

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Nº 766
Agosto/2022

Certolizumabe pegol para o tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave

2022 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

PROGRAMA DE EVIDÊNCIAS PARA POLÍTICAS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE/FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ BRASÍLIA - PEPTS/Fiocruz Brasília

Erica Tatiane da Silva

Ivan Ricardo Zimmermann

Jéssica Barreto Ribeiro dos Santos

Túlio Eduardo Nogueira

Monitoramento do horizonte tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Karine Medeiros Amaral

Análise Qualitativa das Contribuições de Consulta Pública

Melina Sampaio de Ramos Barros – CITEC/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Wallace Breno Barbosa - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Joslaine de Oliveira Nunes - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto dos Santos - DGITS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

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

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

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

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

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

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

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

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec deve obedecer ao rito disposto no Decreto nº 7.646/2011 e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, descrito no tópico acima. Os processos elegíveis devem ser baseados nos estudos apresentados no Quadro, que são avaliados criticamente.

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

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

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

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

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. A patogênese da psoríase.....	15
Figura 2. Algoritmo de tratamento da psoríase.	17
Figura 3. Representação do modelo de árvore de decisão acoplado ao modelo de Markov.....	34
Figura 4. Análise de sensibilidade probabilística.....	40
Figura 5. Plano de custo-efetividade com dados atualizados.	42
Figura 6. Resultado da análise de custo-utilidade – Cenário Base.....	57
Figura 7. Resultado da análise de custo-utilidade – Cenário Alternativo.	58
Figura 8. Análise de impacto orçamentário (R\$) – Cenário Base.	59
Figura 9. Custo anual de tratamento de acordo com o ano de acompanhamento.	59
Figura 10. Análise de impacto orçamentário (R\$) – Cenário Alternativo.....	60
Figura 11. Nuvem de palavras baseada na frequência de outros medicamentos para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave que os participantes da CP nº 44 tiveram experiência.....	63
Figura 12. Síntese temática das contribuições de experiência ou opinião.	65

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	19
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.....	22
Quadro 3. Custo anual do tratamento com o certolizumabe pegol e comparadores incorporados no SUS para pacientes com psoríase em placas moderada a grave.....	22
Quadro 4. Pergunta PICO (população, intervenção, comparador e outcomes [desfechos]) elaborada pelo demandante.	23
Quadro 5. Avaliação dos pareceristas sobre os estudos apresentados pelo demandante e estudos incluídos após a realização de nova busca.....	25
Quadro 6. Características das revisões sistemáticas incluídas pela equipe de pareceristas.	27
Quadro 7. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	32
Quadro 8. Medicamento potencial para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave de pacientes que não responderam ao tratamento com um agente biológico anti-TNF.....	50
Quadro 9. Trechos ilustrativos de contribuições acerca das opiniões sobre a incorporação do certolizumabe pegol no SUS.	62
Quadro 10. Trechos ilustrativos de contribuições acerca da experiência com outras tecnologias.	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Desfechos de eficácia avaliados por Sbidian et al. (2021) e Armstrong et al. (2021).....	28
Tabela 2. Desfechos de segurança por Sbidian et al. (2021) e Shear et al. (2021).	29
Tabela 3. Perfil de evidências sobre a eficácia e a segurança do tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave com certolizumabe pegol, comparado a ustequinumabe, secuquinumabe e risanquizumabe, a partir da metodologia GRADE.	31
Tabela 4. Estimativas de doses e custos de aquisição adotados pelo demandante no modelo.....	37
Tabela 5. Revisão das estimativas de doses e custos de aquisição adotados no modelo.	38
Tabela 6. Parâmetros de efetividade adotados no modelo do demandante.	39
Tabela 7. Resultados da avaliação econômica.	40
Tabela 8. Revisão dos resultados da avaliação econômica após atualização de valores.....	41
Tabela 9. Distribuição relativa de pacientes de acordo com os tratamentos disponíveis no cenário de referência.	43
Tabela 10. Distribuição relativa de pacientes de acordo com os tratamentos disponíveis no cenário alternativo.	44
Tabela 11. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise.....	45
Tabela 12. Cenários com a revisão dos valores do impacto orçamentário incremental de acordo com variações nos cenários de análise.	46

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	10
2. CONFLITO DE INTERESSES	10
3. RESUMO EXECUTIVO	11
4. INTRODUÇÃO	14
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	14
4.2 Tratamento recomendado	16
4.3 Recomendações anteriores da Conitec	18
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	19
5.1 Preço proposto para incorporação	22
5.2 Custo do tratamento	22
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	23
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	23
6.2 Avaliação crítica da demanda	25
6.3 Evidência clínica	26
6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	28
6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	29
6.3.3 Certeza geral das evidências (GRADE)	30
6.3.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	32
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	32
7.1. Avaliação econômica	32
7.1.1 O modelo	33
7.1.2. Parâmetros de custo	35
7.1.3. Parâmetros de efetividade	39
7.1.4. Resultados	40
7.2. Impacto orçamentário	42
7.2.1 População	42

7.2.2. Cenários e participação de mercado (<i>market-share</i>)	43
7.2.3 Análise das incertezas	44
7.2.4 Resultado	44
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	46
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	49
10. PERSPECTIVA DO PACIENTE	51
11. IMPLEMENTAÇÃO	51
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	53
14. CONSULTA PÚBLICA	53
14.1 Contribuições técnico-científicas	54
14.2 Contribuições sobre experiência ou opinião	61
14.3 Avaliação global das contribuições	66
15. RECOMENDAÇÃO FINAL	66
16. DECISÃO	67
17. REFERÊNCIAS	68
17. APÊNDICES	72
18. ANEXOS	80

1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 13/01/2022 pela UCB Biopharma Ltda. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do certolizumabe pegol (Cimzia®) para o tratamento de pacientes adultos de peso inferior a 90 kg com psoríase em placas moderada a grave que não responderam ao tratamento com adalimumabe, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Certolizumabe pegol (Cimzia®).

Indicação: Psoríase em placas de moderada a grave.

Demandante: UCB Biopharma Ltda.

Introdução: A psoríase é uma doença autoimune, inflamatória, crônica, não contagiosa, com manifestações cutâneas, ungueais e articulares e que acomete homens e mulheres. Dentre as formas de apresentação da doença, a psoríase em placas é a mais frequente (> 80% dos casos) e se caracteriza por placas avermelhadas e descamativas principalmente nas superfícies extensoras, áreas intertriginosas, palmas das mãos, plantas dos pés e unhas. Estima-se que 20% dos pacientes apresentam a psoríase em placas moderada a grave. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, o tratamento desta doença é realizado utilizando medicamentos sistêmicos não biológicos (metotrexato, acitretina e ciclosporina) ou ainda medicamentos biológicos como adalimumabe, etanercepte, ustequinumabe, secuquinumabe e risanzumabe, em caso de não resposta, toxicidade ou contraindicação àqueles de primeira linha.

Recomendações anteriores da Conitec: Em 2021, o Plenário da Conitec deliberou por unanimidade pela não incorporação do certolizumabe pegol para o tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), conforme Relatório de Recomendação nº 625. Na ocasião, a pergunta de pesquisa contemplou a população correspondente a adultos com psoríase em placa moderada a grave após falha com tratamentos sistêmicos não-biológicos, tendo como comparadores todos os demais biológicos disponíveis (exceto o etanercepte) e como desfechos o PASI 75, o PASI 90 e os eventos adversos. Concluiu-se que não foram observadas vantagens em termos de eficiência do certolizumabe pegol 200 mg em comparação aos biológicos já disponíveis no SUS para a indicação proposta.

Pergunta: Cimzia® (certolizumabe pegol) é eficaz e seguro para pacientes acima de 18 anos com psoríase em placas moderada a grave e peso inferior a 90 kg que não responderam ao tratamento com adalimumabe quando comparado a secuquinumabe, ustequinumabe e risanzumabe?

Evidências clínicas: As evidências clínicas sobre a eficácia e a segurança do certolizumabe pegol para o tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave, em comparação com secuquinumabe, ustequinumabe e risanzumabe, foram provenientes de três revisões sistemáticas com meta-análise em rede. Em relação aos desfechos críticos, quando comparados ao certolizumabe pegol, foi encontrada maior eficácia no alcance do PASI 90 e segurança semelhante para eventos adversos graves para o risanzumabe (RR: 2,14; IC 95%: 1,58–2,91 e RR: 0,95; IC 95%: 0,35–2,58, respectivamente), o secuquinumabe (RR: 1,92; IC 95%: 1,42–2,60 e RR: 1,38; IC 95%: 0,52–3,65, respectivamente) e o ustequinumabe (RR: 1,38; IC 95%: 1,02–1,86 e RR: 1,23; IC 95%: 0,47–3,23, respectivamente). A qualidade das evidências para tais desfechos foi classificada como moderada a baixa, por meio da ferramenta GRADE. Destaca-se que não foram encontrados ensaios clínicos comparando estes medicamentos de forma direta, nem apresentando resultados específicos para a população de interesse do demandante – com peso inferior a 90 kg e que não responderam ao tratamento com adalimumabe.

Avaliação econômica: A partir dos dados de resposta terapêutica mensurada por meio do índice PASI e das estimativas de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), o modelo de árvore de decisão acoplado a um modelo de Markov estimou as relações de custo-utilidade no tratamento da psoríase em placas moderada a grave que não responderam ao tratamento com adalimumabe. Ao avaliar as incertezas em relação às diferenças de custos, atualizando o custo final do certolizumabe pegol para R\$ 119.111,83 (alcançando um total de 11,43 QALYs), o modelo teve importantes impactos em suas conclusões sobre o certolizumabe pegol ser a opção menos custosa ao SUS quando comparado às demais opções incorporadas: risanzumabe (R\$ 141.326,40 e 11,83 QALYs), secuquinumabe (R\$ 109.869,26 e 11,82 QALYs) e ustequinumabe (R\$ 187.862,01 e 11,71 QALYs).

Análise de impacto orçamentário: O demandante projeta uma população elegível anual de 5.592 a 5.810 ao longo de cinco anos. Contudo, além de adotar uma abordagem epidemiológica em detrimento a demanda aferida, o modelo possui problemas estruturais em relação à definição das opções terapêuticas disponíveis no cenário de referência e incertezas em relação ao tamanho da participação de mercado do certolizumabe pegol. A variação de tais pontos poderia, em uma situação crítica, não apenas reduzir a economia de recursos em cinco anos proposta pelo demandante, como indicar um aumento de gastos nos últimos anos de impacto, evidenciando a incerteza em relação à existência real de economia de recursos esperada.

Experiências internacionais: O certolizumabe pegol está recomendado para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave pelas agências *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* e *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, sendo sua recomendação e reembolso relacionados à falha das terapias sistêmicas padrão, custos e critérios de interrupção. Já a *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, da Austrália, foi a favor da recomendação do certolizumabe pegol 400 mg a cada duas semanas ou alternativamente na dosagem de 400 mg na semana 0, 2 e 4 seguida por 200 mg a cada duas semanas. Por outro lado, o PBAC foi desfavorável ao pedido do demandante de mudança na dose de indução para 200 mg ou 400 mg a cada duas semanas, sendo esta última apenas para pacientes que não responderam ao certolizumabe pegol 200 mg ou com peso igual ou maior do que 90 kg.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foi detectado um medicamento potencial (*Tildrakizumab*) para compor o esquema terapêutico de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave e que não responderam à primeira linha de tratamento com um agente biológico anti-TNF. A falha terapêutica específica ao adalimumabe e o critério de indicação ou de inclusão nos estudos clínicos de peso corporal abaixo de 90 Kg para o uso do medicamento não foram localizados em nenhuma das tecnologias evidenciadas nas buscas realizadas.

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 13/2022 para participar da perspectiva do paciente sobre o tema foi aberta de 15 a 28/03/22 e 23 pessoas se inscreveram. Como nenhum dos inscritos havia feito uso da tecnologia, a chamada foi reaberta entre 11 e 15/04/22. Uma pessoa se inscreveu, porém, também não havia feito uso da tecnologia. Com isso, não houve participação na perspectiva do paciente.

Considerações finais: Não houve alterações substanciais entre a presente demanda de incorporação do certolizumabe pegol para psoríase em placas moderada a grave quando comparada à solicitação realizada em 2021 – as principais diferenças foram a delimitação da população e dos comparadores na pergunta PICO, a alteração de alguns parâmetros da avaliação econômica e a atualização das fontes de evidências. Na demanda atual, permanecem fragilidades nas evidências clínicas, bem como incertezas importantes quanto às evidências econômicas no que se refere à definição de custos e cenários de comparação, não ficando claras as vantagens econômicas do certolizumabe pegol quando comparado ao secuquinumabe, ustequinumabe e risanzumabe para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave sob a perspectiva do SUS.

Recomendação preliminar da Conitec: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 109ª Reunião Ordinária, no dia 8 de junho de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do certolizumabe pegol para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos com peso inferior a 90 kg que não responderam ao tratamento com adalimumabe. Considerou-se as limitações e as incertezas das evidências clínicas e econômicas disponíveis, bem como a ausência de resultados que pudessem modificar a recomendação feita na apreciação anterior.

