>90</sup>, com o objetivo de verificar se 12 semanas de tratamento com anti-TNF é capaz de reduzir IMT-C em pacientes com AP, conduziram um estudo observacional prospectivo com seguimento de 2 anos. O estudo incluiu 40 pacientes com AP, dentre os quais 9 utilizaram anti-TNF por todo o período do estudo, 11 interromperam após 12 semanas e 20 que nunca haviam utilizado anti-TNF. Após 12 semanas foi verificada uma redução significativa na IMT-C máxima em ambos os grupos

expostos à anti-TNF. Após um seguimento médio de 24,7 meses, a redução da IMT-C máxima se manteve apenas no grupo que manteve o uso de anti-TNF. O grupo que utilizou e interrompeu em 12 semanas apresentou valores de IMT-C similares ao início do seguimento, e os pacientes que nunca utilizaram anti-TNF apresentaram um aumento progressivo significativo ao final do seguimento. Estes resultados sugerem que anti-TNF por 12 semanas atrasa significativamente a progressão de aterosclerose em longo prazo, enquanto o uso prolongado é capaz de produzir regressão da IMT-C máxima em pacientes com AP.

Yang e col. (2016)<sup>91</sup> conduziram uma revisão sistemática em diversas bases de dados (MEDLINE, Embase, Cochrane Library, *Wanfang database* e ClinicalTrials.gov), por estudos publicados até dezembro de 2015, que verificassem o efeito de agentes anti-TNF sobre eventos adversos cardiovasculares maiores (mortalidade cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral) em pacientes com psoríase com ou sem AP. Foram incluídos 5 estudos na metanálise, incluindo um total de 49.795 pacientes, seguidos por um período médio de 38 meses. O uso de anti-TNF (ADA, ETA, GOL ou IFX) esteve associado com uma redução significativa do risco de eventos cardiovasculares em comparação com fototerapia ou tratamento tópico (RR = 0,58, IC95% = 0,43 a 0,77) ou tratamento com metotrexato (RR = 0,67, IC95% = 0,52 a 0,88). O risco de infarto agudo do miocárdio também foi significativamente menor com uso de anti-TNF em comparação com fototerapia ou tratamento tópico (RR = 0,73, IC95% = 0,59 a 0,90) ou metotrexato (RR = 0,0,65, IC95% = 0,48 a 0,89).

Recentemente, Lee e col. (2018)<sup>92</sup> reportaram análises de um estudo de coorte nacional australiano, que acompanhou pacientes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante e AP. O objetivo do estudo foi verificar o risco de eventos cardiovasculares com o uso de anti-TNF (incluindo ADA, IFX, CZP, ETA e GOL) em comparação com outros tratamentos biológicos (rituximabe, abatacepte e tocilizumabe) ou não-biológicos para estas condições. Foram incluídos 4.140 pacientes (76,5% com artrite reumatoide, 13,5% com espondilite anquilosante e 412 com AP), incluídos na coorte entre 2001 e 2015, totalizando 19.627 pacientes-anos. Após ajuste multivariado, foi verificada uma redução do risco de eventos cardiovasculares com o uso de anti-TNF (*hazard ratio* – HR = 0,85,

IC95% = 0,76 a 0,95) e com o uso de outros medicamentos biológicos (HR = 0,81, IC95% = 0,70 a 0,95), mas não em pacientes que pararam de utilizar biológicos (HR = 0,96, IC95% = 0,83 a 1,11), em comparação com pacientes que nunca utilizaram biológicos.

#### 4.3.4. Estudos de CZP em psoríase em placas

No componente cutâneo, é importante levar em consideração o escore PASI para avaliar a diferença de resposta entre o braço de CZP vs PBO. Para o diagnóstico de artrite psoriásica, além do quadro de acometimento articular e fator reumatoide negativo, o paciente pode apresentar **apenas um histórico ou uma leve lesão que indica psoríase**. Sendo assim, pacientes do estudo RAPID-PsA tinham um PASI médio basal de 7,0 no braço placebo e 7,1 no braço de CZP 200mg a cada duas semanas (onde PASI < 10 indica doença leve; PASI entre 10 e 15, doença moderada; e PASI >15, doença grave). Ou seja, pacientes do braço placebo poderiam apresentar melhoras apenas pelo efeito placebo (com PASI 7), dando um efeito de resposta a longo prazo que clinicamente não tem significância. Isso pode dar a falsa impressão de que a diferença de resposta entre CZP e PBO no componente cutâneo não seja tão grande.

Para analisar realmente a diferença de eficácia entre CZP e PBO, é necessário avaliar os estudos CIMPASI 1 e 2<sup>93</sup>. Os pacientes tinham PASI 18,6 no braço PBO e 19,2 no braço de CZP 200mg a cada duas semanas (portanto, PASI demonstrando alta atividade de doença). Ou seja, nesse estudo de fato havia acometimento cutâneo para que fosse possível diferenciar o efeito placebo do efeito de CZP. Considerando a posologia de artrite psoriásica (200mg a cada duas semanas), podemos visualizar a eficácia de CZP em doentes realmente acometidos dermatologicamente quando comparamos com o PBO (Figura 18).

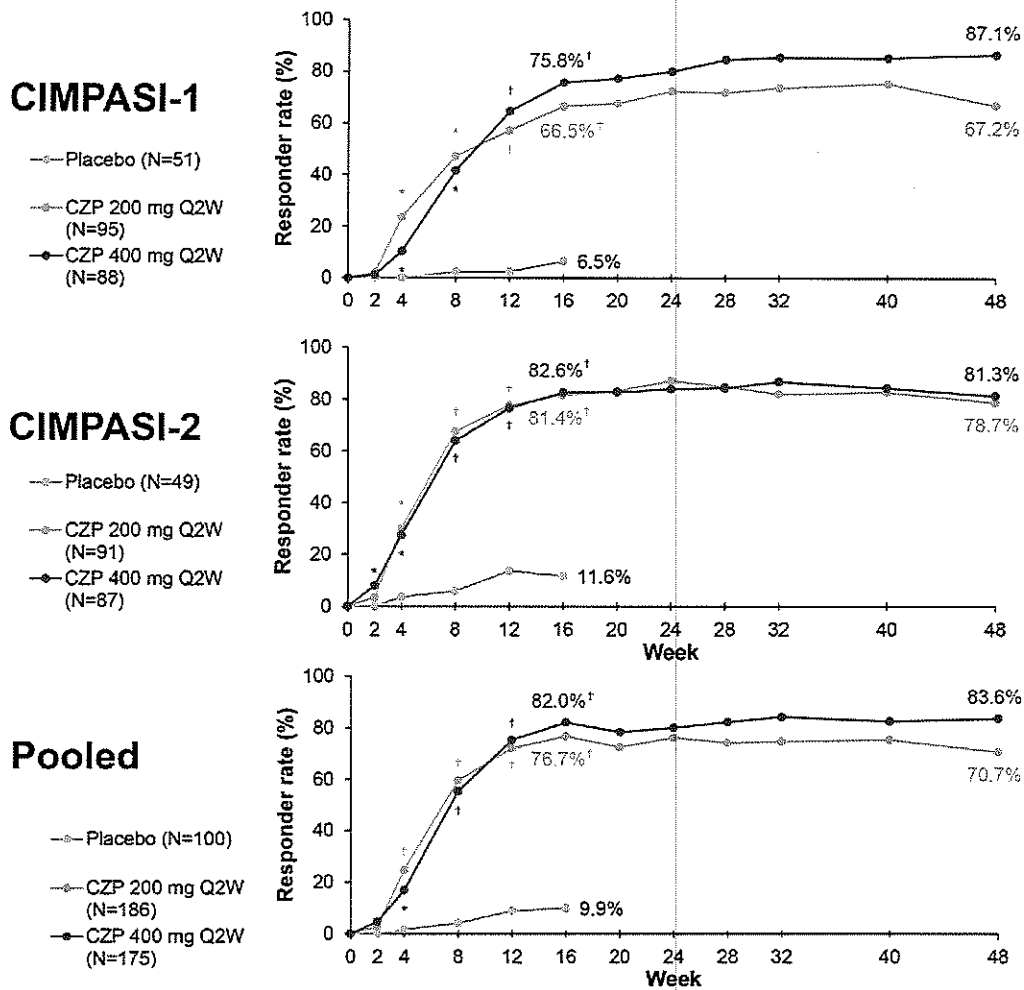


Figura 18. Resposta de PASI 75 nos estudos CIMPASI 1 e 2.

#### 4.4. Discussão dos achados da revisão sistemática

Através desta revisão sistemática empreendida para avaliação da eficácia comparativa entre CZP e SEC 300 mg, identificamos evidências recentes para o uso destas terapias em pacientes adultos com AP. Comparamos a efetividade destas terapias através de metanálise de comparações indiretas, utilizando placebo como comparador comum. A comparação entre SEC e CZP é contemporânea, não sofrendo o efeito do “*placebo creep*”, podendo o placebo ser considerado, neste caso, um comparador comum adequado.

Os estudos identificados apresentaram baixo risco de viés para a maioria dos domínios avaliados. Nossos resultados demonstraram que CZP apresenta efetividade e

segurança similares à SEC 300 mg considerando todos os desfechos avaliados. Além disto, a efetividade de CZP é similar à de SEC 300 mg independentemente de exposição prévia à anti-TNF. A efetividade e segurança de CZP também apresenta comportamento estável ao longo do tempo, com manutenção dos benefícios atingidos em 24 semanas em até 4 anos<sup>57</sup>.