Consulta pública: Foram recebidas 44 contribuições, sendo 12 pelo formulário técnico-científico e 32 pelo formulário sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos, cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Todas as contribuições foram contrárias à recomendação preliminar da Conitec, desfavorável à incorporação do certolizumabe pegol para o tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave no SUS. Quanto às

contribuições técnico-científicas relacionadas às evidências clínicas, não houve contribuições que alterassem as informações descritas no Relatório. No geral, compreenderam considerações destacando a recomendação do certolizumabe pegol para outras doenças mediadas pelo TNF- α e a segurança no seu uso por gestantes, lactantes e mulheres com potencial para engravidar. No que se refere às evidências econômicas, o certolizumabe pegol foi apontado como opção de menor custo quando comparado àquelas incorporadas e que isso potencialmente traria economia para o sistema de saúde. Contudo, não foram apresentadas novas evidências ou estimativas que modificassem as conclusões apresentadas preliminarmente em relação aos dados de custo-efetividade e de impacto orçamentário. Entre as contribuições sobre experiência ou opinião, foi destacada a relevância da incorporação do medicamento no SUS, especialmente por ser mais uma alternativa de tratamento, ampliar o acesso ao público-alvo e tratar de uma opção terapêutica para pacientes gestantes. Sobre a experiência com o certolizumabe, o alívio dos sintomas e a melhora da qualidade de vida emergiram como efeitos positivos, enquanto a dificuldade de acesso ao tratamento foi apontada como aspecto negativo.

Recomendação final da Conitec: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 10ª Reunião Extraordinária, no dia 17 de agosto de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação do certolizumabe pegol para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos com peso inferior a 90 kg que não responderam ao tratamento com adalimumabe. Considerou-se que não houve elementos que pudessem alterar a recomendação preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 763/2022.

Decisão: não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o certolizumabe pegol para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave de pacientes adultos de peso inferior a 90 kg que não responderam ao tratamento com adalimumabe, conforme a Portaria nº 114, publicada no Diário Oficial da União nº 184, seção 1, página 76, em 27 de setembro de 2022.

4. INTRODUÇÃO

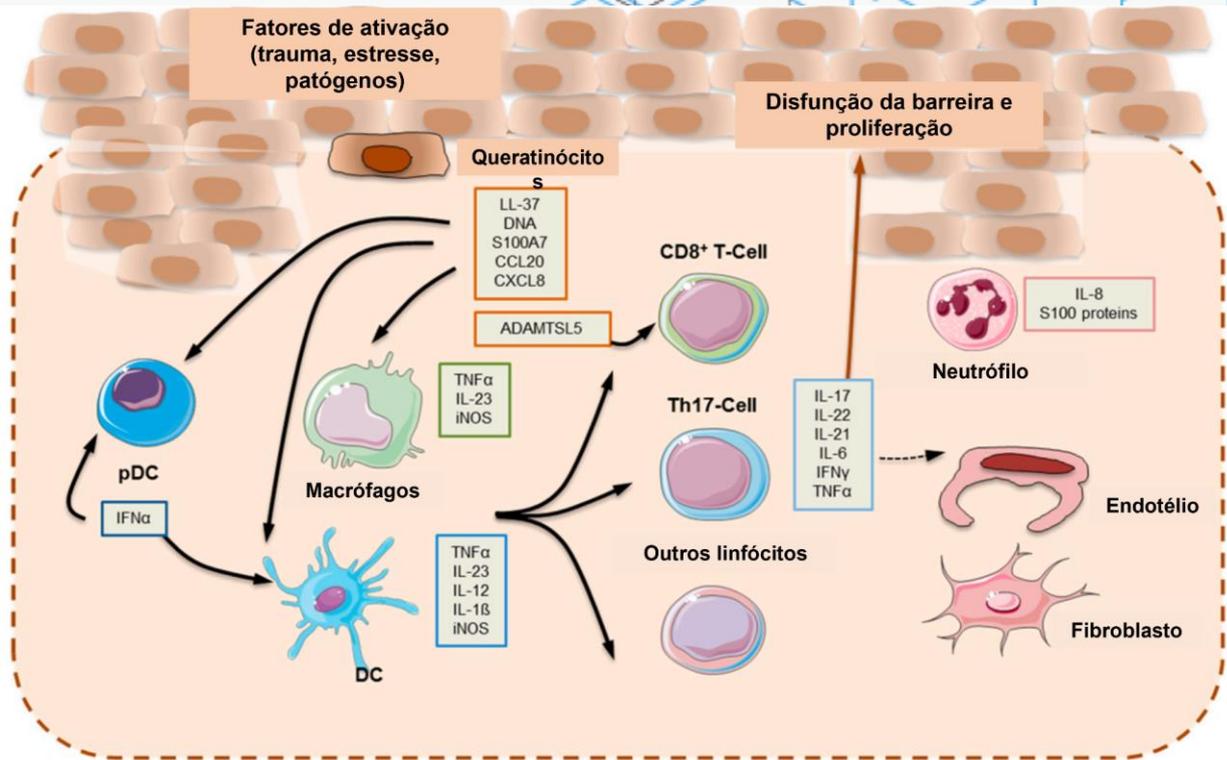
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A psoríase é uma doença sistêmica crônica imunomediada, não contagiosa, caracterizada por desregulação imunológica e resposta inflamatória intensa desencadeada por estímulos genéticos e do meio ambiente (1). Vários fatores de estresse psicológico e fisiológico, como trauma direto da pele, amigdalite estreptocócica, reações alérgicas a medicamentos, fármacos antimaláricos e infecção por HIV, por exemplo, estão associados ao aparecimento e/ou agravamento da condição (1,2). É uma doença que atinge ambos os sexos, podendo surgir em qualquer idade, embora a maior ocorrência esteja entre a terceira e a quarta décadas de vida (3,4).

A prevalência mundial da psoríase apresenta diferenças geográficas, com estimativas variando de 0,51% a 11,43% para adultos (3). Dados de uma revisão sistemática que avaliou a carga da psoríase na América Latina em estudos publicados até 2016 indicam que a prevalência ajustada pela idade variou entre 1,27% e 1,56%, considerando os países Argentina, Brasil, Colômbia e México (5). No Brasil, um estudo conduzido com dados de 2015 a 2016 estimou uma prevalência de 1,31%, sendo estatisticamente maior nas regiões Sul e Sudeste (1,86% e 1,88%, respectivamente) (6).

A base molecular da psoríase é complexa com evidência do envolvimento de múltiplos genes. Já foram reportados sete locus de susceptibilidade à psoríase. Contudo, apesar de reconhecida a existência e a importância do componente genético para o desenvolvimento da doença, a força da associação entre alguns genes de susceptibilidade à psoríase, além do PSORS1, é variável e não está completamente esclarecida (7).

A psoríase é considerada uma interação patológica geneticamente programada entre as células residentes da pele, infiltrados de imunócitos e uma série de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e fatores de crescimento produzidos por esses imunócitos, tendo uma fase inicial de ativação e uma fase de manutenção caracterizada pela progressão da doença (Figura 1) (1,8). Na fase inicial da patogênese da psoríase, células dendríticas mieloides são ativadas por diversos tipos celulares (queratinócitos, células dendríticas, macrófagos e células T *natural killer*). Assim ativadas, as células dendríticas mieloides aumentam a secreção de interleucina (IL)-12 e IL-23. A IL-12 induz a diferenciação de células T *naïve* em células T auxiliares (do inglês, T *helper* [TH]) do tipo 1, enquanto a IL-23 é fundamental para a sobrevivência e a proliferação de células TH17 e TH22. As células TH17 – e várias outras células do sistema imunitário inato e adquirido, células T *natural killer* (NK) e células mieloides – secretam IL-17, as células TH1 secretam fator de necrose tumoral α (TNF- α) e as células TH22 secretam IL-22. Essas citocinas secretadas ativam a transdução de sinal intracelular em queratinócitos para realizar a transcrição gênica de citocinas e quimiocinas, resultando em uma cascata inflamatória que ocasiona as manifestações clínicas observadas na psoríase (8,9).



Fonte: Rendon & Schäkel (2019).

Figura 1. A patogênese da psoríase.

A psoríase acomete frequentemente a pele, regiões ungueais e articulares, com impacto direto e significativo na qualidade de vida dos pacientes (2). A manifestação dermatológica da doença é variada, sendo a psoríase em placas (ou vulgar) a forma mais prevalente (80 a 90% dos casos). Além disso, também pode se apresentar em gotas (*gutatta*), pustulosa (subdividida em difusa de Von Zumbusch, pustulose palmoplantar e acropustulose), eritrodérmica, invertida (flexora) e ungueal (8,9).

Em relação à psoríase em placas, caracteriza-se por lesões em placas eritematosas, descamativas e pruriginosas, comumente localizadas no tronco, nas superfícies extensoras e no couro cabeludo, podendo também acometer áreas intertriginosas, palmas das mãos, plantas dos pés e unhas. Suas manifestações clínicas são heterogêneas e variam de acordo com a gravidade do caso (8,9).

O diagnóstico da psoríase se dá a partir da apresentação clínica, podendo ser necessário o diagnóstico diferencial em relação a outras dermatoses, eventualmente por meio de análise histopatológica. De acordo com sua gravidade, pode ser classificada como leve, moderada ou grave. Estima-se que 20% dos pacientes com psoríase possuem a doença de grau moderado a grave (10).

Um dos instrumentos para avaliação de sua extensão é o índice de Gravidade da Área da Psoríase (*Psoriasis Area Severity Index* – PASI). No caso, a psoríase com comprometimento maior que 10% da superfície corpórea é considerada como moderada a grave (PASI superior a 10). Adicionalmente, o PASI pode ser utilizado para avaliação dos resultados

terapêuticos quanto à redução das lesões psoriásicas – o PASI 75, por exemplo, corresponde a uma regressão de no mínimo 75% em relação ao PASI basal (11).

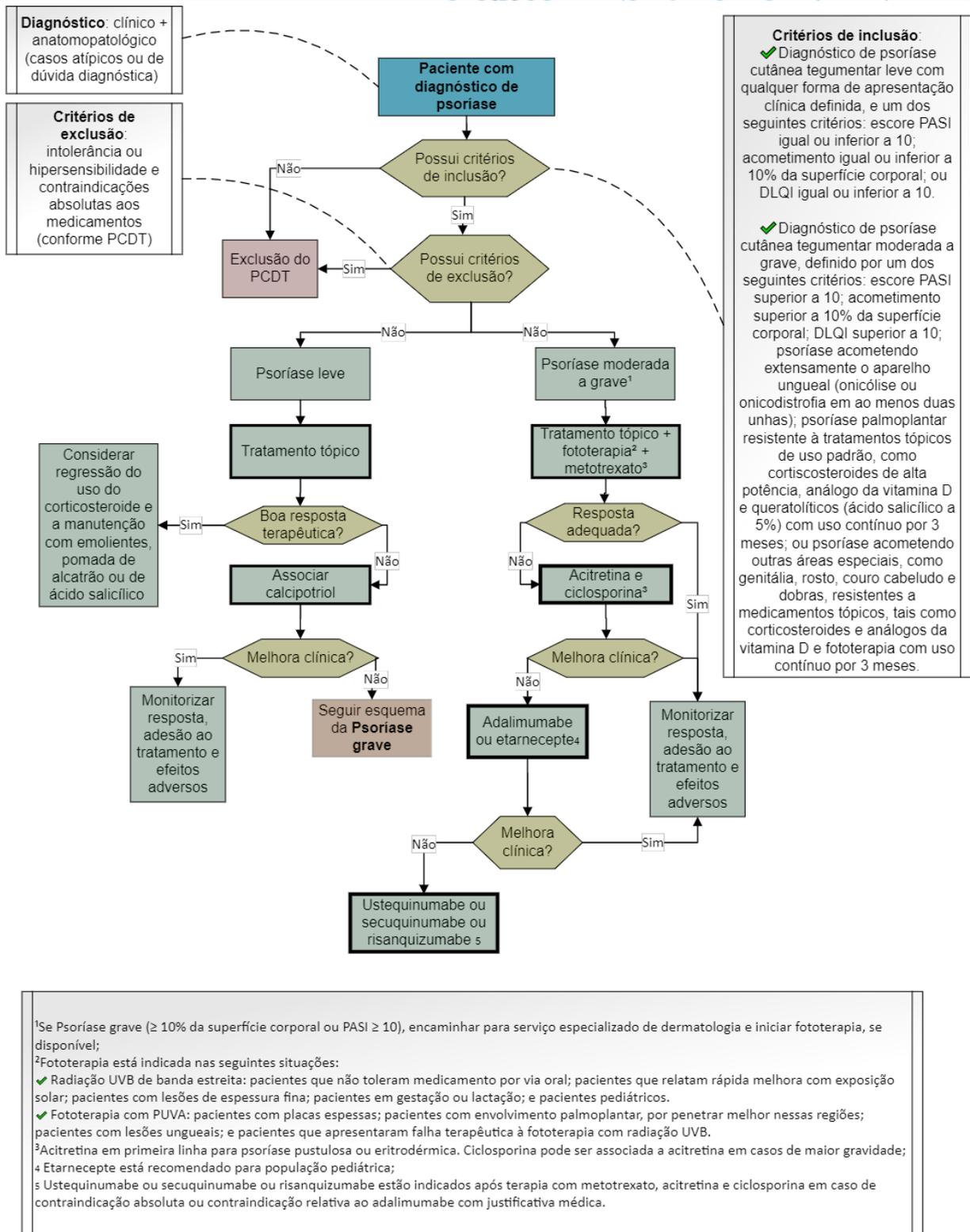
4.2 Tratamento recomendado

A psoríase é uma doença crônica e incurável, sendo que a maioria dos pacientes requer seguimento e controle vitalício das lesões. O objetivo do tratamento é obtenção de períodos prolongados de remissão da doença (8, 10, 11).

O PCDT para psoríase, publicado em maio de 2021, descreve que o tratamento deve ser selecionado de acordo com a classificação da psoríase em leve, moderada ou grave (11). Geralmente, inicia-se com fármacos por via tópica e acrescentam-se os sistêmicos, como fototerapia, medicamentos por via oral e injetáveis de acordo com a gravidade, sempre levando em consideração as comorbidades dos pacientes e as contraindicações para os fármacos que possam vir a apresentar (Figura 2).

Ainda de acordo com este PCDT (11), a maioria dos pacientes com psoríase leve tem doença limitada (menos de 5% da superfície corporal), podendo ser tratada com fármacos de uso tópico que oferecem alto padrão de segurança e eficácia. Na psoríase moderada a grave estão indicados esquemas terapêuticos com fototerapia e medicamentos sistêmicos, sendo os medicamentos preferidos nos quadros considerados graves. Os fármacos sistêmicos de primeira linha incluídos no PCDT são metotrexato (MTX), acitretina e ciclosporina. Em caso de falha destes, cinco medicamentos biológicos são recomendados: dois da classe dos anti-TNF – adalimumabe e etanercepte – e três anti-interleucinas – ustequinumabe (anti-IL-12/23), secuquinumabe (anti-IL-17) e risankizumabe (anti-IL-23).

Adalimumabe é indicado como primeira etapa de segunda linha, nos casos de falha, toxicidade ou contraindicação das terapias sistêmicas de primeira linha (MTX, ciclosporina e acitretina). Secuquinumabe, ustequinumabe e risankizumabe são indicados para segunda etapa, após falha, toxicidade ou contraindicação ao adalimumabe. Neste PCDT, o uso de etanercepte é restrito a pacientes pediátricos, como primeira etapa da segunda linha de tratamento (11).



¹Se Psoríase grave ($\geq 10\%$ da superfície corporal ou PASI ≥ 10), encaminhar para serviço especializado de dermatologia e iniciar fototerapia, se disponível;

²Fototerapia está indicada nas seguintes situações:

✓ Radiação UVB de banda estreita: pacientes que não toleram medicamento por via oral; pacientes que relatam rápida melhora com exposição solar; pacientes com lesões de espessura fina; pacientes em gestação ou lactação; e pacientes pediátricos.

✓ Fototerapia com PUVA: pacientes com placas espessas; pacientes com envolvimento palmoplantar, por penetrar melhor nessas regiões; pacientes com lesões ungueais; e pacientes que apresentaram falha terapêutica à fototerapia com radiação UVB.

³Acitretina em primeira linha para psoríase pustulosa ou eritrodérmica. Ciclosporina pode ser associada a acitretina em casos de maior gravidade;

⁴Etarnecepte está recomendado para população pediátrica;

⁵Ustequinumabe ou secuquinumabe ou risankizumabe estão indicados após terapia com metotrexato, acitretina e ciclosporina em caso de contra-indicação absoluta ou contra-indicação relativa ao adalimumabe com justificativa médica.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Psoríase do Ministério da Saúde (11).

Figura 2. Algoritmo de tratamento da psoríase.

4.3 Recomendações anteriores da Conitec

O certolizumabe pegol foi solicitado pela UCB Biopharma LTDA para incorporação em pacientes com psoríase em placas moderada a grave que não responderam ao tratamento com adalimumabe, conforme Relatório de Recomendação nº 625 de junho de 2021 (12).

Em relação à pergunta de pesquisa, os pareceristas que realizaram a análise crítica do dossiê enviado pelo demandante optaram por delimitar a população a adultos com psoríase em placa moderada a grave após falha com tratamentos sistêmicos não-biológicos e adotar todos os demais biológicos disponíveis como comparadores, exceto o etanercepte (considerando seu uso em pacientes pediátricos). Os desfechos avaliados foram o PASI 75, PASI 90 e eventos adversos (12).

Após atualização das buscas, foram selecionadas duas revisões sistemáticas listadas pelo demandante. Sbidian et al. (13) foi incluída por ter sido avaliada como a revisão sistemática que apresentou maior escopo e rigor metodológico. Além disso, Capogrosso et al. (14) complementaram os dados de segurança para o uso de certolizumabe pegol na população com doença inflamatória imunomediada (12).

Sbidian et al. (13) demonstraram que secuquinumabe (RR: 1,98; IC de 95%: 1,46 a 2,68), ustequinumabe (RR: 1,42; IC de 95%: 1,05 a 1,92) e risanquizumabe (RR: 2,26; IC de 95%: 1,65 a 3,16) foram mais eficazes do que certolizumabe pegol para alcançar o desfecho PASI 90. Em relação à segurança, Capogrosso et al. (14) relataram que os eventos adversos mais frequentes associados ao uso do certolizumabe pegol, em comparação ao placebo ou ao tratamento padrão, foram as infecções (RR: 1,28; IC de 95%: 1,13 a 1,45), especialmente as infecções graves (RR: 2,17; IC de 95%: 1,36 a 3,47). A qualidade das evidências de eficácia e segurança foram avaliadas como moderada e alta, respectivamente (12).

De acordo com a avaliação econômica conduzida pelos pareceristas, o certolizumabe pegol apresentou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 290.522.145,48/QALY com dominância estendida pelo risanquizumabe. No gráfico de dispersão da análise de sensibilidade, as simulações do tratamento com o certolizumabe pegol apresentaram menor eficácia em relação a risanquizumabe, ustequinumabe, secuquinumabe e ixequizumabe. O impacto orçamentário da incorporação do certolizumabe pegol como opção ao adalimumabe, com uma migração de até 30%, foi estimado em R\$ 587.011.606,06, com um incremento de mais de R\$ 1 milhão no orçamento ao longo de cinco anos. Foi destacado que tais achados são baseados em um modelo com importantes pressupostos e incertezas (12).

Com base nas evidências clínicas e econômicas encontradas, os pareceristas concluíram que não houve vantagens em termos de eficiência do certolizumabe pegol 200 mg em comparação aos biológicos já disponíveis para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave no SUS (12).

Por fim, o Plenário da Conitec, em sua 98ª Reunião Ordinária, no dia 09 de junho de 2021, deliberou por unanimidade em manter a sua recomendação preliminar de não incorporação do certolizumabe pegol para o tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave. A decisão foi publicada pela Portaria nº 40, Diário Oficial da União nº 127, seção 1, página 143, em 08 de julho de 2021 (12).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O certolizumabe pegol (nome comercial Cimzia®) é uma terapia biológica elaborada a partir de um fragmento Fab' humanizado de um anticorpo monoclonal anti-TNF unido quimicamente com duas moléculas de polietilenoglicol (PEG). A peguilação contribui para uma melhora no seu comportamento farmacocinético, reduz a imunogenicidade e aumenta a vida média de eliminação do certolizumabe pegol no corpo em até 14 dias – resultando em uma maior comodidade posológica por meio da redução da frequência de administração do medicamento (15).

O Quadro 1 apresenta a descrição técnica do certolizumabe pegol. No Brasil, a sua aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ocorreu em 2011 (16), com atualização do registro em 2017 (17), incluindo indicações para o tratamento de artrite psoriásica, artrite reumatoide, espondilite axial e doença de Crohn e psoríase em placa.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento biológico
Princípio ativo	Certolizumabe pegol
Nome comercial	Cimzia®
Apresentação	Solução Injetável 200 mg/mL. Seringa preenchida de 1 mL + lenço umedecido em álcool. Embalagem contendo 2 ou 6 seringas preenchidas.
Detentor do registro	UCB Biopharma Ltda (CNPJ 64.711.500/0001-14).
Fabricante	UCB PHARMA S.A.; UCB FARCHIM AS; Lonza BioPharma AG; Sandoz GmbH; Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG.
Indicação aprovada na Anvisa	Doença de Crohn – adultos com doença ativa de moderada a grave com resposta inadequada à terapia convencional. Artrite Reumatoide – em associação com metotrexato (MTX), para o tratamento da artrite reumatoide (AR) ativa, moderada a grave, em adultos, quando a resposta a fármacos modificadores da evolução da doença reumática (DMARD) for inadequada. Em monoterapia no caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento continuado com MTX é inadequado; no tratamento da AR grave, ativa e progressiva em adultos não tratados previamente com MTX ou outros DMARDs. Artrite Psoriásica – em associação com MTX, para o tratamento da doença ativa em adultos quando a resposta anterior aos DMARD tenha sido inadequada. Como monoterapia em casos de intolerância ao MTX, ou quando o tratamento contínuo com MTX for inadequado. Espondiloartrite axial – adultos com espondilite anquilosante (EA) ativa grave e resposta inadequada, ou intolerantes, a fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINES) ou adultos com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica de EA, porém com sinais evidentes de inflamação detectados por proteína C-reativa elevada e/ou ressonância magnética e que tiveram resposta inadequada ou intolerantes a AINES. Psoríase em placa - pacientes adultos com psoríase em placa moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica. Registro: 123610087 (Validade: 02/2027).
Indicação proposta	Pacientes acima de 18 anos com psoríase em placas moderada a grave e peso inferior a 90 kg e que não responderam ao tratamento com adalimumabe.

Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada de Cimzia® (certolizumabe pegol) para pacientes adultos com psoríase em placas é de 400 mg a cada duas semanas por via subcutânea (SC). Em pacientes com peso corporal ≤ 90 kg pode ser considerada uma dose inicial de 400 mg (nas semanas 0, 2 e 4) seguida por dose de 200 mg a cada duas semanas.
Patente	Nº do Pedido: PI 0106682-0. Data do Depósito: 05/06/2001. Data publicação: 14/05/2002. País: Reino Unido. Número: 0013810.7. Data: 06/06/2000. Validade: 05/06/2021 ¹ .

¹Carta Patente nº PI 0106682-0, INPI. Disponível em: <<https://busca.inpi.gov.br/pePI/>> Acesso em 10/04/2022.

Fonte: Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bulário eletrônico. Cimzia. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=123610087> Acesso em 29 de março de 2022.

Contraindicações: Hipersensibilidade ao certolizumabe pegol ou a qualquer outro componente da formulação. Tuberculose ativa ou outras infecções graves como sepse, abscessos e infecções oportunistas. Insuficiência cardíaca moderada a grave (classe III/IV NYHA) (15).

Cuidados e Precauções: Infecções graves – monitorar com atenção os pacientes antes, durante e depois do tratamento com Cimzia® quanto a sinais ou sintomas de infecções causadas por micobactérias como, por exemplo, tuberculose; infecções causadas por fungos invasivos incluindo candidíase, pneumocitose, blastomicose, coccidioidomicose; infecções bacterianas incluindo nocardiose, parasitária, viral ou outras infecções devido à patógenos oportunistas como, por exemplo, aspergillus, histoplasma capsulatum, legionella, listeria. O tratamento com Cimzia® não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas, crônicas ou localizadas. **Reativação do vírus da Hepatite B (HBV)** – os pacientes devem ser testados para infecção pelo HBV antes de iniciarem o tratamento com Cimzia®, pois existem relatos de reativação da hepatite B em pacientes portadores crônicos deste vírus (ou seja, antígeno de superfície positivo) que receberam Cimzia®.

Malignidades – apesar do potencial papel dos antagonistas TNF no desenvolvimento de malignidades não ser conhecido, nos estudos clínicos com Cimzia® e outros antagonistas TNF foram relatados mais casos de linfomas e outras malignidades entre pacientes que receberam antagonistas TNF do que os pacientes do grupo controle que receberam placebo. **Câncer de pele** – recomendado a realização de exames periódicos de pele para todos os pacientes, particularmente aqueles com fatores de risco para câncer de pele. Melanoma e carcinoma de célula de Merkel foram reportados em pacientes tratados com antagonistas de TNF, incluindo Cimzia®.