A principal evidência para a eficácia comparativa entre CZP e os agentes anti-TNF mais antigas é do estudo de Corbett, o qual foi utilizado para a incorporação daquela tecnologia pelo NICE na Inglaterra. A metanálise em rede realizada incluiu todos os estudos de ADA, IFX, ETA, GOL e CZP em pacientes com AP, tendo achado resultados conflitantes, dependendo do método de análise. Em um modelo sem ajustes, o CZP foi inferior aos seus comparadores; porém, com uma metanálise com ajuste de meta-regressão sobre o crescimento do efeito placebo ao longo do tempo, os tratamentos mostraram eficácia semelhante. Apesar de haver alguma incerteza sobre qual dos modelos representa de forma mais adequada a realidade dos dados, esses achados foram usados para incorporação do CZP na Inglaterra, além de outros países, conforme descrito mais abaixo.

Procuramos, através de busca adicional na literatura por estudos que investigassem o efeito de sobre incidência ou exacerbação de doença de Crohn com o uso de CZP e SEC. A revisão sistemática que foi incluída nesta busca aponta que apenas CZP apresenta benefícios em termos de efetividade e segurança no tratamento de pacientes com doença de Crohn, enquanto SEC apresenta indicativos de que possa aumentar a incidência e exacerbar o quadro de pacientes com DII, devendo ser prescrita com precaução nesta população<sup>71</sup>. Estes indicativos se refletem também nos estudos incluídos na nossa revisão. Nenhum paciente desenvolveu ou exacerbou DII no estudo para CZP, enquanto houveram relatos de diagnóstico e exacerbação destas condições em todos os estudos com SEC. Outra potencial vantagem comparativa versus SEC, no longo prazo, reside no fato de que os agentes anti-TNF conferem proteção cardiovascular, algo que não foi observado para SEC.

Além disto, CZP é o único anti-TNF disponível no momento que apresenta segurança para uso após o segundo trimestre de gravidez e durante a amamentação –

o que confere uma vantagem deste agente na comparação com os demais agentes anti-TNF na subpopulação de mulheres em idade fértil. Estudos farmacocinéticos *in vitro* e *in vivo* indicam que CZP apresenta taxa de transferência placentária e pelo leite de nula a mínima, sendo considerado seguro o seu uso durante toda a gestação e amamentação<sup>46,81-86</sup>. Além disto, dados observacionais também indicam que o uso de CZP não está associado com aumento de risco de morte fetal ou malformações congênitas ou outras complicações<sup>94</sup>.

## 5. Análise de Custo-Minimização

O estudo de custo-minimização foi conduzido considerando que, de acordo com a metanálise em rede localizada (para comparação com ADA, ETA, IFX e GOL) e com a metanálise de comparações indiretas realizada (para comparação com SEC 300 mg), ambas apresentadas na seção de evidências clínicas, o CZP tem não apresenta diferenças clinicamente e estatisticamente significativas frente aos seus comparadores, para os desfechos de eficácia e segurança avaliados. Deste modo, não seria indicado uma análise de custo-efetividade, e sim de custo-minimização, o que é apresentado na presente seção. O objetivo do estudo é verificar se o tratamento com o CZP nos pacientes com AP moderada a grave resistente a MMCDs sintéticos é menos custoso que o tratamento com seus comparadores. Tendo em vista que o esquema posológico de SEC 300 mg é semelhante nas três perguntas clínicas, e que o dos demais anti-TNF é semelhante nas perguntas clínicas #2 e #3, apresentamos os resultados de forma conjunta para as três perguntas, mostrando os custos anuais decorrentes de uso de CZP e de seus comparadores.

Os custos considerados na análise de custo-minimização para o uso de certolizumabe pegol no tratamento de pacientes com artrite psoriásica são restritos ao custo de compra dos diferentes anti-TNFs e de SEC. Não foram considerados custos de administração, pois estes já estão previstos na APAC correspondente ao medicamento, de valor zero, visto que não é feito repasse para a administração e o medicamento é de compra centralizada pelo Ministério da Saúde. Os custos relacionados à monitorização e ao acompanhamento por profissionais também foram desconsiderados, pois assumiu-se que estes são similares entre todos os imunobiológicos. Destaca-se que custos relacionados a hospitalização e cirurgia não foram computados, pois não são diretamente decorrentes do tratamento e não possuem grande relevância no curto prazo.

O preço de aquisição de cada anti-TNF foi obtido por meio de pesquisas no Portal Transparência, disponibilizado pela Controladoria Geral da República e pode ser encontrado na Tabela 12 **Erro! Fonte de referência não encontrada.** Para o cálculo de do custo total do infliximabe, cuja posologia leva em consideração o peso do paciente,



o peso considerado foi de 77 quilogramas. Este peso foi considerado com base em pesquisa no banco de dados do DATASUS, e por já ter sido usado em outros relatórios de incorporação da CONITEC. Ademais, entre os pesos de 61 kg e 79 kg, a dosagem seria a mesma, de forma que ela parece refletir a realidade para a maioria dos pacientes. O preço de ETA 50 mg é exatamente o dobro do preço de ETA 25 mg, de forma que, independente da dosagem do frasco-ampola, o custo anual total não se altera.

*Foi calculado o consumo anual por paciente para cada anti-TNF e para SEC 300 mg. Este cálculo foi realizado para o primeiro ano e os anos subsequentes de tratamento e levou em consideração a posologia indicada (apresentado na*

Tabela 13) nas bulas e no PCDT do Ministério da Saúde para o manejo da artrite psoriásica.

*Tabela 12. Preços de aquisição dos diferentes imunobiológicos*

Item	Preço de aquisição	Fonte
<b>Certolizumabe pegol 400 mg</b>	R\$ 853,92	Transparência pública, contrato de 9/2017
<b>Adalimumabe 40 mg</b>	R\$ 508,61	Transparência pública, contrato de 11/2017
<b>Infliximabe 4 x 100 mg</b>	R\$ 3.528,52	Termo de Execução Descentralizada, contrato de 12/2017
<b>Etanercepte 50 mg</b>	R\$ 291,20	Transparência pública, contrato de 3/2018
<b>Etanercept 25 mg</b>	R\$ 145,60	Transparência pública, contrato de 9/2016
<b>Golimumabe 50 mg</b>	R\$ 1.196,18	Transparência pública, contrato de 12/2017
<b>Secuquinumabe 300 mg</b>	R\$ 1.268,00	Transparência pública, contrato de 5/2018

*\* No relatório de incorporação de SEC, foi assumida a premissa que a dosagem de 300 mg teria preço equivalente ao anti-TNF menos custoso naquele momento, que era o GOL. Porém, essa apresentação não foi disponibilizada pelo fabricante, e sim apenas a de 150 mg, cujo preço ao governo é de R\$ 634. Desse modo, utilizamos aqui o pressuposto que seriam usados duas ampolas para 300mg, duplicando o preço de 150 mg.*

Os resultados financeiros do estudo de custo-minimização são apresentados na Tabela 14. Conforme pode ser visto, a utilização de certolizumabe pegol é mais econômica que qualquer um dos concorrentes disponíveis, tanto no primeiro ano como nos anos subsequentes.

**Tabela 13. Esquemas de administração dos diferentes imunobiológicos**

Druga	Posologia	Consumo primeiro ano	Consumo Segundo ano
<b>Certolizumabe pegol</b>	Semanas 0, 2 e 4: 400 mg Manutenção: 400 mg/4 semanas	15 aplicações	13 aplicações
<b>Adalimumabe</b>	Duas injeções mensais de 40 mg	26 aplicações	26 aplicações
<b>Infliximabe</b>	Semanas 0, 2 e 6: 5 mg/kg Manutenção: 5 mg/kg a cada 8 semanas	8 aplicações	6,5 aplicações
<b>Etanercepte</b>	50 mg/semana, totalizando 4 dispensações no mês	52 aplicações	52 aplicações
<b>Golimumabe</b>	50 mg/mês	13 aplicações	13 aplicações
<b>Secuquinumabe 300 mg</b>	300 mg SC nas semanas 0, 1, 2 e 3, e depois uma vez ao mês	15 aplicações	12 aplicações

**Tabela 14. Resultados do estudo de custo-minimização**

Druga	Ano 1	Ano 2 em diante
<b>Certolizumabe pegol</b>	R\$ 12.808,80	R\$ 11.100,96
<b>Adalimumabe</b>	R\$ 13.223,86	R\$ 13.223,86
<b>Infliximabe</b>	R\$ 28.228,16	R\$ 22.935,38
<b>Etanercepte</b>	R\$ 15.142,40	R\$ 15.142,40
<b>Golimumabe</b>	R\$ 15.550,54	R\$ 15.550,54
<b>Secuquinumabe 300 mg*</b>	R\$ 19.020,00	R\$ 15.216,00

\* Foi considerado que o preço reproduziria o anti-TNF mais barato atualmente incorporado, no caso o adalimumabe.

## 6. Análise de impacto orçamentário

### 6.1. *Objetivos*

O objetivo desta seção é de analisar o impacto orçamentário decorrente da incorporação de CZP no rol de medicamentos disponíveis para AP, nas três situações clínicas apresentadas como diferentes perguntas clínicas, na seção 3 deste documento. Os impactos orçamentários são apresentados em separado para cada pergunta clínica. Além do cenário principal de cada pergunta, apresentamos, também, o impacto orçamentário considerando como população elegível apenas as mulheres em idade fértil, subpopulação essa de especial interesse, tendo em vista que o CZP é o único imunobiológico indicado para os três trimestres de gestação.