Insuficiência Cardíaca Congestiva – contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave e deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca ligeira (classe I/II da NYHA). **Reações de hipersensibilidade** – sintomas que podem ser compatíveis com reações de hipersensibilidade (angioedema, dispneia, hipotensão, rash, doença do soro e urticária) foram raramente relatados após a administração do Cimzia®. O risco potencial de reações de hipersensibilidade em indivíduos sensíveis ao látex, que está presente no envoltório da agulha dentro da capa removível da agulha, não pode ser completamente excluído. **Reações neurológicas** – deve-se ter cautela ao considerar o uso de Cimzia® em pacientes com doenças desmielinizantes do sistema nervoso central recentes ou pré-existentes. Casos raros de desordens neurológicas, inclusive convulsões, neurite do nervo craniano, neuropatia periférica e mielite transversa foram relatados em pacientes tratados com a medicação. **Reações hematológicas** – recomenda-se aos pacientes que procurem imediatamente orientação médica se houver desenvolvimento de sinais e sintomas sugestivos de discrasia sanguínea ou infecção (por exemplo, febre persistente, hematoma, sangramento, palidez) durante o tratamento com Cimzia®. Deve-se considerar a interrupção do tratamento

em pacientes com anomalias hematológicas significativas confirmadas. Casos raros de pancitopenia, incluindo anemia aplástica, foram relatados com antagonistas TNF. Reações adversas do sistema hematológico, incluindo citopenia clinicamente significativa (por exemplo, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia), foram menos frequentemente relatados com Cimzia®. **Uso associado com drogas biológicas antirreumáticas modificadoras da doença** – foram observadas infecções graves com administração concomitante de anakinra e etanercepte. Um alto risco de infecções graves também foi observado na combinação de antagonistas TNF com abatacepte e rituximabe. Portanto, o uso de Cimzia® associado com outros fármacos biológicos antirreumáticos modificadores do curso da doença não é recomendado. **Autoimunidade** – o tratamento pode resultar na formação de autoanticorpos e, raramente, no desenvolvimento da síndrome semelhante ao lúpus, sendo indicada sua descontinuação caso o paciente desenvolva sintomas sugestivos. **Imunizações** – a vacinação de pacientes tratados com Cimzia® pode ser realizada, exceto com vacinas vivas ou atenuadas. Não há dados disponíveis na resposta a vacinações ou na transmissão secundária de infecções por vacinas vivas em pacientes recebendo Cimzia®. **Imunossupressão** – tendo em vista que o TNF é um mediador da inflamação e um modulador das respostas imunológicas celulares, existe a possibilidade dos antagonistas do TNF, incluindo Cimzia®, causarem imunossupressão, afetando as defesas do hospedeiro contra as infecções e doenças malignas. **Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)** – deve-se ter precaução quando se usar qualquer antagonista do TNF em pacientes com DPOC, devido ao risco aumentado de doenças malignas nos pacientes tratados com infliximabe. **Gravidez e lactação** – este medicamento deve ser utilizado durante a gravidez somente se claramente necessário e sob orientação médica (categoria de risco B). Mulheres com potencial para engravidar devem adotar métodos de contracepção adequados e continuar a sua utilização durante, pelo menos, cinco meses após a última dose. Uma vez que o risco ao lactente não pode ser excluído, a decisão sobre continuar/descontinuar a amamentação ou continuar/descontinuar o tratamento com Cimzia® deve ser tomada de acordo com os benefícios da amamentação para o lactente e o benefício do tratamento com certolizumabe pegol para a mãe. **Fertilidade** – efeitos na motilidade dos espermatozoides e tendência na redução da contagem de esperma em roedores machos foram observados e aparentemente não ocorreu efeito na fertilidade. Em indivíduos saudáveis (n=20), durante 14 semanas de acompanhamento em estudo clínico, nenhum efeito do tratamento com certolizumabe pegol foi observado sobre os parâmetros de qualidade do sêmen (volume de sêmen, contagem e concentração de espermatozoides, motilidade progressiva, percentual de motilidade total, vitalidade e morfologia), em comparação com placebo. **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas** – não foram realizados estudos para verificar os efeitos do Cimzia® sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas (15).

Eventos adversos: Especificamente em relação a pacientes com psoríase em placa tratados com Cimzia®, de acordo com ensaios clínicos controlados de Fase II e Fase III, as reações adversas sérias mais comuns (3,5% para Cimzia® e 3,7% para placebo) pertencem à classificação de infecções e infestações (6,1% Cimzia® e 7% placebo), distúrbios gerais e reações no local da aplicação (4,1% para Cimzia® e 2,3% para placebo) e distúrbios na pele e tecidos subcutâneos (3,5% para Cimzia® e 2,8% para placebo). Após a administração de Cimzia®, foram relatados os seguintes sintomas compatíveis com reações de hipersensibilidade: angioedema, dermatite alérgica, urticária, dispnéia, rubor, hipotensão, reações no local de injeção,

mal-estar, febre, rash, doença do soro e síncope (vasovagal). Em relação aos eventos adversos fetais/neonatais o uso de antagonistas TNF durante a gravidez pode afetar as respostas imunes normais no recém-nascido. Dados adicionais obtidos a partir de um recém-nascido exposto sugerem que Cimzia® pode ser eliminado mais lentamente em crianças do que em adultos. Os eventos adversos considerados como comuns (presentes em 1% a 10% dos pacientes que utilizaram o medicamento) foram: infecção causada por bactérias (incluindo tuberculose e abscessos), infecções causadas por vírus (incluindo herpes, papilomavírus e influenza), alterações nas células sanguíneas (incluindo linfopenia e neutropenia), dor de cabeça (incluindo enxaqueca) e anormalidade sensorial, náusea e vômito, hepatite, rash, pirexia, dor (em qualquer local), astenia; prurido (em qualquer local) e reação no local de injeção (15).

5.1 Preço proposto para incorporação

O preço proposto pelo demandante para a incorporação é de R\$ 491,23, o que corresponde ao mesmo preço praticado em compras públicas pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da Saúde (Quadro 2).

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 0%) ²	Preço praticado em compras públicas (DLOG) ⁴
Solução injetável em seringa de vidro preenchida com 1 ml da solução contendo 200 mg/ml de certolizumabe pegol	R\$ 491,23	R\$ 731,34 ³	R\$ 491,23

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê.

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 0%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) – disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>>. O PMVG 18% não estava disponível na lista CMED. Consulta realizada em 08/04/2022.

³ Refere-se ao preço unitário. Para a apresentação descrita na CMED, correspondente a duas seringas, o preço é de R\$ 1.462,67. Consulta realizada em 08/04/2022.

⁴ Como o preço do certolizumabe pegol não foi encontrado no SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS), considerou-se a média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da Saúde, via Painel de Preços – disponível em: <<https://paineldepresos.planejamento.gov.br/>>. Consulta realizada em 08/04/2022.

5.2 Custo do tratamento

O custo do tratamento com certolizumabe pegol pode variar de R\$ 14.736,90 a R\$ 25.543,96 por ano, a depender da posologia recomendada (Quadro 3).

Quadro 3. Custo anual do tratamento com o certolizumabe pegol e comparadores incorporados no SUS para pacientes com psoríase em placas moderada a grave.

Medicamento	Posologia	Preço unitário	Quantidade anual do medicamento (ano 1) ¹	Custo anual do tratamento (ano 1) ¹	Quantidade anual do medicamento (anos subsequentes) ¹	Custo anual do tratamento (anos subsequentes) ¹
Certolizumabe pegol 200mg	400 mg a cada duas semanas	R\$ 491,23 ²	52	R\$ 25.543,96	52	R\$ 25.543,96

	400 mg (nas semanas 0, 2 e 4) seguida por dose de 200 mg a cada duas semanas ³	R\$ 491,23 ²	30	R\$ 14.736,90	26	R\$ 12.771,98
Risanquizumabe 75 mg	150 mg na semana 0 e semana 4, seguidas de 150 mg a cada 12 semanas	R\$ 2.425,51 ⁴	12	R\$ 29.106,12	8	R\$ 19.404,08
Secuquinumabe 150 mg	300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal	R\$ 590,25 ⁵	34	R\$ 20.068,50	26	R\$ 15.346,50
Ustequinumabe 45 mg	45 mg nas semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas	R\$ 3.866,08 ⁴	6	R\$ 23.196,48	4	R\$ 15.464,32
	90 mg nas semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas ⁶	R\$ 3.866,08 ⁴	12	R\$ 46.392,96	8	R\$ 30.928,64

¹ Ano-calendário correspondente a 52 semanas.

² Inexigibilidade de licitação nº 37/2021.

³ Em pacientes com peso corporal ≤ 90 kg pode ser considerada essa posologia.

⁴ Banco de Preços em Saúde (BPS). Consulta realizada em 07/06/2022.

⁵ Inexigibilidade de licitação nº 16/2021.

⁶ Em pacientes com peso corporal > 100 kg deve ser considerada essa posologia.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste Relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela UCB Biopharma Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Cimzia® (certolizumabe pegol), para o tratamento da psoríase em placas de moderada a grave em pacientes acima de 18 anos, com peso inferior a 90 kg e que não responderam ao tratamento com adalimumabe, visando avaliar sua incorporação no SUS.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

A pergunta de pesquisa estruturada pelo demandante para nortear sua revisão da literatura é detalhada no Quadro 4.

Quadro 4. Pergunta PICO (população, intervenção, comparador e *outcomes* [desfechos]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes acima de 18 anos com psoríase em placas moderada a grave e peso inferior à 90 kg e que não responderam ao tratamento com adalimumabe
Intervenção (tecnologia)	Cimzia® (certolizumabe pegol)
Comparador	Secuquinumabe, ustequinumabe e risanzumabe
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados

Pergunta: Cimzia® (certolizumabe pegol) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes acima de 18 anos com psoríase em placas moderada a grave e peso inferior à 90 kg e que não responderam ao tratamento com adalimumabe quando comparado a secuquinumabe, ustequinumabe e risanzumabe?

De acordo com o demandante, as buscas foram realizadas até novembro de 2021 compreendendo as seguintes bases: *The Cochrane Library*, *MEDLINE via Pubmed*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* e *Embase*. Para sensibilização das buscas, as estratégias foram estruturadas levando-se em consideração o vocabulário controlado e palavras-chave relacionados à doença (psoríase) e intervenção de estudo (certolizumabe pegol), sem restringir os comparadores (a verificação dos comparadores de interesse se deu no processo de seleção dos estudos) e sem empregar limites de idioma ou ano. Embora não haja maiores detalhes quanto ao processo de buscas complementares, foram citadas pesquisas no *Google*® e outras ferramentas *online*, além de buscas manuais de referências e *abstracts* das publicações selecionadas. As estratégias de busca e o fluxograma da seleção dos estudos pelo demandante constam nos Anexos 1 e 2, respectivamente.

Os critérios de inclusão informados foram: revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ensaios clínicos randomizados (ECRs), incluindo pacientes acima de 18 anos com psoríase em placas moderada a grave e peso inferior a 90 kg e que não responderam ao adalimumabe em uso de Cimzia® (certolizumabe pegol), em comparação direta ou indireta com secuquinumabe, ustequinumabe ou risanzumabe. Foram excluídas publicações referentes a revisões narrativas, estudos observacionais, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

A seleção dos estudos pelo demandante foi conduzida por dois revisores, com consulta a um terceiro caso não houvesse consenso. Ao final, foram incluídas nove revisões sistemáticas sobre tratamentos sistêmicos para psoríase em placas moderada a grave, dentre eles os medicamentos biológicos de interesse. Cada uma dessas revisões foi descrita individualmente, com detalhamento do objetivo, do desenho e dos principais resultados. Tendo em vista que não houve a priorização de revisões com escopos diferentes, melhor qualidade metodológica e/ou maior atualização das buscas na literatura, o relato dos resultados ficou repetitivo, pois os principais ensaios clínicos com certolizumabe pegol estavam incluídos em todas elas.

Para avaliação crítica das nove revisões sistemáticas incluídas, o demandante utilizou a ferramenta *A Measurement Tool to Assess Reviews (AMSTAR-2)*. Foram anexadas as fichas de avaliação de cada estudo, contudo sem informar a classificação final de qualidade metodológica (criticamente baixa a alta). Já a avaliação da qualidade de evidência por desfecho foi realizada a partir do sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*, conforme preconizado pelas diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde (18).

6.2 Avaliação crítica da demanda

Houve coerência entre a pergunta PICO, a estratégia de busca e os critérios de inclusão e exclusão dos estudos adotados pelo demandante. Contudo, a equipe de pareceristas optou por não restringir as características da população (incluindo peso < 90 kg e não resposta ao adalimumabe) nos critérios de elegibilidade, buscando investigar a influência desses aspectos nas evidências encontradas.

Tendo em vista que não foram identificados ensaios clínicos com comparação direta do certolizumabe pegol com secuquinumabe, ustequinumabe e risanquizumabe para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, priorizou-se as revisões sistemáticas com meta-análise em rede que incluíram os medicamentos biológicos de interesse. Nesse contexto, a busca na literatura foi atualizada no dia 02 de maio de 2022, resultando na identificação de duas revisões sistemáticas adicionais (Quadro 5). As estratégias de buscas estruturadas por base e o fluxograma de seleção dos estudos elaborado pelos pareceristas são detalhados nos Apêndices 1 e 2, respectivamente.

Após leitura dos textos completos e avaliação da qualidade metodológica a partir da AMSTAR-2, foram incluídas três revisões sistemáticas (Quadro 5). A publicação de Sbidian et al. (19) foi a revisão sistemática que apresentou alta qualidade metodológica (Apêndice 3), incluiu um maior número de estudos e avaliou um maior número de desfechos. Entretanto, esse estudo não apresentou os resultados por dose dos medicamentos, o que fez com que os pareceristas incluíssem outras duas revisões sistemáticas para complementar as evidências: Armstrong et al. (20) – revisão sobre eficácia por dose desses medicamentos com maior atualização das buscas – e Shear et al. (21) – que abordou um maior número de desfechos de segurança. Apesar de ambas as revisões (20,21) possuírem baixa qualidade metodológica (Apêndice 3), optou-se em mantê-las pois não foram encontradas outras com esses escopos e com maior rigor metodológico.