As premissas utilizadas são baseadas, sempre que possíveis, em demanda aferida observada no DATASUS, fonte de onde foram extraídas as bases de dados mês a mês, desde o ano de 2012, para averiguação da dinâmica de uso de terapias imunobiológicas em pacientes com AP. Para o ano de 2018, os dados disponíveis eram de até agosto; desta forma, foi feita uma anualização. Para alguns parâmetros, foi necessário recorrer a dados internacionais. De qualquer forma, ainda que existam incertezas e que algumas premissas tenham que ter sido adotadas, o impacto orçamentário será sempre negativo (isto é, de economia de recursos), enquanto o CZP mantiver um custo anual abaixo dos seus competidores.

### 6.2. *Premissas e estimativas de parâmetros*

Os custos assumidos nesta análise (que são os secundários à compra de imunobiológicos) são os mesmos que os considerados na análise de custo-minimização. O horizonte de tempo assumido é de cinco anos, iniciando-se em 2019.

Para a pergunta clínica #1 (pacientes com falha de prévia de anti-TNF), o parâmetro necessário era a incidência anual de pacientes que fizeram troca de terapia de imunobiológicos. A dinâmica desta população é apresentada na Tabela 15, onde, na coluna da direita, vemos o percentual de crescimento desta população em relação ao

ano anterior. Conforme podemos ver, após um crescimento mais marcado nos primeiros anos, a proporção de aumento tem se mantido relativamente estável nos últimos anos (com a exceção da comparação de 2016 com 2015). Deste modo, optamos por manter a taxa observada ao final da série, de 14%, como constante para os próximos anos. Deste modo, aplicando-se essa taxa na estimativa de 2018, temos, para o período de 2019 a 2023, a seguinte quantidade de pacientes fazendo troca de imunobiológicos: 844, 962, 1096, 1250 e 1425. Importante ressaltar que, conforme explicado, esses são os números de **novos** casos por ano; portanto, a cada ano, esses números são somados aos pacientes do ano anterior, descontando-se a taxa de saída.

*Tabela 15: Dinâmica populacional de pacientes que realizaram troca entre agentes anti-TNF, 2012 a 2018.*

Ano	Número de pacientes com troca entre anti-TNF	Aumento percentual em relação ao ano anterior
2012	286	
2013	376	31%
2014	495	32%
2015	572	16%
2016	555	-3%
2017	649	17%
2018	740	14%

Para o cálculo da taxa de saída, foi verificado o número de pacientes ativos ao final de cada ano, entre 2012 e 2017, o número de novos pacientes que passaram a receber imunobiológicos, e o número de pacientes ao final do ano seguinte. Caso não houvesse pacientes que parassem de usar imunobiológicos, a quantidade de pacientes ao final de um ano X, somado ao número de novos pacientes no ano X+1 seria equivalente à quantidade de pacientes ao final do ano X+1. A diferença entre esse número projetado e o número real mostra a quantidade de pacientes que parou de usar agentes anti-TNF. Observando as taxas de saída entre 2013 e 2017, vemos números relativamente estáveis, oscilando entre 14,7% e 18,6%. Realizamos uma média aritmética da taxa desses 4 anos, chegando a uma cifra de 16,59%.

Deste modo, para cada ano subsequente do modelo de impacto orçamentário, o número de pacientes é dado pela entrada de novos pacientes, e descontada a saída de

pacientes que param de usar a terapia. Por exemplo: no ano 1, temos 844 pacientes entrando no modelo. No ano 2, temos o acréscimo de 962 pacientes, porém uma saída de  $844 * 16,59\% = 140$  pacientes, totalizando então 1.666 pacientes.

Tendo em vista que, nesta subpopulação, o único concorrente seria SEC 300 mg, e o mesmo ainda não tem uma trajetória de utilização no SUS, optamos por comparar dois cenários extremos: 100% de utilização de SEC 300 mg versus 100% de utilização de CZP.

Para a pergunta clínica #2 (pacientes com psoríase em placas moderada a grave), foi assumido que seriam elegíveis apenas novos pacientes, isto é, os que ainda não fazem uso de imunobiológico, e venham o fazer entre os anos de 2019 e 2023. Sobre o número total de pacientes novos, é aplicada a proporção de pacientes com AP que tem psoríase em placas moderada a grave concomitante. Conforme podemos ver na m 2020, e assim sucessivamente.

Tabela 16, o crescimento da taxa de aumento em relação ao ano anterior vem progressivamente caindo desde 2013, inclusive com pequeno decréscimo em 2018 (com a ressalva que o ano ainda não tem resultados definitivos, e o valor aqui é estimado baseado em anualização com dados de janeiro a agosto deste ano). Considerando a tendência apresentada para estabilidade, optamos por utilizar de forma fixa, para os anos de 2019 a 2023, o número de novos casos observado em 2018, de 3.393 pacientes. Foi aplicada uma taxa de 36,4% de prevalência de psoríase em placas moderada a grave (conforme estudo de Mease e col., com 1.240 pacientes com AP<sup>95</sup>), o que resultou em uma população anual de 1.234 novos casos para a pergunta clínica #2, no 1º ano. Novamente, a ideia de novos casos tem a mesma lógica que da pergunta clínica #1; igualmente, é aplicada a taxa de saída de 16,59%. Desse modo, teríamos 1.234 pacientes para o impacto orçamentário em 2019,  $1.234 + (1.234 - 16,59\%) = 2.263$  casos em 2020, e assim sucessivamente.

Tabela 16: Dinâmica populacional de pacientes que iniciaram uso de agentes anti-TNF, 2012 a 2018.

Ano	Número de pacientes com início de anti-TNF	Aumento percentual em relação ao ano anterior
2012	2.670	
2013	2.852	7%
2014	3.020	6%
2015	3.128	4%
2016	3.228	3%
2017	3.446	7%
2018	3.393	-2%

Para a população da pergunta clínica #3, o ponto de partida foram os pacientes que iniciariam uso de imunobiológicos, mas que não se enquadravam na pergunta clínica #2. Conforme comentado na seção 3, partimos do pressuposto que tais pacientes utilizariam, como primeiro imunobiológico, SEC na dose de 150 mg, por ser a opção mais barata disponível. Verificando a resposta ao SEC 150 mg nos estudos FUTURE 2, 3 e 5 (descritos em detalhe na seção 4), temos uma média ponderada de 49,5% de falhas, considerando como critério a não-resposta no desfecho ACR20 em 24 semanas. Deste modo, esses seriam os pacientes elegíveis, anualmente, para o estudo de impacto orçamentário da pergunta #3, conforme equação abaixo.

$$\begin{aligned}
 & \text{População elegível para pergunta clínica 3} = 3.393 \text{ (novos casos de uso de anti TNF)} \\
 & \quad \times 63,6\% \text{ (pacientes sem psoríase em placas moderada a grave)} \\
 & \quad \times 49,5\% \text{ (falha ao uso de SEC 150 mg)} = 1.068 \text{ novos casos/ano}
 \end{aligned}$$

Novamente, é aplicada a lógica de novos casos e a taxa de saída. Ou seja, a cada ano, é adicionado esse número de casos em relação ao ano anterior, e descontada a taxa de saída.

Consideramos que a falha seria considerada na 24ª semana, momento de aferição nos estudos de SEC 150 mg. Esse momento do tempo corresponde a aproximada 50% do tempo de um ano. Deste modo, consideramos que o impacto no primeiro ano de cada paciente que entra no modelo de impacto orçamentário seria igual a 50% do custo

anual de cada uma das alternativas terapêuticas (CZP e seus concorrentes), pois seriam, no 1º ano de uso, consumidos em apenas metade do ano.

Para as perguntas clínicas #2 e #3, foi necessário estimar as fatias de mercado (*market shares*) ao longo do período de 5 anos, tanto para CZP como para seus concorrentes. ADA, IFX e ETA possuem um histórico de uso mais longo; GOL foi incorporado mais recentemente, com histórico curto; SEC 300 mg foi incorporado, mas ainda não está sendo dispensado.

Observando as fatias de mercado mais recentes (referentes a agosto de 2018), temos a seguinte distribuição: ADA 57,6%, ETA 29,0%, IFX 10,8% e GOL 2,6%. Para os *market shares* dos próximos 5 anos, no cenário com e sem CZP, adotamos as seguintes premissas:

- Utilizando a incorporação recente de GOL, onde houve atingimento de *market share* de 2,6% no 1º ano de uso, arbitramos que, no 1º ano, tanto CZP como SEC atingiriam 2,6% no seu 1º ano de uso, portanto 2019.
- Na ausência de fontes de informação para estimar o crescimento anual de utilização, arbitramos que o mesmo seguiria em 2,6% ao ano, portanto atingindo 13% no quinto ano de uso, o que significa 2023 para SEC e CZP e 2022 para GOL.
- As diminuições dos *market shares* dos demais imunobiológicos seriam proporcionais. Isto é: atualmente, a proporção relativa apenas no pool de pacientes que usa umas dessas 3 drogas é: 59,1% ADA, 29,8% ETA e 11,1% IFX. Entre os anos de 2019 e 2023, mantivemos essas proporções relativas entre as três drogas, todas as quais tiveram diminuições progressivas nos seus *market shares* secundárias à entrada de novas drogas.

Aplicando todas as premissas supracitadas, chegamos aos *market shares* esperados entre os anos de 2019 a 2023, no cenário sem a incorporação de CZP (Tabela 17) e com a incorporação do mesmo (Tabela 18).



Tabela 17. Market shares do cenário sem incorporação de CZP

Droga	2019	2020	2021	2022	2023
<b>ADA</b>	54,52%	51,45%	48,37%	45,30%	43,76%
<b>ETA</b>	27,45%	25,90%	24,36%	22,81%	22,03%
<b>IFX</b>	10,22%	9,65%	9,07%	8,49%	8,21%
<b>GOL</b>	5,20%	7,80%	10,40%	13,00%	13,00%
<b>SEC</b>	2,60%	5,20%	7,80%	10,40%	13,00%
<b>Total</b>	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Nota: ADA: Adalimumabe; GOL: Golimumabe; ETA: Etanercepte; IFX: Infliximabe; SEC: Secuquinumabe.

Tabela 18. Market shares do cenário com a incorporação de CZP.

Droga	2019	2020	2021	2022	2023
<b>ADA</b>	52,99%	48,37%	43,76%	39,15%	36,07%
<b>ETA</b>	26,68%	24,36%	22,03%	19,71%	18,16%
<b>IFX</b>	9,94%	9,07%	8,21%	7,34%	6,76%
<b>GOL</b>	5,20%	7,80%	10,40%	13,00%	13,00%
<b>SEC</b>	2,60%	5,20%	7,80%	10,40%	13,00%
<b>CZP</b>	2,60%	5,20%	7,80%	10,40%	13,00%
<b>Total</b>	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

ADA: Adalimumabe; CZP: Certolizumabe pegol; GOL: Golimumabe; ETA: Etanercepte; IFX: Infliximabe; SEC: Secuquinumabe.

A partir dessas estimativas de *market share*, e utilizando as informações de entradas e saídas de pacientes a cada ano no modelo, chegamos nas populações em uso de cada um dos imunobiológicos nos 5 anos de modelagem de impacto orçamentário. Nas tabelas a seguir, vemos, para a pergunta clínica #2 e #3, as populações totais para cada droga.

Tabela 19. Populações utilizando cada um dos tratamentos na pergunta clínica #2, cenário sem CZP.

Droga	2019	2020	2021	2022	2023
<b>ADA</b>	673	1196	1595	1889	2116
<b>ETA</b>	339	602	803	951	1065
<b>IFX</b>	126	224	299	354	397
<b>GOL</b>	64	150	253	371	470
<b>SEC</b>	32	91	172	272	387
<b>Total</b>	1234	2263	3122	3837	4435

ADA: Adalimumabe; GOL: Golimumabe; ETA: Etanercepte; IFX: Infliximabe; SEC: Secuquinumabe.

*Tabela 20. Populações utilizando cada um dos tratamentos na pergunta clínica #2, cenário com CZP.*

Druga	2019	2020	2021	2022	2023
<b>ADA</b>	654	1142	1493	1728	1886
<b>ETA</b>	329	575	751	870	950
<b>IFX</b>	123	214	280	324	354
<b>GOL</b>	64	150	253	371	470
<b>SEC</b>	32	91	172	272	387
<b>CZP</b>	32	91	172	272	387
<b>Total</b>	1234	2263	3121	3837	4434

ADA: Adalimumabe; CZP: Certolizumabe pegol; GOL: Golimumabe; ETA: Etanercepte; IFX: Infliximabe; SEC: Secuquinumabe. Obs: a diferença de um paciente nos totais dos anos 3 e 5 é decorrente de arredondamentos.

*Tabela 21. Populações utilizando cada um dos tratamentos na pergunta clínica #3, cenário sem CZP.*

Druga	2019	2020	2021	2022	2023
<b>ADA</b>	582	1035	1380	1635	1831
<b>ETA</b>	293	521	695	823	922
<b>IFX</b>	109	194	259	307	344
<b>GOL</b>	56	130	220	322	407
<b>SEC</b>	28	79	149	235	335
<b>Total</b>	1068	1959	2703	3322	3839

ADA: Adalimumabe; GOL: Golimumabe; ETA: Etanercepte; IFX: Infliximabe; SEC: Secuquinumabe.

*Tabela 22. Populações utilizando cada um dos tratamentos na pergunta clínica #2, cenário com CZP.*

Druga	2019	2020	2021	2022	2023
<b>ADA</b>	566	989	1292	1496	1633
<b>ETA</b>	285	498	651	754	823
<b>IFX</b>	106	185	242	280	306
<b>GOL</b>	56	130	220	322	407
<b>SEC</b>	28	79	149	235	335
<b>CZP</b>	28	79	149	235	335
<b>Total</b>	1068	1960	2703	3322	3839

ADA: Adalimumabe; CZP: Certolizumabe pegol; GOL: Golimumabe; ETA: Etanercepte; IFX: Infliximabe; SEC: Secuquinumabe. Obs: a diferença de um paciente no total do ano 2 é decorrente de arredondamentos.

Para as três perguntas clínicas, foi feita uma sub-análise considerando como população alvo apenas mulheres em idade fértil. Observando-se a população usando

imunobiológicos em agosto de 2018, a proporção de mulheres com idade entre 18 e 45 anos e o total de usuários era de 16%. Deste modo, foram recalculados os impactos orçamentários, considerando essa taxa para projeção de impacto orçamentário nesta subpopulação.

### **6.3. Resultados**

Os resultados da análise de impacto orçamentário são apresentados nas seis tabelas abaixo. Conforme pode ser visto, na pergunta clínica #1 (pacientes com falha prévia a anti-TNF), a economia total máxima projetada em 5 anos é de R\$ 72 milhões. Se considerarmos apenas a fração de pacientes da categoria mulheres em idade fértil, essa economia em 5 anos fica em torno de R\$ 11 milhões.

Já para a pergunta clínica #2 (pacientes com psoríase em placas moderada a grave concomitante), a economia projetada em 5 anos é de cerca de R\$ 3,1 milhões; considerando apenas mulheres em idade fértil, o valor fica em R\$ 521 mil. Finalmente, para a pergunta clínica #3 (demais pacientes com AP – isto é, sem psoríase em placas moderada a grave, e sem uso prévio de anti-TNF –, que iniciem o uso de SEC 150 mg e que venham a ter falha do mesmo), a economia ocasionada pela incorporação de CZP é de 2,1 milhões em 5 anos, reduzindo-se para R\$ 347 mil quando considerada apenas a população em idade fértil. Somando-se as perguntas clínicas #2 e #3, a economia esperada é de cerca de R\$ 5,2 milhões em 5 anos mediante a incorporação de CZP, ou de R\$ 868 mil, considerando-se apenas as mulheres em idade fértil. Não incluímos nessa soma o resultado da pergunta clínica #1, pois os impactos orçamentários das perguntas #2 e #3 foram baseados em *market shares* esperados (3% no 1º ano, subindo até 15% no 5º ano para CZP), ao passo que a pergunta #1 foi apresentada como cenários extremos (100% de CZP versus 100% de SEC 300 mg, sendo que a realidade provavelmente será uma porcentagem intermediária do uso de cada imunobiológico).



Inspired by patients.  
Driven by science.

Tabela 23. Impacto orçamentário para a pergunta clínica #1 (pacientes com falha prévia a anti-TNF).

Variável	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Número de pacientes em tratamento	844	1666	2762	4012	5437	
Custos totais - cenário 100% SEC 300 mg	R\$16.052.880	R\$28.027.872	R\$48.364.056	R\$71.553.240	R\$97.991.040	R\$261.989.088
Custos totais - cenário 100% CZP	R\$10.810.627	R\$20.137.141	R\$32.532.644	R\$46.671.852	R\$62.789.592	R\$172.941.856
Diferença	-R\$5.242.253	-R\$8.872.163	-R\$13.663.132	-R\$19.129.740	-R\$25.360.500	-R\$72.267.788

ADA: CZP; Certolizumabe pegol; SEC: Secuquinumabe.

Tabela 24. Impacto orçamentário para a pergunta clínica #1 (pacientes com falha prévia a anti-TNF), apenas em mulheres em idade fértil.

Variável	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Número de pacientes em tratamento	135	267	442	642	870	
Custos totais - cenário 100% SEC 300 mg	R\$2.568.461	R\$4.484.460	R\$7.738.249	R\$11.448.518	R\$15.678.566	R\$41.918.254
Custos totais - cenário 100% CZP	R\$1.729.700	R\$3.221.943	R\$5.205.223	R\$7.467.496	R\$10.046.335	R\$27.670.697
Diferença	-R\$838.760	-R\$1.419.546	-R\$2.186.101	-R\$3.060.758	-R\$4.057.680	-R\$11.562.846

ADA: CZP; Certolizumabe pegol; SEC: Secuquinumabe.



Inspired by patients.  
Driven by science.

Tabela 25. Impacto orçamentário para a pergunta clínica #2 (pacientes com psoríase em placas moderada a grave concomitante).