Quadro 5. Avaliação dos pareceristas sobre os estudos apresentados pelo demandante e estudos incluídos após a realização de nova busca.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação dos pareceristas	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Sawyer et al. (2019)		Revisão sistemática de baixa qualidade metodológica, com escopo semelhante e menos ECRs sobre certolizumabe pegol incluídos em relação a Armstrong et al. (2021)
Mahil et al. (2020)		Revisão sistemática com escopo semelhante a Sbidian et al. (2021), com menor rigor metodológico e menos ECRs sobre certolizumabe pegol incluídos
Sbidian et al. (2020)		Atualizada por Sbidian et al. (2021)
Warren et al. (2020)		Revisão sistemática com escopo semelhante a Sbidian et al. (2021), com menor rigor metodológico e menos ECRs sobre certolizumabe pegol incluídos
Armstrong et al. (2021)	X	

Fahrbach et al. (2021)		Revisão sistemática de baixa qualidade metodológica, com escopo semelhante e menos ECRs sobre certolizumabe pegol incluídos em relação a Armstrong et al. (2021)
Nartowicz et al. (2021)		Revisão sistemática com menor rigor metodológico, menor número de desfechos e que não incluiu todos os ECR de Sbidian (2021)
Shear et al. (2021)	X	
Xu et al. (2021)		Revisão sistemática com escopo semelhante a Sbidian et al. (2021), com menor rigor metodológico e menos ECRs sobre certolizumabe pegol incluídos
Estudos adicionais encontrados pela equipe de pareceristas	Avaliação dos pareceristas	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Sbidian et al. (2021)	X	
Leonardi et al. (2022)		Revisão sistemática com menor número de desfechos e que não incluiu todos os ECR de Armstrong et al. (2021)

ECRs: Ensaios clínicos randomizados

6.3 Evidência clínica

As evidências clínicas sobre eficácia e segurança do certolizumabe pegol em comparação com secuquinumabe, ustequinumabe e risanzumabe para tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave foram provenientes de três revisões sistemáticas: duas incluídas pelo demandante e pelos pareceristas (20, 21) e uma incluída pelos pareceristas (19), conforme apontado no Quadro 5.

As características dessas revisões são apresentadas no Quadro 6. Todos os ensaios clínicos incluídos que avaliaram o certolizumabe pegol (n=5) tiveram como grupo comparador o placebo, sendo que um deles compreendeu também o etanercepte. Quatro ensaios (CIMPACT, CIMPASI-1, CIMPASI-2 e NCT00245765/Reich, 2012) foram incluídos nas três revisões, enquanto Sbidian et al. (19) e Armstrong et al. (20) abrangeram um estudo adicional (NCT03051217). Nenhum desses ECRs abordou resultados específicos para a população de interesse do demandante – pacientes com peso inferior a 90 kg e que não responderam ao tratamento com adalimumabe. Ademais, destaca-se que as revisões sistemáticas não trazem resultados sobre segurança e eficácia acima de 16 semanas para as comparações indiretas do certolizumabe pegol com o secuquinumabe, o ustequinumabe e o risanzumabe.

Quadro 6. Características das revisões sistemáticas incluídas pela equipe de pareceristas.

Estudos	População	Intervenção e comparadores ¹	Desfechos principais	ECRs com certolizumabe pegol incluídos	Tratamento prévio com biológico
Sbidian et al. (2021)	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave (ECR fase 2 a 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Certolizumabe pegol, risanzumabe, secuquinumabe e ustequinumabe, sem estratificação das doses 	<ul style="list-style-type: none"> • PASI 75 e 90 • QV • PGA • EA • EA graves 	<ul style="list-style-type: none"> • CIMPACT • CIMPASI-1 • CIMPASI-2 • NCT00245765/ Reich, 2012 • NCT03051217 (n=5) 	Incluiu os estudos com <i>naïve</i> na análise de sensibilidade. Todos os ECRs que avaliaram o certolizumabe pegol compreenderam pacientes com algum tratamento anterior, porém não há dados específicos quanto ao adalimumabe
Armstrong et al. (2021)	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave (ECR fase 2 a 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Certolizumabe pegol 400 mg nas semanas 0, 2 e 4, e depois 200 mg ou 400 mg a cada 2 semanas • Risanquimabe 150 mg nas semanas 0 e 4 e então a cada 12 semanas • Secuquinumabe 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 e então a cada 4 semanas • Ustequinumabe 45 mg, 90 mg ou com dosagem ajustada por peso (45 mg ≤ 100 kg e 90 mg > 100 kg) nas semanas 0 e 4, e depois a cada 12 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> • PASI 75, 90 e 100 • NNT 	<ul style="list-style-type: none"> • CIMPACT • CIMPASI-1 • CIMPASI-2 • NCT00245765/ Reich, 2012 • NCT03051217 (n=5) 	Não reportado
Shear et al. (2021)	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave (ECR fase 2 a 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Certolizumabe pegol 400 mg nas semanas 0, 2 e 4, e depois 200 mg ou 400 mg a cada 2 semanas • Risanquimabe 150 mg nas semanas 0 e 4, e depois a cada 12 semanas • Secuquinumabe 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, e depois a cada 4 semanas • Ustequinumabe 45 mg nas semanas 0 e 4, e depois a cada 12 semanas • Ustequinumabe 90 mg nas semanas 0 e 4, e depois a cada 12 semanas • Ustequinumabe 45 mg ≤ 100 kg, 90 mg > 100 kg nas semanas 0 e 4, e depois a cada 12 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> • EA • EA grave • Descontinuação devido a EA • Risco benefício 	<ul style="list-style-type: none"> • CIMPACT • CIMPASI-1 • CIMPASI-2 • NCT00245765/ Reich, 2012 (n=4) 	Não reportado

EA: eventos adversos; ECRs: ensaios clínicos randomizados; NNT: número necessário para tratar; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; PGA: *Physician Global Assessment*; QV: qualidade de vida.

¹ Todas as três revisões sistemáticas realizaram meta-análise em rede incluindo diversos medicamentos para tratamento da doença em questão, sendo priorizados para fins de caracterização aqueles de interesse para a presente análise crítica (certolizumabe pegol, risanzumabe, secuquinumabe e ustequinumabe).

6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Os desfechos de eficácia avaliados por Sbidian et al. (19) e Armstrong et al. (20) foram PASI 75, 90 e 100, PGA e qualidade de vida. A síntese dos resultados por desfecho é apresentada na Tabela 1.

Sbidian et al. (19) relataram que os pacientes em tratamento com secuquinumabe e risanzumabe apresentaram maior risco de alcançar PASI 75 e 90 quando comparado aos pacientes em uso de certolizumabe pegol. Pacientes tratados com ustequinumabe tiveram maior risco de alcançar PASI 90 do que pacientes em uso de certolizumabe pegol. Os pacientes em tratamento com risanzumabe apresentaram melhor qualidade de vida do que os pacientes com certolizumabe pegol. As demais comparações não apresentaram diferenças significativas.

Já Armstrong et al. (20) encontraram que pacientes em uso de secuquinumabe 300 mg e risanzumabe 150 mg tiveram maior chance de alcançar PASI 75, 90 e 100 quando comparado ao certolizumabe pegol 200 e 400 mg. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre certolizumabe pegol e ustequinumabe para todas as dosagens avaliadas. Tais resultados corroboram os de Sbidian et al. (19) para os desfechos PASI 75 e 90, com exceção da diferença para o ustequinumabe no PASI 90.

Tabela 1. Desfechos de eficácia avaliados por Sbidian et al. (2021) e Armstrong et al. (2021).

	PASI 75 ¹	PASI 90 ¹	PASI 100 ¹	PGA	QV ²
Sbidian et al. (2021)³					
RR (IC 95%) /DMP (IC 95%)					
UST x CERT	1,15 (0,93 a 1,42)	1,38 (1,02 a 1,86)	-	1,09 (0,72 a 1,64)	-0,37 (-0,80 a 0,06)
SEC x CERT	1,32 (1,06 a 1,65)	1,92 (1,42 a 2,60)	-	1,43 (0,95 a 2,17)	-0,39 (-1,19 a 0,41)
RIS x CERT	1,40 (1,12 a 1,75)	2,14 (1,58 a 2,91)	-	1,43 (0,92 a 2,23)	-0,76 (-1,28 a -0,23)
Armstrong et al. (2021)⁴					
OR (ICr 95%)					
CERT 200 mg X UST 45 mg	0,91 (0,63 a 1,32)	0,91 (0,63 a 1,31)	0,90 (0,60 a 1,35)	-	-
CERT 200 mg X UST 90 mg	0,79 (0,53 a 1,19)	0,79 (0,54 a 1,18)	0,77 (0,50 a 1,20)	-	-
CERT 200 mg X UST bp	0,86 (0,61 a 1,23)	0,87 (0,62 a 1,22)	0,85 (0,58 a 1,25)	-	-
CERT 200 mg X SEC 300 mg	0,37 (0,26 a 0,52)	0,39 (0,28 a 0,55)	0,37 (0,25 a 0,53)	-	-
CERT 200 mg X RIS 150 mg	0,25 (0,17 a 0,36)	0,28 (0,19 a 0,39)	0,26 (0,18 a 0,38)	-	-
CERT 400 mg X UST 45 mg	1,24 (0,87 a 1,79)	1,22 (0,87 a 1,74)	1,25 (0,86 a 1,84)	-	-
CERT 400 mg X UST 90 mg	1,07 (0,73 a 1,61)	1,07 (0,74 a 1,57)	1,08 (0,72 a 1,64)	-	-
CERT 400 mg X UST bp	1,18 (0,85 a 1,66)	1,17 (0,85 a 1,62)	1,19 (0,84 a 1,69)	-	-

CERT 400 mg X SEC 300 mg	0,50 (0,36 a 0,71)	0,53 (0,39 a 0,73)	0,51 (0,37 a 0,72)	-	-
CERT 400 mg X RIS 150 mg	0,33 (0,23 a 0,49)	0,37 (0,27 a 0,52)	0,36 (0,26 a 0,52)	-	-

bp: baseado no peso; CERT: certolizumabe pegol; DMP: diferença de médias padronizada; IC: intervalo de confiança; ICr: intervalo de credibilidade; OR: *odds ratio*; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; PGA: *Physician Global Assessment*; QV: qualidade de vida; RIS: risanquizumabe; RR: risco relativo; SEC: secuquinumabe; UST: ustequinumabe.

¹ OR ou RR > 1, resultado a favor da intervenção.

² Os resultados se referem ao certolizumabe pegol (intervenção) quando comparado aos demais medicamentos (comparadores). Valores negativos favorecem o comparador.

³ Doses não estratificadas. Resultados foram apresentados na revisão sistemática tendo o certolizumabe pegol como comparador.

⁴ Doses detalhadas dos medicamentos: certolizumabe pegol 400 mg nas semanas 0, 2 e 4, e depois 200 mg a cada 2 semanas; certolizumabe pegol 400 mg a cada 2 semanas; ustequinumabe 45 mg nas semanas 0 e 4, e depois a cada 12 semanas; ustequinumabe 90 mg nas semanas 0, e 4, e depois a cada 12 semanas; ustequinumabe 45 mg ≤ 100 kg, 90 mg > 100 kg nas semanas 0 e 4, e depois a cada 12 semanas; secuquinumabe 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, e depois a cada 4 semanas; risanquizumabe 150 mg nas semanas 0 e 4, e depois a cada 12 semanas.

6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

A Tabela 2 traz os resultados por desfechos indesejáveis avaliados por Sbidian et al. (19) e Shear et al. (21). De acordo com Sbidian et al. (19), não houve diferenças estatisticamente significativas entre os riscos de eventos adversos e eventos adversos graves do tratamento com certolizumabe pegol em comparação com ustequinumabe, secuquinumabe e risanquizumabe. Shear et al. (21) não encontraram diferenças para os desfechos de segurança (eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos) quando comparados o certolizumabe pegol 200 e 400 mg com secuquinumabe 300 mg, risanquizumabe 150 mg e ustequinumabe (baseado no peso), com exceção do certolizumabe pegol 200 mg que foi melhor do que secuquinumabe 300 mg para eventos adversos.

Tabela 2. Desfechos de segurança por Sbidian et al. (2021) e Shear et al. (2021).

	Eventos adversos	Eventos adversos graves	Descontinuação devido a eventos adversos
Sbidian et al. (2021) – RR (IC 95%)¹			
CERT X UST	1,06 (0,93 a 1,22)	1,23 (0,47 a 3,23)	-
CERT X SEC	1,14 (0,99 a 1,31)	1,38 (0,52 a 3,65)	-
CERT X RIS	1,03 (0,87 a 1,21)	0,95 (0,35 a 2,58)	-
Shear et al. (2021) – Mediana (ICr 95%)²			
CERT 200 mg	46,2% (37,0 a 55,5)	0,8% (0,2 a 3,0)	4,1% (0,7 a 24,9)
CERT 400 mg	52,2% (43,3 a 61,1)	2,6% (1,0 a 7,3)	3,2% (0,7 a 15,0)
UST bp	57,8% (53,7 a 61,9)	2,1% (1,1 a 3,9)	1,6% (0,7 a 3,4)
SEC 300 mg	60,9% (56,8 a 65,0)	2,7% (1,4 a 5,2)	1,9% (0,9 a 4,0)
RIS 150 mg	52,4% (47,3 a 57,4)	1,2% (0,6 a 2,4)	0,5% (0,2 a 1,3)

bp: baseado no peso; CERT: certolizumabe pegol; IC: intervalo de confiança; ICr: intervalo de credibilidade; RIS: risanquizumabe; RR: risco relativo; SEC: secuquinumabe; UST: ustequinumabe.

¹ Doses não estratificadas. Resultados foram apresentados na revisão sistemática tendo o certolizumabe pegol como comparador.

² Doses estratificadas dos medicamentos: certolizumabe pegol 400 mg nas semanas 0, 2 e 4, e depois 200 mg a cada 2 semanas; certolizumabe pegol 400 mg a cada 2 semanas; secuquinumabe 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, e depois a cada 4 semanas; risanquizumabe 150 mg nas semanas 0 e 4, e depois a cada 12 semanas; ustequinumabe 45 mg ≤ 100 kg, 90 mg > 100 kg nas semanas 0 e 4, e depois a cada 12 semanas. Não foi possível maior detalhamento dos resultados uma vez que as tabelas suplementares não foram localizadas na publicação.