Variável	2019	2020	2021	2022	2023	Total
<b>Cenário sem CZP</b>						
ADA	R\$8.897.497	R\$15.815.737	R\$21.092.057	R\$24.979.872	R\$27.981.688	R\$98.766.850
ETA	R\$5.129.557	R\$9.115.725	R\$12.159.347	R\$14.400.422	R\$16.126.656	R\$56.931.707
IFX	R\$3.561.176	R\$5.773.760	R\$7.444.691	R\$8.678.624	R\$9.630.373	R\$35.088.624
GOL	R\$997.847	R\$2.332.581	R\$3.934.287	R\$5.769.250	R\$7.308.754	R\$20.342.719
SEC	R\$610.238	R\$1.627.675	R\$2.985.655	R\$4.623.917	R\$6.503.321	R\$16.350.806
Total	R\$19.196.315	R\$34.665.477	R\$47.616.037	R\$58.452.085	R\$67.550.792	R\$227.480.705
<b>Cenário com CZP</b>						
ADA	R\$8.646.591	R\$15.101.648	R\$19.743.223	R\$22.850.830	R\$24.940.200	R\$91.282.493
ETA	R\$4.984.905	R\$8.706.880	R\$11.371.942	R\$13.173.888	R\$14.385.280	R\$52.622.896
IFX	R\$3.460.752	R\$5.504.855	R\$6.952.116	R\$7.913.452	R\$8.554.342	R\$32.385.517
GOL	R\$997.847	R\$2.332.581	R\$3.934.287	R\$5.769.250	R\$7.308.754	R\$20.342.719
SEC	R\$610.238	R\$1.627.675	R\$2.985.655	R\$4.623.917	R\$6.503.321	R\$16.350.806
CZP	R\$410.958	R\$1.118.991	R\$2.075.470	R\$3.236.432	R\$4.573.320	R\$11.415.171
Total	R\$19.111.292	R\$34.392.630	R\$47.062.693	R\$57.567.769	R\$66.265.217	R\$224.399.601
Diferença	-R\$85.023	-R\$272.847	-R\$553.344	-R\$884.316	-R\$1.285.575	-R\$3.081.104

ADA: Adalimumabe; CZP: Certolizumabe pegol; GOL: Golimumabe; ETA: Etanercepte; IFX: Infliximabe; SEC: Secuquinumabe.



Inspired by patients.  
Driven by science.

Tabela 26. Impacto orçamentário para a pergunta clínica #2 (pacientes com psoríase em placas moderada a grave concomitante), considerando apenas mulheres em idade fértil.

Varíavel	2019	2020	2021	2022	2023	Total
<b>Cenário sem CZP</b>						
ADA	R\$1.428.177	R\$2.525.757	R\$3.372.084	R\$3.993.606	R\$4.482.889	R\$15.802.513
ETA	R\$817.690	R\$1.453.670	R\$1.938.227	R\$2.301.645	R\$2.574.208	R\$9.085.440
IFX	R\$592.791	R\$939.391	R\$1.213.342	R\$1.410.771	R\$1.547.747	R\$5.704.042
GOL	R\$155.505	R\$373.213	R\$622.022	R\$917.482	R\$1.166.291	R\$3.234.512
SEC	R\$95.100	R\$258.734	R\$483.289	R\$745.919	R\$1.046.623	R\$2.629.665
Total	R\$3.089.263	R\$5.550.766	R\$7.628.964	R\$9.369.422	R\$10.817.757	R\$36.456.172
<b>Cenário com CZP</b>						
ADA	R\$1.388.505	R\$2.419.966	R\$3.160.503	R\$3.649.785	R\$3.993.606	R\$14.612.365
ETA	R\$802.547	R\$1.393.101	R\$1.817.088	R\$2.104.794	R\$2.301.645	R\$8.419.174
IFX	R\$564.563	R\$888.125	R\$1.107.747	R\$1.269.978	R\$1.371.756	R\$5.202.169
GOL	R\$155.505	R\$373.213	R\$622.022	R\$917.482	R\$1.166.291	R\$3.234.512
SEC	R\$95.100	R\$258.734	R\$483.289	R\$745.919	R\$1.046.623	R\$2.629.665
CZP	R\$64.044	R\$177.803	R\$336.149	R\$522.274	R\$736.176	R\$1.836.446
Total	R\$3.070.265	R\$5.510.942	R\$7.526.797	R\$9.210.232	R\$10.616.096	R\$35.934.332
Diferença	-R\$18.998	-R\$39.823	-R\$102.167	-R\$159.191	-R\$201.661	-R\$521.840

ADA: Adalimumabe; CZP: Certolizumabe pegol; GOL: Golimumabe; ETA: Etanercepte; IFX: Infliximabe; SEC: Secuquinumabe.



Tabela 27. Impacto orçamentário para a pergunta clínica #3 (pacientes sem psoríase em placas moderada a grave concomitante, após falha de SEC 150 mg).

Varíavel	2019	2020	2021	2022	2023	Total
<b>Cenário sem CZP</b>						
ADA	R\$3.850.294	R\$10.056.202	R\$14.832.060	R\$18.420.265	R\$21.124.343	R\$68.283.164
ETA	R\$2.219.760	R\$5.797.570	R\$8.549.748	R\$10.622.224	R\$12.176.303	R\$39.365.605
IFX	R\$1.541.060	R\$3.542.918	R\$5.078.529	R\$6.235.090	R\$7.109.892	R\$23.507.489
GOL	R\$431.807	R\$1.368.052	R\$2.549.806	R\$3.933.074	R\$5.256.086	R\$13.538.825
SEC	R\$264.074	R\$880.570	R\$1.794.863	R\$2.947.353	R\$4.302.910	R\$10.189.770
Total	R\$8.306.995	R\$21.645.312	R\$32.805.006	R\$42.158.006	R\$49.969.534	R\$154.884.853
<b>Cenário com CZP</b>						
ADA	R\$3.741.718	R\$9.657.922	R\$13.998.949	R\$17.015.316	R\$19.048.287	R\$63.462.192
ETA	R\$2.157.163	R\$5.567.954	R\$8.071.463	R\$9.816.107	R\$10.991.832	R\$36.604.519
IFX	R\$1.497.603	R\$3.397.101	R\$4.775.984	R\$5.736.045	R\$6.376.085	R\$21.782.818
GOL	R\$431.807	R\$1.368.052	R\$2.549.806	R\$3.933.074	R\$5.256.086	R\$13.538.825
SEC	R\$264.074	R\$880.570	R\$1.794.863	R\$2.947.353	R\$4.302.910	R\$10.189.770
CZP	R\$177.837	R\$612.787	R\$1.264.998	R\$2.090.987	R\$3.065.125	R\$7.211.734
Total	R\$8.270.202	R\$21.484.386	R\$32.456.063	R\$41.538.882	R\$49.040.325	R\$152.789.858
Diferença	-R\$36.793	-R\$160.926	-R\$348.943	-R\$619.124	-R\$929.209	-R\$2.094.995

ADA: Adalimumabe; CZP: Certolizumabe pegol; GOL: Golimumabe; ETA: Etanercepte; IFX: Infliximabe; SEC: Secuquinumabe.



Inspired by patients.  
Driven by science.

Tabela 28. Impacto orçamentário para a pergunta clínica #3 (pacientes sem psoríase em placas moderada a grave concomitante, após falha de SEC 150 mg), considerando apenas mulheres em idade fértil.

Variável	2019	2020	2021	2022	2023	Total
<b>Cenário sem CZP</b>						
ADA	R\$614.909	R\$1.607.095	R\$2.377.542	R\$2.949.448	R\$3.384.307	R\$10.933.301
ETA	R\$355.846	R\$928.754	R\$1.363.413	R\$1.697.030	R\$1.952.250	R\$6.297.293
IFX	R\$259.762	R\$589.975	R\$849.599	R\$1.030.983	R\$1.160.795	R\$3.891.114
GOL	R\$69.977	R\$220.370	R\$410.563	R\$626.698	R\$847.200	R\$2.174.808
SEC	R\$38.040	R\$135.270	R\$291.747	R\$473.607	R\$693.542	R\$1.632.206
Total	R\$1.326.943	R\$3.449.066	R\$5.232.635	R\$6.686.384	R\$7.910.573	R\$24.605.601
<b>Cenário com CZP</b>						
ADA	R\$601.686	R\$1.550.290	R\$2.237.185	R\$2.725.539	R\$3.043.755	R\$10.158.455
ETA	R\$348.275	R\$896.093	R\$1.295.476	R\$1.568.556	R\$1.763.240	R\$5.871.640
IFX	R\$245.330	R\$556.196	R\$789.151	R\$943.865	R\$1.047.007	R\$3.581.549
GOL	R\$69.977	R\$220.370	R\$410.563	R\$626.698	R\$847.200	R\$2.174.808
SEC	R\$38.040	R\$135.270	R\$291.747	R\$473.607	R\$693.542	R\$1.632.206
CZP	R\$25.618	R\$93.945	R\$205.733	R\$336.039	R\$494.124	R\$1.155.459
Total	R\$1.317.334	R\$3.419.766	R\$5.169.626	R\$6.582.922	R\$7.761.347	R\$24.250.995
Diferença	-R\$9.292	-R\$28.557	-R\$61.681	-R\$101.547	-R\$146.725	-R\$347.802

ADA: Adalimumabe; CZP: Certolizumabe pegol; GOL: Golimumabe; ETA: Etanercepte; IFX: Infliximabe; SEC: Secuquinumabe.



## 7. Incorporação de CZP em outros países

### **7.1. National Institute for Clinical Excellence and Health (NICE/Reino Unido)**

A metanálise em rede apresentada anteriormente neste dossiê foi a base para a incorporação do CZP para pacientes com PsA pelo NICE<sup>96</sup>. Ou seja, apesar da incerteza acerca de eficácia comparativa deste imunobiológico em relação aos demais anti-TNF, foi considerada que a evidência era suficiente para incorporação, tomando como base a análise ajustada para as taxas de resposta do placebo (*"The committee concluded it was reasonable to take into account the adjustment for both placebo response rate and class effect in the analyses."*). Não houve apontamentos de preocupação com a segurança do CZP, julgado como comparável em relação aos demais anti-TNF.

Ele foi aprovado como monoterapia, ou em combinação com metotrexato, para pacientes virgens de tratamento (sendo, então, uma opção a mais, juntamente com ADA, ETA e IFX, que já estavam incorporados), que apresentassem artrite periférica em três ou mais articulações dolorosas e três ou mais articulações inchadas, e a artrite psoriática não tivesse respondido a pelo menos dois MMCD sintéticos em monoterapia ou em combinação. Também foi aprovado para pacientes que já tivessem usado um agente anti-TNF e tivessem parado de responder após as primeiras 12 semanas de tratamento.

### **7.2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH/Canadá)**

A recomendação do CADTH (publicada em 2015) também foi de incorporação de CZP para PsA moderada a grave que tenham falhado a um ou mais MMCD, sendo usado em monoterapia ou associado ao metotrexato<sup>97</sup>. A indicação foi condicionada à equiparação de preço de CZP com o imunobiológico anti-TNF mais barato no Canadá naquele momento.

A decisão foi embasada, do ponto de vista clínico, especialmente no estudo Rapid PsA. Não foram levantadas questões maiores acerca da segurança de CZP. Sobre a metanálise apresentada pela UCB no pedido de incorporação, foi apontado que existia heterogeneidade importante entre os estudos, sendo difícil uma avaliação definitiva sobre a eficácia comparativa entre CZP e os demais agentes anti-TNF.

A análise econômica apresentada foi de custo-minimização, onde o principal problema apontado foi justamente a dificuldade de conclusões definitivas sobre a eficácia comparativa de CZP versus os demais anti-TNF. Apesar desta incerteza, o CZP foi incorporado.

### **7.3. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/Austrália)***

O CZP foi incorporado no sistema de saúde australiano em decisão de novembro de 2014, para uso após falha com tratamento baseado em MMCD sintéticos<sup>98</sup>. O comitê avaliou a metanálise em rede submetida, tendo observado que as conclusões mudam substancialmente entre o modelo bruto (CZP pior que os demais anti-TNF) e modelo ajustado (ausência de diferenças significativas entre os anti-TNF). O comitê notou que não havia uma explicação óbvia para a diferença de resposta nos grupos placebo ao longo do tempo, e considerou que fazer o ajuste por esta diferença, que é importante, era metodologicamente adequado, portanto concordando com o ajuste na metanálise pelo “placebo creep”. A conclusão do comitê foi de que CZP não era inferior ao ADA, que foi o principal comparador no momento da submissão. Além disso, em termos de segurança, o comitê não apontou para diferenças entre CZP e ADA, ETA, IFX e GOL. A análise econômica apresentada foi de custo-minimização, onde CZP foi mais barato que ADA.

### **7.4. *Scottish Medicines Consortium (SMC/Escócia)***

A decisão de incorporação de CZP para PsA na Escócia foi publicada em 07/07/2014<sup>99</sup>. A indicação avaliada foi a utilização de CZP em conjunto com

metotrexato, em pacientes com PsA sem resposta adequada a MMCD. O CZP também poderia ser dado em monoterapia, em casos de intolerância ao metotrexato.

A evidência clínica que norteou a incorporação foi o estudo Rapid-PsA, já apresentado no presente dossiê. Foram observados os diversos desfechos de eficácia no estudo; sobre segurança, não houveram apontamentos de preocupações. Foi submetida metanálise em rede semelhante à conduzida pelo NICE. Os resultados apresentados parecem ter sido os ajustados para o “placebo creep”, uma vez que é dito que a eficácia de CZP, quando comparada com os demais agentes anti-TNF na subpopulação sem uso prévio de anti-TNF, é semelhante. Não há críticas do SMC sobre estes resultados.

O estudo econômico submetido foi um modelo de Markov de custo-utilidade, comparando CZP com ADA, ETA, IFX e GOL. Também foi submetida uma análise de custo-minimização. Os desfechos usados na modelagem foram PsARC, PASI75 e HAQ-DI. No modelo de custo-efetividade, CZP dominou IFX, porém não foi custo-efetivo na comparação com os demais anti-TNF. Porém, após a aplicação de um desconto no valor de venda de CZP ao governo escocês, CZP passou a dominar também ADA e GOL; na comparação com ETA, CZP seria menos custoso mas também menos efetivo.

A crítica feita no modelo de custo-efetividade foi de que, avaliando os resultados da metanálise em rede, não havia diferença significativa entre os tratamentos, sendo então mais adequada a análise de custo-minimização. Com o valor final oferecido ao governo escocês, o CZP era mais barato que os 4 comparadores.

## 8. Discussão e considerações finais

No presente documento, foi feita revisão sistemática e metanálise de comparações indiretas de CZP versus SEC, e foi avaliada uma metanálise em rede que comparou CZP com os anti-TNF antigos. Estas evidências foram utilizadas para responder três perguntas clínicas:

- Eficácia comparativa versus SEC 300 mg, em pacientes com uso prévio de anti-TNF;
- Eficácia comparativa versus SEC 300 mg e anti-TNF mais antigos (ADA, ETA, IFX e GOL), em pacientes com psoríase em placas moderada a grave;
- Eficácia comparativa versus SEC 300 mg e anti-TNF mais antigos nos demais pacientes com AP, após falha ao uso de SEC 150 mg.

Para a comparação com SEC 300 mg, as metanálises publicadas são mais antigas e não incluem os estudos FUTURE 3 e 5, o que nos levou a realizar nova metanálise. A presente análise é a mais atualizada com a evidência disponível na literatura, e não mostra diferenças estatisticamente significativas entre CZP e SEC 300 mg na subpopulação com uso prévio de anti-TNF. Ainda que o N seja pequeno no ensaio clínico Rapid PsA para essa subpopulação, não haverá novos estudos (tanto de CZP vs placebo, assim como não haverá estudo *head to head* entre CZP e SEC 300 mg), de forma que esta é a globalidade da evidência disponível.

Para a eficácia comparativa versus anti-TNF mais antigos, foi analisada metanálise em rede realizada pelo NICE inglês. Foi demonstrada semelhante eficácia semelhante entre os tratamentos, após realização de meta-regressão pelo efeito placebo (*“placebo creep”*) ser introduzida como ajuste na metanálise em rede. No modelo sem esse ajuste, o CZP apresentou eficácia inferior aos seus competidores. Novamente, aqui não haverá estudos *head to head* no futuro, de forma que esta é e seguirá sendo a globalidade da evidência. Ainda que haja incerteza (sobre qual modelo é mais adequado: o bruto, que mostra inferioridade de CZP, ou o ajustado pelo *“placebo creep”*, onde a eficácia foi similar), é importante frisar que, nas quatro agências de ATS pesquisadas (Inglaterra,

Escócia, Canadá e Austrália), o CZP foi incorporado em todas, e a análise utilizada foi a metanálise de com ajuste pelo “*placebo creep*”.

Mesmo que haja dúvida sobre eficácia comparativa versus os anti-TNF antigos, o CZP apresenta efetividade (no estudo Rapid PsA: mais de 50% de pacientes atingindo ACR20 em 24 semanas no CZP, versus 24% no placebo,  $p < 0.001$ ). E, considerando que o tratamento usualmente é reavaliado em período entre 12 e 24 semanas e, em pacientes que o tratamento não estiver sendo efetivo, pode proceder-se com a troca por outro anti-TNF ou SEC 300 mg, não há efeitos deletérios em longo prazo ao tentar-se iniciar pelo CZP (ou ser o 2º tratamento em termos de priorização, nos pacientes que podem iniciar com SEC 150 mg). Deste modo, nos pacientes que CZP estiver sendo efetivo, a manutenção de CZP gera economia considerável por paciente por ano (dependendo do comparador).

Em termos de premissas adotadas no modelo de custo-minimização e impacto orçamentário, uma delas foi de que o SEC 150 mg seria a 1ª terapia em pacientes com AP sem indicação formal ao uso de outros agentes (portanto, sem falha prévia a anti-TNF, e sem psoríase em placas moderada a grave). Ainda que isto não seja o protocolo no momento, este é o agente mais barato disponível no momento. Por outro lado, as evidências clínicas utilizadas na pergunta clínica #3 não avaliaram especificamente pacientes que tivessem falhado SEC 150 mg. Porém, ainda que estudos utilizados não tenham avaliado uso após falha de SEC 150 mg (tanto CZP, como SEC 300 mg e os anti-TNF antigos), não há tal evidência em ensaios clínicos disponíveis, de forma que torna-se necessário usar as evidências dos ensaios clínicos em geral, apesar desta limitação.

O estudo de custo-minimização mostra que, perante todos os comparadores incluídos (ADA, ETA, IFX, GOL, SEC 300 mg), o CZP tem menor custo anual por paciente tratado, nas três perguntas clínicas avaliadas. No estudo de impacto orçamentário, a economia potencial é de até 72 milhões por ano em pacientes com AP com falha prévia a anti-TNF (no cenário extremo comparando a totalidade de pacientes usando CZP versus a totalidade usando SEC 300 mg). Nas perguntas clínicas #2 (de pacientes com psoríase em placas moderada a grave concomitante) e #3 (pacientes com AP em geral, após falha de SEC 150 mg), a economia em 5 anos pode ser superior a 5 milhões de reais,

mesmo com um *market share* não muito grande de CZP (3% no 1º ano, chegando a 15% no 5º ano).