6.3.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências por desfecho foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (18). Para essa avaliação, foram considerados os desfechos PASI 90 e eventos adversos graves, os quais foram classificados como críticos para a análise de eficácia e segurança. A revisão sistemática de Sbidian et al. (19) foi utilizada como referência, por se tratar do estudo de maior rigor metodológico e atualização das buscas, além de abranger os mesmos ECR de Armstrong et al. (20), enquanto Shear et al. (21) incluíram um estudo a menos para o certolizumabe pegol.

Tendo em vista os fatores avaliados pelo sistema GRADE, a qualidade da evidência foi rebaixada em um nível para a avaliação do risco de viés de certolizumabe pegol quando comparado ao ustequinumabe para o desfecho PASI 90. Para isso, foi considerada a presença de estudos de moderado a alto risco de viés – segundo a avaliação do risco de viés dos ECRs apresentada por Sbidian et al. (19) – que poderiam impactar no resultado da meta-análise em rede. Além disso, a evidência indireta foi rebaixada em um nível para todas as comparações e desfechos, devido à falta de evidências diretas para os comparadores de interesse da PICO sob análise crítica. Portanto, a qualidade da evidência foi considerada baixa para o desfecho PASI 90, quando comparado certolizumabe pegol e ustequinumabe, e moderada para todas as demais comparações (Tabela 3).

Tabela 3. Perfil de evidências sobre a eficácia e a segurança do tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave com certolizumabe pegol, comparado a ustequinumabe, secuquinumabe e risanquizumabe, a partir da metodologia GRADE.

Intervenção 1	Intervenção 2	Efeito observado RR (IC 95%)	Avaliação da qualidade da evidência (GRADE)						
			Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade da evidência	Importância

PASI 90

Certolizumabe	Ustequinumabe	1,38 (1,02 – 1,86) a favor de ustequinumabe	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	não grave	⊕⊕ BAIXA	CRÍTICO
Certolizumabe	Secuquinumabe	1,92 (1,42 – 2,60) a favor de secuquinumabe	não grave	não grave	grave ²	não grave	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICO
Certolizumabe	Risanquizumabe	2,14 (1,58 – 2,91) a favor de risanquizumabe	não grave	não grave	grave ²	não grave	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICO

Eventos adversos graves

Certolizumabe	Ustequinumabe	1,23 (0,47 – 3,23)	não grave	não grave	grave ²	não grave	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICO
Certolizumabe	Secuquinumabe	1,38 (0,52 – 3,65)	não grave	não grave	grave ²	não grave	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICO
Certolizumabe	Risanquizumabe	0,95 (0,35 – 2,58)	não grave	não grave	grave ²	não grave	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo.

¹ Redução de um nível, devido a inclusão de ensaios clínicos randomizados de moderado a alto risco de viés.

² Redução de um nível, devido à ausência de evidências diretas para os comparadores de interesse.

6.3.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

No geral, quando comparado ao risanquizumabe e ao secuquinumabe, o certolizumabe pegol foi significativamente inferior para o PASI 75, 90 e 100. Além disso, não houve diferenças entre o certolizumabe pegol e os três comparadores de interesse (risanquizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe) para os desfechos de PGA, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos. As exceções em relação aos resultados dessas comparações com o certolizumabe pegol foram apenas para melhor qualidade de vida entre participantes tratados com risanquizumabe, bem como a ausência de diferença significativa com o ustequinumabe na maioria das comparações para o PASI. Destaca-se que todas essas evidências são provenientes de comparações indiretas, sem levar em consideração as características dos pacientes especificadas na pergunta PICO do demandante (peso < 90 kg e não resposta ao adalimumabe).

Particularmente em relação aos desfechos críticos, o certolizumabe pegol apresentou menor eficácia para o PASI 90 e segurança semelhante para eventos adversos graves quando comparado ao ustequinumabe, secuquinumabe e risanquizumabe. A qualidade das evidências foi considerada moderada para todas essas comparações, exceto para o alcance do PASI 90 quando comparado o certolizumabe pegol com o ustequinumabe, com qualidade da evidência baixa.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação econômica

O Quadro 7 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (22).

Quadro 7. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

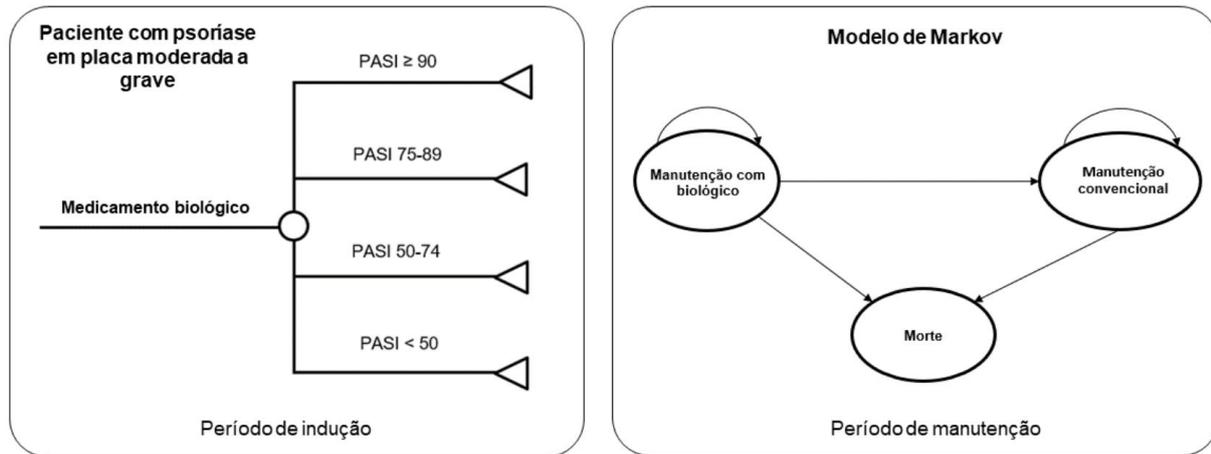
Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-utilidade.	Adequado às diretrizes metodológicas e caráter crônico da doença.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Intervenção: certolizumabe pegol. Comparadores: risanquizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe.	Adequado às opções disponíveis no SUS.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes acima de 18 anos com psoríase em placas moderada a grave e peso inferior à 90 kg e que não responderam ao tratamento em primeira etapa com adalimumabe	Inadequado. Apesar de consistente com a solicitação do demandante, considerou-se que a restrição do peso caberia apenas no contexto de definição de doses. Uma vez que não há justificativa clínica para a restrição da indicação por peso < 90 kg, isso pode configurar um conflito em relação à equidade no acesso ao tratamento no SUS.
Desfecho(s) de saúde utilizados	<ul style="list-style-type: none"> Resposta terapêutica (PASI ≥75). Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). 	Adequado às diretrizes metodológicas e diretrizes clínicas da psoríase.

Horizonte temporal	O modelo considera um horizonte de toda a vida.	Adequado às diretrizes metodológicas e caráter crônico da doença.
Taxa de desconto	Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos.	Adequado às diretrizes metodológicas.
Perspectiva da análise	Foi adotada a perspectiva do SUS.	Adequado às diretrizes metodológicas.
Medidas da efetividade	<p>Optou-se por parametrizar o modelo com os dados de eficácia de Fahrbach et al. (23), onde a probabilidade de se obter um PASI ≥ 75 foi estimada em:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Certolizumabe pegol: 0,71; ● Ustequinumabe: 0,72; ● Secuquinumabe: 0,87; ● Risanquizumabe: 0,90. <p>A taxa de descontinuação de certolizumabe pegol foi extraída de Hendrix et al., 2018 e as estimativas de taxas de descontinuação dos demais medicamentos foram mantidas em relação à versão anterior do modelo, descrito no Relatório de Recomendação nº 534/2020 (24):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Certolizumabe pegol: 0,27 (ano 1) e 0,15 (anos seguintes); ● Ustequinumabe: 0,16 (ano 1) e 0,05 (anos seguintes); ● Secuquinumabe: 0,16 (ano 1) e 0,05 (anos seguintes); ● Risanquizumabe: 0,16 (ano 1) e 0,05 (anos seguintes). 	Adequado. Consistente com os modelos prévios e disponibilidade de dados mais recentes.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	<ul style="list-style-type: none"> ● Com resposta terapêutica adequada (PASI > 75): 0,858 (IC de 95%: 0,840 a 0,876); ● Sem resposta terapêutica adequada (PASI < 75): 0,765 (IC de 95%: 0,748 a 0,786). 	Adequado. Valores consistentes com versões prévias do modelo, descrito no Relatório de Recomendação nº 534/2020 (24). Necessário corrigir a descrição da fonte das estimativas de utilidade, conforme detalhado na presente análise crítica.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Foram considerados os custos relacionados à aquisição de medicamentos (intervenção e comparadores) utilizados no tratamento da psoríase.	Parcialmente adequado. Adequado à perspectiva adotada, considerando os custos médicos diretos (excluídos os custos indiretos). Contudo, foram necessárias atualizações de custos de aquisição.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$).	Adequado às diretrizes metodológicas.
Método de modelagem	Árvore de decisão acoplada a modelo de Markov.	Adequado às diretrizes metodológicas.
Pressupostos do modelo	Não incluído.	Inadequado. É sempre importante esclarecer os pressupostos adotados nos modelos econômicos. Considerou-se a descrição disponível em versões prévias do modelo, descrito no Relatório de Recomendação nº 534/2020 (24).
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade probabilística (PSA).	Parcialmente adequado. Idealmente, seria importante também a apresentação de análise de sensibilidade determinística, porém o modelo foi limitado à análise de sensibilidade probabilística devido ao uso de múltiplos comparadores.

7.1.1 O modelo

Em síntese, o demandante adotou o modelo já validado em discussões prévias sobre a psoríase na Conitec, disponibilizado publicamente pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde, do Instituto Nacional do Coração (NATS-

INC) (25). No modelo, a efetividade é calculada por meio dos dados de resposta terapêutica (PASI) e dos anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) a partir de um momento inicial, que consiste em uma árvore de decisão que avalia a resposta do paciente ao tratamento após o período de indução e, posteriormente, em um modelo de Markov ao longo de toda a vida (Figura 3).



Fonte: Relatório de Recomendação nº 534 (Conitec, 2020).

Figura 3. Representação do modelo de árvore de decisão acoplado ao modelo de Markov.

Embora o demandante não tenha destacado no dossiê submetido, observou-se que o modelo assumiu alguns pressupostos dada a necessidade de simplificação, estando em conforme com aqueles adotados no Relatório de Recomendação nº 534/2020 (24):

- *Todos os indivíduos iniciam o tratamento aos 45 anos, o que é consistente com os dados de meta-análise utilizados.*
- *Seguindo a proposta validada em publicações anteriores deste modelo, após a falha terapêutica, não é considerada a possibilidade de tratamento com outro medicamento biológico. Ressalta-se que tal pressuposto não invalida esta análise, dado que o objetivo deste modelo não seria de avaliar possíveis linhas e seqüências de tratamento, mas sim o ranqueamento dos medicamentos biológicos mais custo-efetivos.*
- *Os níveis de resposta obtidos durante o período de indução são mantidos até a descontinuação do tratamento. Tal pressuposto é suportado por dados de longo prazo que sugerem uma taxa alta de manutenção da resposta com tratamentos biológicos na psoríase. Da mesma forma, após o período de indução, não é prevista a transição entre os níveis de melhora do PASI. Contudo, a saída dos níveis é prevista nas taxas de descontinuação.*
- *Não é considerado o efeito combinado de tratamentos não biológicos (ex: agentes tópicos).*
- *Seguindo modelos prévios, assumiu-se que a taxa de descontinuação dos medicamentos mais novos (ixeqizumabe, secuquinumabe e risanquizumabe) seria a mesma do ustequinumabe.*
- *Todos os indivíduos são afetados pela mesma probabilidade de morte da população geral brasileira de acordo com a idade, independentemente dos estados de saúde e da estratégia de tratamento.*

7.1.2. Parâmetros de custo

Os custos diretos do modelo são norteados essencialmente pelo preço de aquisição dos tratamentos com os medicamentos biológicos indicados (Tabela 4).

Uma alteração significativa em relação às versões anteriores do modelo, descrito no Relatório de Recomendação nº 534/2020 (24), trata-se de não considerar a média ponderada da dose do medicamento ustequinumabe (45 mg em 70% e 90 mg em 30% dos indivíduos). Tal ponderação diz respeito à recomendação vigente do PCDT de psoríase de que, em pacientes com peso corpóreo maior que 100 kg, deve-se usar dose de 90 mg de ustequinumabe nos mesmos intervalos de tempo (10). Dado que seria pouco plausível incluir uma indicação nas diretrizes clínicas com restrição de peso, e sua inconsistência com as diretrizes atuais, o impacto de tal alteração foi avaliado na presente análise crítica. Da mesma forma, avaliou-se aqui o impacto de se adotar a mesma ponderação de doses com o certolizumabe pegol. Isso, porque, de acordo com as informações aprovadas em bula do medicamento, a dose padrão recomendada de certolizumabe pegol para pacientes adultos com psoríase em placa é 400 mg a cada duas semanas. Apenas em pacientes com peso corporal ≤ 90 kg é que poderia ser considerada uma dose inicial de 400 mg (nas semanas 0, 2 e 4) seguida por doses de 200 mg a cada duas semanas (15). Para fins de comparabilidade, adotou-se a mesma ponderação utilizada do ustequinumabe (200 mg a cada duas semanas em 70% e 400 mg a cada duas semanas em 30% dos indivíduos). Considerando este e outros pontos das posologias recomendadas, todas as doses foram revistas de acordo com o plano semanal do primeiro e segundo ano de tratamento. Os detalhes desta revisão podem ser consultados no Apêndice 4 deste Relatório. As doses adotadas dos demais medicamentos são consistentes com versões prévias do modelo (24) e com a versão mais recente do PCDT de psoríase publicado em 2021 (11).