O CZP tem duas vantagens competitivas em relação aos seus comparadores: utilização em todos os trimestres da gestação (o que não é a situação recomendada para nenhum comparador), e uso em pacientes com doença de Crohn concomitante (vantagem especialmente na comparação com SEC, onde o uso não é indicado). Ademais, a posologia é a mesma em todas as indicações, algo que não ocorre em todos os seus competidores.

## Bibliografia

1. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2:ii14-7.
2. National Psoriasis Foundation. [www.psoriasis.org/about-psoriasis](http://www.psoriasis.org/about-psoriasis) [Accessed 13th September 2013].
3. NHS Choices. Psoriasis - Symptoms. <http://www.nhs.uk/Conditions/Psoriasis/Pages/Symptoms.aspx>. [Accessed 9th September 2013].
4. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Current opinion in rheumatology.* 2010;22(4):375-80.
5. Trontzas P, Andrianakos A, Miyakis S, Pantelidou K, Vafiadou E, Garantziotou V, et al. Seronegative spondyloarthropathies in Greece: a population-based study of prevalence, clinical pattern, and management. The ESORDIG study. *Clin Rheumatol.* 2005;24(6):583-9.
6. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2005;53(4):573.
7. Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, Siozos C, Psychos DN, Tympanidou M, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982-2001. *J Rheumatol.* 2003;30(12):2641-4.
8. Hanova P, Pavelka K, Holcatova I, Pikhart H. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic. *Scandinavian journal of rheumatology.* 2010;39(4):310-7.
9. Soriano ER, Rosa J, Velozo E, Schpilberg M, Imamura PM, Diaz J, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Buenos Aires, Argentina: a 6-year health management organization-based study. *Rheumatology.* 2011;50(4):729-34.
10. Nossent JC, Gran JT. Epidemiological and clinical characteristics of psoriatic arthritis in northern Norway. *Scandinavian journal of rheumatology.* 2009;38(4):251-5.
11. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009;61(2):233-9.
12. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol.* 2000;27(5):1247-50.
13. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol.* 2009;36(2):361-7.
14. Kaipiainen-Seppanen O, Aho K. Incidence of chronic inflammatory joint diseases in Finland in 1995. *J Rheumatol.* 2000;27(1):94-100.
15. Soderlin MK, Borjesson O, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(10):911-5.

16. Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CE, Silman AJ, Bruce IN. Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(5):672-6.
17. Thumboo J, Uramoto K, Shbeeb MI, O'Fallon WM, Crowson CS, Gibson LE, et al. Risk factors for the development of psoriatic arthritis: a population based nested case control study. *J Rheumatol*. 2002;29(4):757-62.
18. Eder L, Loo T, Chandran V, Kalman-Lam G, Shanmugarajah S, Shen H, et al. Environmental risk factors for psoriatic arthritis among patients with psoriasis—a case-control study. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(Suppl 10):S809.
19. Gladman D. Clinical, radiological, and functional assessment in psoriatic arthritis: is it different from other inflammatory joint diseases? *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(suppl 3):iii22.
20. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(12):1460-8.
21. Harrison BJ, Silman AJ, Barrett EM, Scott DG, Symmons DP. Presence of psoriasis does not influence the presentation or short-term outcome of patients with early inflammatory polyarthritis. *J Rheumatol*. 1997;24(9):1744-9.
22. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(6):778-83.
23. Johnson SR, Glaman DD, Schentag CT, Lee P. Quality of life and functional status in systemic sclerosis compared to other rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2006;33(6):1117-22.
24. Picchianti-Diamanti A, Germano V, Ferlito C, Migliore A, D'Amelio R, Lagana B. Health-related quality of life and disability in patients with rheumatoid, early rheumatoid and early psoriatic arthritis treated with etanercept. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2010;19(6):821-6.
25. Zink A, Thiele K, Huscher D, Listing J, Sieper J, Krause A, et al. Healthcare and burden of disease in psoriatic arthritis. A comparison with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006;33(1):86-90.
26. Louie GH, Reveille JD, Ward MM. Challenges comparing functional limitations in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2009;27(4 Suppl 55):S83-91.
27. Husted JA, Tom BD, Farewell VT, Schentag CT, Gladman DD. A longitudinal study of the effect of disease activity and clinical damage on physical function over the course of psoriatic arthritis: Does the effect change over time? *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(3):840-9.
28. Husted JA, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD. Occurrence and correlates of fatigue in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1553-8.
29. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Cook RJ. Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2001;45(2):151-8.



30. Husted JA, Gladman DD, Long JA, Farewell VT. A modified version of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) for psoriatic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 1995;13(4):439-43.
31. Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28(8):1842-6.
32. Dandorfer SW, Rech J, Manger B, Schett G, Englbrecht M. Differences in the patient's and the physician's perspective of disease in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42(1):32-41.
33. Husted JA, Tom BD, Farewell VT, Gladman DD. Longitudinal analysis of fatigue in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(9):1878-84.
34. Salaffi F, Carotti M, Gasparini S, Intorcia M, Grassi W. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:25.
35. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, Bertoni M, Cassara E. Psoriatic arthritis: a systematic review. *International journal of rheumatic diseases*. 2010;13(4):300-17.
36. Akgul O, Ozgocmen S. Classification criteria for spondyloarthropathies. *World journal of orthopedics*. 2011;2(12):107-15.
37. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(8):2665-73.
38. Taylor WJ, Marchesoni A, Arreghini M, Sokoll K, Helliwell PS. A comparison of the performance characteristics of classification criteria for the diagnosis of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;34(3):575-84.
39. Lopez-Pedreira C, Perez-Sanchez C, Ramos-Casals M, Santos-Gonzalez M, Rodriguez-Ariza A, Cuadrado MJ. Cardiovascular risk in systemic autoimmune diseases: epigenetic mechanisms of immune regulatory functions. *Clinical & developmental immunology*. 2012;2012:974648.
40. Deora A, Hegde S, Lee J, Choi CH, Chang Q, Lee C, et al. Transmembrane TNF-dependent uptake of anti-TNF antibodies. *mAbs*. 2017:0.
41. Ruuls SR, Sedgwick JD. Unlinking tumor necrosis factor biology from the major histocompatibility complex: lessons from human genetics and animal models. *Am J Hum Genet*. 1999(0002-9297 (Print)).
42. Veronese FM, Mero A. The impact of PEGylation on biological therapies. *Biodrugs*. 1999(1173-8804 (Print)).
43. Kirkham B, Mease P, McInnes I, Bhosekar V, Mpofu S, Gandhi K, et al. Secukinumab provides rapid and sustained reductions in dactylitis and enthesitis in patients with psoriatic arthritis: Analysis of data from the phase 3 randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled future 2 study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75:599-600.
44. Harris JM, Martin Ne Fau - Modi M, Modi M. Pegylation: a novel process for modifying pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2001(0312-5963 (Print)).
45. Mariette X, Forger F, Abraham B, Flynn AD, Molto A, Flipo RM, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a

prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(2):228-33.

46. Clowse ME, Forger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, van Tubergen A, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(11):1890-6.

47. Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ (Clinical research ed)*. 2005;331(7521):897-900.

48. Corbett M, Chehadah F, Biswas M, Moe-Byrne T, Palmer S, Soares 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 Technology Assessment*. 2017;21(56):1-326.

49. C L, E M, J G. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins J, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration Disponível em: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org). 2011.

50. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*. 1997;50(6):683-91.

51. Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, D C. *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2009.

52. Tobias A Fau - Catala-Lopez F, Catala-Lopez F Fau - Roque M, Roque M. [Development of an Excel spreadsheet for meta-analysis of indirect and mixed treatment comparisons]. (2173-9110 (Electronic)).

53. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 2011. Available from: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

54. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, 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). *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):48-55.

55. Gladman D, Fleischmann R, Coteur G, Woltering F, Mease PJ. 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. *Arthritis care & research [Internet]*. 2014; 66(7):[1085-92 pp.]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01012249/full>.

56. Mease P, Deodhar A, Fleischmann R, Wollenhaupt J, Gladman D, Leszczynski 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):e000119.

57. Van Der Heijde D, Deodhar A, Fitzgerald O, Fleischmann R, Gladman D, Gottlieb AB, 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).

58. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with

psoriatic arthritis (FUTURE 2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2015;386(9999):1137-46.

59. Nash P, Mease PJ, McInnes IB, Rahman P, Ritchlin CT, Blanco R, et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis research & therapy*. 2018;20(1):47.

60. Mease P, Van Der Heijde D, Landewé R, Mpofu S, Rahman P, Tahir H, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: Primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(6):890-7.

61. Lemos LL, de Oliveira Costa J, Almeida AM, Junior HO, Barbosa MM, Kakehasi AM, et al. Treatment of psoriatic arthritis with anti-TNF agents: a systematic review and meta-analysis of efficacy, effectiveness and safety. *Rheumatology international*. 2014;34(10):1345-60.

62. Kivitz A, Nash P, Tahir H, Everding A, Pellet P, Widmer A, et al. Arthritis: Primary results through 52weeks from a phase-3 randomized placebo-controlled study (future 4). *Journal of Clinical Rheumatology*. 2018;24(3):S1-S2.

63. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(2):CD008794.

64. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(10):3279-89.

65. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(4):1227-36.

66. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(8):1150-7.

67. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *The Journal of rheumatology*. 2007;34(5):1040-50.

68. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(7):2264-72.

69. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2000;356(9227):385-90.

70. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):976-86.