Outra alteração importante refere-se aos valores unitários de aquisição, os quais foram atualizados para os valores praticados em compras públicas disponíveis em consultas até a data de 01/12/2021. A busca de preços foi então atualizada em junho de 2022 pelos pareceristas no Banco de Preços em Saúde (BPS), onde encontra-se um novo registro de compra pelo Ministério da Saúde de 37.723 unidades de ustequinumabe a um valor unitário de R\$ 3.866,08 – divergente do valor de R\$ 3.920,54 adotado no modelo – e um registro de compra pelo Ministério da Saúde de 19.560 unidades de risanquizumabe a um valor unitário de R\$ 2.425,51 – divergente do valor de R\$ 8.935,41 adotado no modelo. Para os demais tratamentos, não foram encontradas compras do Ministério da Saúde mais recentes do que aquelas consideradas no modelo encaminhado pelo demandante. Tais atualizações são pontos críticos do modelo, sobretudo pelo fato de que nas estimativas de custos do medicamento risanquizumabe, não havendo registros de compras do Ministério da Saúde, adotou-se a estimativa de R\$ 8.935,41 – baseado na média de preços disponíveis no portal de preços do Ministério do Planejamento. Contudo, ressalta-se que tal estimativa está muito acima do preço proposto pelo demandante na ocasião de sua incorporação (R\$ 3.395,72), conforme Relatório de Recomendação nº 534/2020 (24), e ainda mais distante da atual estimativa obtida no Banco de Preços em Saúde. O impacto desta alteração de doses e valores

do uestequinumabe e do risanzumabe foi avaliado na presente análise crítica, assumindo cenários alternativos com as doses e os custos descritos na Tabela 5.

Tabela 4. Estimativas de doses e custos de aquisição adotados pelo demandante no modelo.

Tratamento	Apresentação	Período de resposta (semanas)	Doses até a resposta	Doses de manutenção (ano 1)	Doses de manutenção (anos seguintes)	Custo unitário	Custo até resposta	Custo manutenção (ano 1)	Custo manutenção (anos seguintes)	Fonte
Risanquizumabe ¹	75 mg	12	4	6	10	R\$ 8.935,41	R\$ 35.741,64	R\$ 53.612,46	R\$ 89.354,10	Painel de preço, 2019
Secuquinumabe ²	150 mg	12	14	20	24	R\$ 590,25	R\$ 8.263,50	R\$ 11.805,00	R\$ 14.166,00	Inexigibilidade de licitação nº 16/2021
Ustequinumabe ³	45 mg	12	2	3	5	R\$ 3.920,54	R\$ 7.841,08	R\$ 13.068,47	R\$ 19.602,70	Inexigibilidade de licitação nº 13/2021
Certolizumabe pegol ⁴	200 mg	16	11	18	26	R\$ 491,23	R\$ 5.403,53	R\$ 8.842,14	R\$ 12.771,98	Inexigibilidade de licitação nº 37/2021

¹ Indução: 150 mg nas semanas 0 e 4; manutenção: 150 mg a cada 12 semanas.

² Indução: 300 mg nas semanas 0 a 4; manutenção: 300 mg uma vez por mês.

³ Indução: 45 mg nas semanas 0 e 4; manutenção: 45 mg a cada 12 semanas.

⁴ Indução: 400 mg nas semanas 0, 2 e 4; manutenção: 200 mg vez a cada duas semanas.

Fonte: Dossiê do demandante (UCB, 2021).

Tabela 5. Revisão das estimativas de doses e custos de aquisição adotados no modelo.

Tratamento	Apresentação	Período de resposta (semanas)	Doses até a resposta	Doses de manutenção (ano 1)	Doses de manutenção (anos seguintes)	Custo unitário	Custo até resposta	Custo manutenção (ano 1)	Custo manutenção (anos seguintes)	Fonte
Risanquizumabe ¹ 150 mg	75 mg	12	4,0	8,0	8,0	R\$ 2.425,51	R\$ 9.702,04	R\$ 19.404,08	R\$ 19.404,08	BPS, 2021
Secuquinumabe ² 300 mg	150 mg	12	14,0	20,0	26,0	R\$ 590,25	R\$ 8.263,50	R\$ 11.805,00	R\$ 15.346,50	Inexigibilidade de licitação nº 16/2021
Ustequinumabe 45 mg e 90 mg ^{3,4}	45 mg	12	2,6	5,2	8,4	R\$ 3.866,08	R\$ 10.051,81	R\$ 20.103,62	R\$ 32.475,07	BPS, 2021
Certolizumabe pegol 200 e 400 mg ^{4,5}	200 mg	16	13,2	23,4	33,8	R\$ 491,23	R\$ 6.484,24	R\$ 11.494,78	R\$ 16.603,57	Inexigibilidade de licitação nº 37/2021

¹ Indução: 150 mg nas semanas 0 e 4; manutenção: 150 mg a cada 12 semanas.

² Indução: 300 mg nas semanas 0 a 4; manutenção: 300 mg uma vez por mês.

³ Indução: 45 mg nas semanas 0 e 4; manutenção: 45 mg ou 90 mg a cada 12 semanas.

⁴ Regime de dose ponderada considerando 70% da população com peso corpóreo < 100 kg e 30% acima de 100 kg.

⁵ Indução: 400 mg nas semanas 0, 2 e 4; manutenção: 400 mg ou 200 mg vez a cada duas semanas.

Fonte: Adaptado a partir do dossiê do demandante (UCB, 2021).

7.1.3. Parâmetros de efetividade

Dentro dos parâmetros de efetividade adotados (Tabela 6), não foram observadas mudanças significativas em relação às versões anteriores do modelo, descrito no Relatório de Recomendação nº 534/2020 (24), tendo como valores das estimativas de respostas (PASI) e descontinuação, citadas no Quadro 7. Estes valores foram utilizados como referência, uma vez que os modelos de comparação indireta das revisões incluídas na avaliação das evidências clínicas (19-21) não fornecem as estimativas completas de probabilidade de respostas em todos os níveis de PASI.

Quanto à utilidade, foram mantidas as estimativas originais das versões prévias do modelo (24) de 0,858 (IC de 95%: 0,840 a 0,876) para indivíduos com resposta terapêutica adequada (PASI > 75) e de 0,765 (IC de 95%: 0,748 a 0,786) para indivíduos sem resposta terapêutica adequada (PASI < 75). Entretanto, faz-se necessária uma correção a respeito da descrição da fonte dos dados de utilidade de pessoas com psoríase, citada no documento do demandante como Zimmermann et al. (26). Tal estudo possui apenas os dados de utilidade de uma amostra da população geral brasileira, o que foi assumido como o valor de utilidade no caso de boa resposta aos tratamentos (PASI > 75). Os dados de utilidade de indivíduos sem resposta (PASI < 75) foram baseados nos resultados do algoritmo de mapeamento para o instrumento de qualidade vida EQ-5D-3L proposto por Davison et al. (27), no qual tal valor representa uma redução de 10,82% (IC de 95%: 8,39% a 12,85%) dos valores de utilidade observados na população geral.

Tabela 6. Parâmetros de efetividade adotados no modelo do demandante.

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Distribuição de probabilidade	Fonte
Probabilidade anual de descontinuação do secuquimabe (ano 1)	0,16	0,12	0,2	Beta	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do secuquimabe (anos seguintes)	0,05	0,025	0,1	Beta	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do ustequimabe (ano 1)	0,16	0,12	0,2	Beta	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do ustequimabe (anos seguintes)	0,05	0,025	0,1	Beta	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do risanquizumabe (ano 1)	0,16	0,12	0,2	Beta	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do risanquizumabe (anos seguintes)	0,05	0,025	0,1	Beta	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do certolizumabe (ano 1)	0,27	0,2	0,34	Beta	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do certolizumabe (anos seguintes)	0,15	0,113	0,165	Beta	ICER, 2018
Utilidade geral (PASI > 75)	0,858	0,84	0,876	Beta	Zimmermann, 2017
Utilidade com doença ativa (PASI < 75)	0,765	0,748	0,786	Beta	Silveira, 2017; Davison, 2018

Fonte: Dossiê do demandante (UCB, 2021).

7.1.4. Resultados

No caso base apresentado pelo demandante, o certolizumabe pegol foi associado a uma menor efetividade quando comparado aos inibidores de interleucina, entre 0,28 (comparado ao ustequinumabe) a 0,4 (comparado ao risanquizumabe) QALYs. Contudo, tal redução de efetividade é acompanhada de uma redução de custos, entre R\$ 10 mil (comparado ao secuquinumabe) e R\$ 550 mil (comparado ao risanquizumabe), sendo assim a opção com menor custo de tratamento entre todos os comparadores (Tabela 7).

Tabela 7. Resultados da avaliação econômica.

Tecnologia	Custo do tratamento	QALY	Custo incremental	Efetividade incremental ¹	RCEI ²
Certolizumabe pegol	R\$ 92.040,14	11,43	-	-	-
Risanquizumabe	R\$ 641.860,39	11,83	R\$ 549.820,25	0,40	R\$ 1.374.550,63
Secuquinumabe	R\$ 102.053,43	11,82	R\$ 10.013,29	0,39	R\$ 25.675,10
Ustequinumabe	R\$ 115.171,40	11,71	R\$ 23.131,26	0,28	R\$ 82.611,64

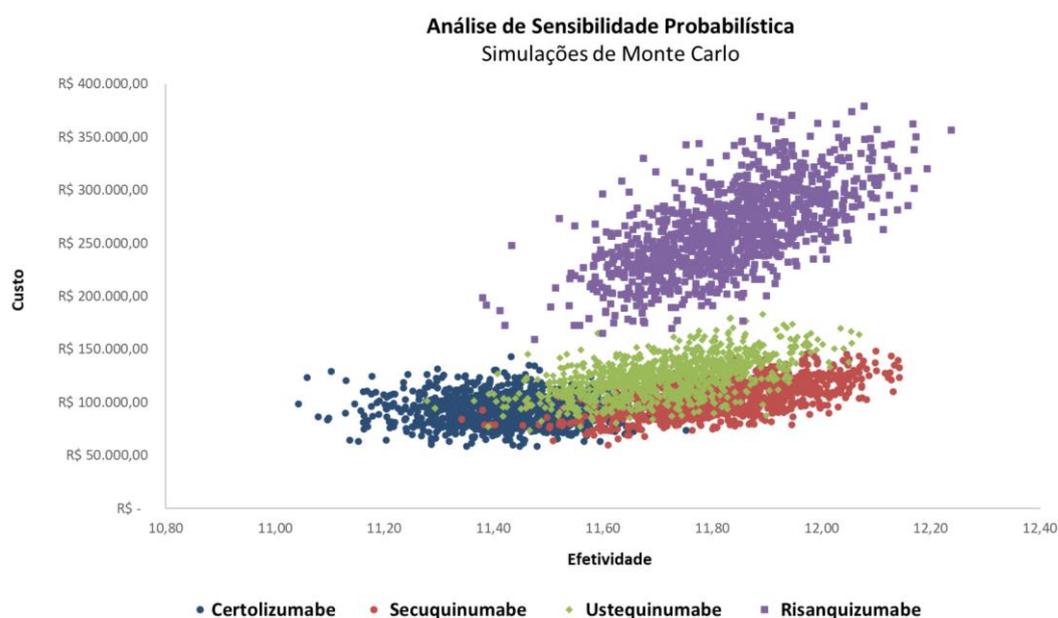
QALY: Quality-adjusted life year. RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

¹ Valores apresentados tendo a opção do certolizumabe pegol como intervenção (referência).

² Valores não apresentados pelo demandante, tendo apenas a referência do certolizumabe pegol como opção de menor custo e menor efetividade.

Fonte: Dossiê do demandante (UCB, 2021).

Tanto o plano de custo-efetividade como as análises de sensibilidade conduzidas pelo demandante corroboram as estimativas do caso base que apontam o certolizumabe pegol como a opção de menor custo, porém menos efetiva (Figura 4).



Fonte: Dossiê do demandante (UCB, 2021).

Figura 4. Análise de sensibilidade probabilística.

Ao serem atualizados os valores de aquisição do medicamento ustequinumabe (de R\$ 3.920,54 para R\$ 3.866,08) e sua dose ponderada devido ao peso corpóreo, seu custo ao final do horizonte de acompanhamento foi de R\$ 187.862,01 em vez de R\$ 115.171,40. Ao ser também atualizada a dose ponderada devido ao peso corpóreo na opção de certolizumabe pegol, seu custo ao final do horizonte de acompanhamento foi de R\$ 119.111,83 em vez de R\$ 92.040,14. Com o preço atualizado, o risanquizumabe teria um custo de tratamento de R\$ 141.326,40 em vez de R\$ 641.860,39. Considerando as atualizações dos valores citados, a diferença de custos de tratamento em relação ao certolizumabe pegol seria de - R\$ 22.214,57 e - R\$ 68.750,18, quando comparado ao risanquizumabe e ao ustequinumabe, respectivamente. Um impacto importante dessa atualização foi em relação ao secuquinumabe, para o qual, no lugar de uma economia, haveria um custo adicional de R\$ 9.242,57 (Tabela 8).