71. Whitlock SM, Enos CW, Armstrong AW, Gottlieb A, Langley RG, Lebwohl M, et al. Management of psoriasis in patients with inflammatory bowel disease: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(2):383-94.
72. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;148(2):344-54.e5; quiz e14-5.
73. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 2007;357(3):228-38.
74. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 2007;357(3):239-50.
75. Sandborn WJ, Lee SD, Randall C, Gutierrez A, Schwartz DA, Ambarkhane S, et al. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in the treatment of Crohn's disease: 7-year results from the PRECiSE 3 study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;40(8):903-16.
76. van de Kerkhof PC, Griffiths CE, Reich K, Leonardi CL, Blauvelt A, Tsai TF, et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75(1):83-98.e4.
77. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *The New England journal of medicine*. 2015;373(26):2534-48.
78. Kavanaugh A, Cush Jj Fau - Ahmed MS, Ahmed Ms Fau - Bermas BL, Bermas Bl Fau - Chakravarty E, Chakravarty E Fau - Chambers C, Chambers C Fau - Clowse M, et al. Proceedings from the American College of Rheumatology Reproductive Health Summit: the management of fertility, pregnancy, and lactation in women with autoimmune and systemic inflammatory diseases. (2151-4658 (Electronic)).
79. Hazes JM, Coulie Pg Fau - Geenen V, Geenen V Fau - Vermeire S, Vermeire S Fau - Carbonnel F, Carbonnel F Fau - Louis E, Louis E Fau - Masson P, et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. (1462-0332 (Electronic)).
80. Baker T, Kevorkian L, Nesbitt A. FRI0162 Investigation into the binding affinity of certolizumab pegol to FcRn and functional consequences for FcRn-mediated transcytosis: comparison to infliximab, adalimumab and etanercept. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(Suppl 3):A426-A.
81. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(9):1426-38.
82. Porter C, Armstrong-Fisher S, Kopotsha T, Smith B, Baker T, Kevorkian L, et al. Certolizumab pegol does not bind the neonatal Fc receptor (FcRn): Consequences for FcRn-mediated in vitro transcytosis and ex vivo human placental transfer. *Journal of reproductive immunology*. 2016;116:7-12.

83. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013;11(3):286-92; quiz e24.
84. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(5):795-810.
85. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology*. 2016;55(9):1693-7.
86. Mariette X, Forger F, Abraham B, Flynn AD, Molto AA-Ohoo, Flipo RM, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. 2018(1468-2060 (Electronic)).
87. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, Afzali A, Kimball AB, Cush JJ, et al. Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results From a Pharmacovigilance Safety Database. *Arthritis & rheumatology*. 2018;70(9):1399-407.
88. Ramonda R, Lo Nigro A, Modesti V, Nalotto L, Musacchio E, Iaccarino L, et al. Atherosclerosis in psoriatic arthritis. *Autoimmunity reviews*. 2011;10(12):773-8.
89. Di Minno MN, Iervolino S, Peluso R, Scarpa R, Di Minno G. Carotid intima-media thickness in psoriatic arthritis: differences between tumor necrosis factor-alpha blockers and traditional disease-modifying antirheumatic drugs. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2011;31(3):705-12.
90. Tam LS, Li EK, Shang Q, Tomlinson B, Li M, Leung YY, et al. Tumour necrosis factor alpha blockade is associated with sustained regression of carotid intima-media thickness for patients with active psoriatic arthritis: a 2-year pilot study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(4):705-6.
91. Yang ZS, Lin NN, Li L, Li Y. The Effect of TNF Inhibitors on Cardiovascular Events in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: an Updated Meta-Analysis. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2016;51(2):240-7.
92. Lee JL, Sinnathurai P, Buchbinder R, Hill C, Lassere M, March L. Biologics and cardiovascular events in inflammatory arthritis: a prospective national cohort study. *Arthritis research & therapy*. 2018;20(1):171.
93. Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaci D, Leonardi CL, Poulin Y, Drew J, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;79(2):302-14 e6.
94. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, Afzali A, Kimball A, Cush JJ, et al. OP0200 Characteristics and outcomes of prospectively reported pregnancies exposed to certolizumab pegol from a safety database. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(Suppl 2):149.
95. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, Etzel CJ, Kavanaugh A, Ritchlin CT, et al. Clinical and Patient-reported Outcomes in Patients with Psoriatic Arthritis (PsA) by Body

Surface Area Affected by Psoriasis: Results from the Corrona PsA/Spondyloarthritis Registry. *The Journal of rheumatology*. 2017;44(8):1151-8.

96. National Institute for Health and Care Excellence. Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. Technology appraisal guidance. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence; 2017 May.

97. Sheetz KH, Norton EC, Regenbogen SE, Dimick JB. An Instrumental Variable Analysis Comparing Medicare Expenditures for Laparoscopic vs Open Colectomy. *JAMA surgery*. 2017;152(10):921-9.

98. Braga M, Vignali A, Zuliani W, Frasson M, Di Serio C, Di Carlo V. Laparoscopic versus open colorectal surgery: cost-benefit analysis in a single-center randomized trial. *Annals of surgery*. 2005;242(6):890-5, discussion 5-6.

99. Norwood MG, Stephens JH, Hewett PJ. The nursing and financial implications of laparoscopic colorectal surgery: data from a randomized controlled trial. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2011;13(11):1303-7.



## Apêndice

Tabela Suplementar 1. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos

Estudo	Duração do estudo (placebo-controlado/ seguimento) Semanas	Grupos	N	Sexo Feminino N (%)	Idade (anos) Média ± DP	Participantes			Dactilite N (%) / Entesite N (%)	Contagem de articulações doloridas (0-78 articulações) Média ± DP	Contagem de articulações edemaciadas (0-76 articulações) Média ± DP
						Tempo de diagnóstico AP (anos) Média ± DP	Uso prévio de anti-TNF N (%)	Psoríase com BSA ≥ 3% N (%)			
RAPID- PsA	24/ 216	CZP 400 mg Q4W	135	73 (54,1)	47,1 (10,8)	8,1 ± 8,3	23 (17,0)	76 (56,3)	38 (28,1) / 84 (62,2)	19,5 ± 14,8*	10,5 ± 7,5**
		CZP 200 mg Q2W	138	74 (53,6)	48,2 (12,3)	9,6 ± 8,5	31 (22,5)	90 (65,2)	35 (25,4) / 88 (63,8)	21,5 ± 15,3*	11,0 ± 8,8**
		Placebo	136	79 (58,1)	47,3 (11,1)	7,9 ± 7,7	26 (19,1)	86 (62,3)	38 (28,1) / 91 (66,9)	19,9 ± 14,7*	10,4 ± 7,6**
FUTURE 2	24/52	SEC 300 mg	100	49 (49)	46,9 ± 12,6	-	33 (33,0)	41 (41,0)	46 (46,0) / 56 (56,0)	20,2 ± 13,3	11,2 ± 13,3
		SEC 150 mg	100	45 (45)	46,5 ± 11,7	-	37 (37,0)	58 (58,0)	32 (32,0) / 64 (64,0)	24,1 ± 19,4	11,9 ± 10,1
		SEC 75mg	99	52 (52,5)	48,6 ± 11,4	-	34 (34,3)	50 (50,5)	33 (33,3) / 68 (68,7)	22,2 ± 16,3	10,8 ± 9,2



Inspired by patients.  
Driven by science.

	Placebo	98	59 (60,2)	49,9 ± 12,5	-	35 (35,7)	43 (43,8)	27 (27,5) / 65 (66,3)	23,4 ± 19,0	12,1 ± 10,7
FUTURE	24/156†	139	72 (51,8)	49,3 ± 12,9	8,3 ± 9,2	44 (32,4)	62 (44,6)	46 (33,1) / 88 (63,3)	19,7 ± 14,8	8,9 ± 6,4
3	SEC 300 mg	138	77 (55,8)	50,1 ± 11,7	7,7 ± 8,5	44 (31,9)	68 (49,3)	36 (26,1) / 95 (68,8)	23,3 ± 18,1	11,2 ± 9,2
	Placebo	137	78 (56,9)	50,1 ± 12,6	6,6 ± 6,9	44 (32,1)	59 (43,1)	36 (26,3) / 98 (71,5)	21,9 ± 16,2	10,3 ± 8,6
FUTURE	24/112†	222	114 (51,4)	48,9 ± 12,8	6,7 ± 8,3	68 (30,6)	110 (49,5)	82 (36,9) / 140 (63,1)	19,8 ± 15,1	10,0 ± 8,0
5	SEC 300 mg LD	220	109 (49,5)	48,4 ± 12,9	6,7 ± 7,1	65 (29,5)	125 (56,8)	80 (36,4) / 141 (64,1)	21,2 ± 15,9	12,1 ± 10,5
	SEC 150 mg LD	222	102 (45,9)	48,8 ± 11,8	6,2 ± 6,1	64 (28,8)	117 (52,7)	103 (46,4) / 129 (58,1)	21,8 ± 16,0	11,9 ± 10,3
	Placebo	332	171 (51,5)	49,0 ± 12,1	6,6 ± 7,6	98 (29,5)	162 (48,8)	124 (37,3) / 192 (57,8)	21,0 ± 15,8	11,7 ± 10,8

**Nota:** Todos os estudos previam cruzamento mandatório com re-randomização dos participantes não-respondedores do grupo placebo em 16 semanas. Todos os estudos apresentaram envolvimento do financiador no planejamento, manejo e/ou análise dos dados. †Estudo em andamento, com seguimento total não finalizado. \*0-68 articulações; \*\*0-66 articulações.





Inspired by **patients.**  
Driven by **science.**