Em resumo, as alterações apontadas na presente revisão destacam uma redução da magnitude do benefício de economia em relação ao risanquizumabe, ustequinumabe e até aumento de custos em relação ao secuquinumabe, retificando as conclusões sobre menor custo e menor efetividade do certolizumabe pegol (Tabela 8 e Figura 5).

Tabela 8. Revisão dos resultados da avaliação econômica após atualização de valores.

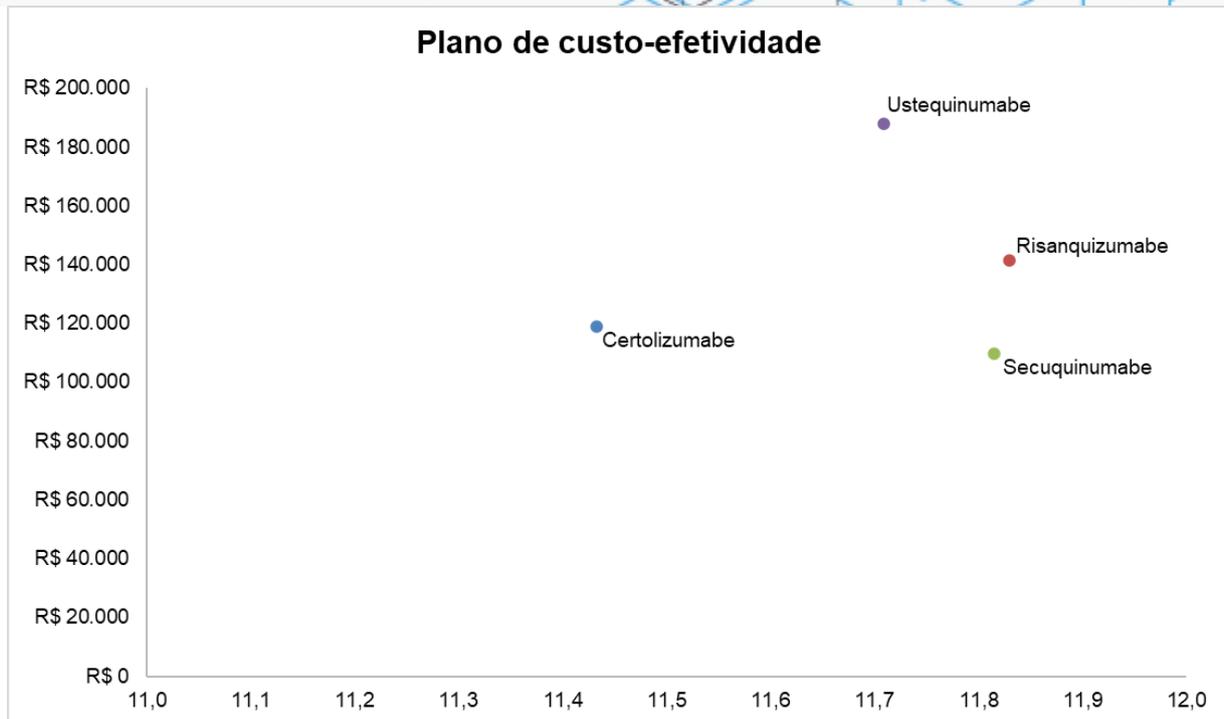
Tecnologia	Custo do tratamento	QALY	Custo incremental ¹	Efetividade incremental ¹	RCEI ¹
Certolizumabe pegol	R\$ 119.111,83	11,43	-	-	-
Risanquizumabe	R\$ 141.326,40	11,83	R\$ 22.214,57	0,40	R\$ 55.536,43
Secuquinumabe	R\$ 109.869,26	11,82	-R\$ 9.242,57	0,38	Dominante ²
Ustequinumabe	R\$ 187.862,01	11,71	R\$ 68.750,18	0,28	R\$ 245.536,35

QALY: Quality-adjusted life year. RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

¹ Valores apresentados tendo a opção do certolizumabe pegol como referência.

² Certolizumabe pegol como opção de maior custo e menor efetividade (dominado).

Fonte: Adaptado do dossiê do demandante (UCB, 2021).



Fonte: Adaptado do dossiê do demandante (UCB, 2021).

Figura 5. Plano de custo-efetividade com dados atualizados.

7.2. Impacto orçamentário

Descreve-se neste tópico o resumo e os pontos críticos do modelo de análise de impacto orçamentário (AIO) disponibilizado pelo demandante em seu dossiê.

7.2.1 População

Como principal elemento da AIO, a população em uso de certolizumabe pegol foi estimada a partir da abordagem epidemiológica. O demandante justifica a escolha deste método em detrimento a demanda aferida pelo fato de o risanquizumabe ainda não possuir procedimento registrado no SIGTAP e, portanto, não existirem registros de dispensação disponíveis. Além disso, argumenta que apesar de incorporados, secuquinumabe e ustequinumabe teriam uma história recente no SUS (com possível absorção ainda não completa no sistema), sendo o primeiro incorporado em 2019 e o segundo em 2020. Em sua abordagem epidemiológica, estima-se como população inicial elegível um total de 5.532 pacientes, de acordo com a aplicação de uma sequência de parâmetros sobre a estimativa da população brasileira (Anexo 3).

Sobre esse valor e as incertezas quanto ao uso da abordagem epidemiológica, o demandante discute que o valor estimado é condizente com os registros de dispensação disponíveis no DATASUS, que apresentou um total de 5.406 pacientes em tratamento da psoríase com ustequinumabe e secuquinumabe no ano de 2021. Entretanto, não são fornecidas quaisquer informações sobre o processo de obtenção desta estimativa de registros de pacientes no DATASUS,

não sendo possível validar tal informação com os modelos encaminhados e os dados disponibilizados no dossiê. Apesar dos argumentos apresentados, tendo em vista a incorporação prévia de seus comparadores e a disponibilidade de registros no DATASUS, considera-se aqui que seria de grande valor a adoção do método da demanda aferida, mesmo que em uma possível análise de cenários. Isso, porque, inerente ao método, a abordagem epidemiológica incorpora uma série de incertezas em suas estimativas que, com frequência, são pouco passíveis de validação com os dados de mundo real, diferentemente do método da demanda aferida. Ao valor da população elegível, foi ainda aplicado uma estimativa de crescimento populacional e o demandante projeta uma população elegível anual de 5.592 a 5.810 ao longo de cinco anos.

7.2.2. Cenários e participação de mercado (*market-share*)

Como cenário de referência, o modelo apresentado adota a distribuição de pacientes de forma equitativa entre as opções de risanquizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe (Tabela 9). Para tanto, é novamente citada uma informação proveniente de análise de dados do DATASUS, onde, sem descrever estimativas, em 2021 ambos os inibidores de interleucina (ustequinumabe e secuquinumabe) possuíam uma participação equânime dentre os pacientes com psoríase. Apesar de que tal afirmação, mesmo sem a transparência dos dados, seja coerente com estudos de uso de medicamentos biológicos na psoríase em outros contextos, com secuquinumabe e ustequinumabe tendo estimativas de número de prescrições muito semelhantes (28), tal cenário e participação de mercado possui pouca validade no contexto atual de uso de medicamentos biológicos na psoríase. Isso, porque, como relatado no próprio dossiê do demandante, sem registros de dispensação do risanquizumabe não é possível ainda tecer conclusões sobre a sua disponibilidade pós-incorporação no SUS, sendo ainda mais complexo assumir a equivalência de participação de mercado com os demais produtos já incorporados e disponibilizados. Tal ponto é de extrema importância para o modelo, dado que o risanquizumabe seria o medicamento com a maior diferença de custos em relação ao certolizumabe pegol e, portanto, com maior potencial de economia. Portanto, o impacto desta escolha foi avaliado na presente análise crítica, atualizando o modelo apresentado, desconsiderando a participação do risanquizumabe entre os comparadores disponíveis.

Tabela 9. Distribuição relativa de pacientes de acordo com os tratamentos disponíveis no cenário de referência.

Cenário referência	2022	2023	2024	2025	2026
Certolizumabe pegol	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Risanquizumabe	33,3%	33,3%	33,3%	33,3%	33,3%
Secuquinumabe	33,3%	33,3%	33,3%	33,3%	33,3%
Ustequinumabe	33,3%	33,3%	33,3%	33,3%	33,3%

Fonte: Dossiê do demandante (UCB, 2021).

Como cenário alternativo, o modelo do demandante projeta a difusão gradual do certolizumabe pegol entre os pacientes, partindo de 5% até alcançar a estimativa de 25%, alcançando a mesma participação de mercado de seus comparadores ao final de cinco anos (Tabela 10).

Tabela 10. Distribuição relativa de pacientes de acordo com os tratamentos disponíveis no cenário alternativo.

Cenário referência	2022	2023	2024	2025	2026
Certolizumabe pegol	5,0%	10,0%	15,0%	20,0%	25,0%
Risanquizumabe	31,7%	30,0%	28,3%	26,7%	25,0%
Secuquinumabe	31,7%	30,0%	28,3%	26,7%	25,0%
Ustequinumabe	31,7%	30,0%	28,3%	26,7%	25,0%

Fonte: Dossiê do demandante (UCB, 2021).

Em seu dossiê, o demandante não fornece qualquer informação ou referência de suporte para a escolha das estimativas de participação de mercado do certolizumabe pegol ao final de cinco anos, em ambos os cenários. Tal incerteza é crítica, dado que estudos recentes de uso de medicamentos no Brasil e em outros contextos ainda não possuem o certolizumabe pegol entre as opções prescritas (29,30). Semelhante ao cenário de referência, é considerada também a participação do risanquizumabe como uma das opções disponíveis. Ambos os pontos são fatores que influenciam diretamente o potencial de economia de recursos com o uso do certolizumabe pegol e, portanto, o impacto de tais escolhas foi avaliado na presente análise crítica ao desconsiderar a participação do risanquizumabe entre os medicamentos disponíveis e ao variar o percentual de participação final do certolizumabe pegol dentre as opções disponíveis.

7.2.3 Análise das incertezas

Como abordagem de análise das incertezas, o demandante propôs análises univariadas com os parâmetros de cobertura de planos de saúde (entre 24% e 26%), prevalência de psoríase (1,1% a 1,51%) e falha ao adalimumabe (10% a 44%).

7.2.4 Resultado

Como resultado, o demandante apresenta uma estimativa de economia de recursos de aproximadamente **R\$ 8 milhões** no primeiro ano e, em cinco anos, uma economia total de **R\$ 65 milhões** (Tabela 11). Em sua análise de sensibilidade, o percentual de falha do adalimumabe desponta como principal fator de impacto.

Tabela 11. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (cenário de referência) ¹	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ² (cenário alternativo)	Impacto orçamentário incremental com a intervenção
2022	5592	R\$ 222.619.222,73	5,00%	R\$ 214.760.569,41	-R\$ 7.858.653,31
2023	5650	R\$ 160.103.530,95	10,00%	R\$ 150.030.354,25	-R\$ 10.073.176,69
2024	5707	R\$ 146.039.383,07	15,00%	R\$ 132.519.965,27	-R\$ 13.519.417,81
2025	5759	R\$ 133.199.002,48	20,00%	R\$ 117.237.472,94	-R\$ 15.961.529,54
2026	5810	R\$ 121.548.561,70	25,00%	R\$ 103.943.891,39	-R\$ 17.604.670,31
Total em 5 anos		R\$ 783.509.700,93		R\$ 718.492.253,26	-R\$ 65.017.447,66

¹ Custo de tratamento anual com o comparador = R\$ 12.771,98 a R\$ 89.354,10;

² Custo de tratamento anual com a intervenção = R\$ 14.166,00.

Com a elaboração de cenários (B, C e D) no intuito de atualizar a estimativa do modelo de acordo com os parâmetros de custos do ustequinumabe, certolizumabe pegol e risanzumabe citados no tópico de avaliação econômica (Tabela 12), a economia recursos seria de aproximadamente **R\$ 2,2 milhões** no primeiro ano, alcançando um total de **R\$ 7,5 milhões** ao final de cinco anos (Cenário B). Ao reduzirmos a participação do medicamento certolizumabe pegol no cenário alternativo (alcançando 12,5% em vez de 25% dos pacientes ao final de cinco anos), tais estimativas seriam de uma economia de aproximadamente **R\$ 1 milhão** no primeiro ano, alcançando **R\$ 3,7 milhões** ao final de cinco anos (Cenário C). Por fim, ao agregar ainda as ponderações de doses por pesos corpóreos no uso de ustequinumabe e certolizumabe pegol, os valores de impacto orçamentário no primeiro ano seriam de aproximadamente - **R\$ 1,2 milhão** no primeiro ano, e um gasto incremental a partir do quarto ano, obtendo um saldo de aproximadamente - **R\$ 1,3 milhão** ao final de cinco anos (Cenário D). Tais considerações apontam uma alta incerteza em relação ao tamanho real da economia de recursos esperada com a incorporação do certolizumabe pegol no tratamento da psoríase, indicando até mesmo um aumento de gastos nos cenários de ajuste de custos com ponderação de doses (Cenário D).

Tabela 12. Cenários com a revisão dos valores do impacto orçamentário incremental de acordo com variações nos cenários de análise.

Ano	Cenário A (caso base do demandante) ¹	Cenário B (atualiza os valores de aquisição) ²	Cenário C (reduz o market-share do certolizumabe pegol) ³	Cenário D (ponderação de doses por peso) ⁴
2022	-R\$ 7.858.653,31	-R\$ 2.158.606,58	-R\$ 1.079.303,29	-R\$ 1.216.365,45
2023	-R\$ 10.073.176,69	-R\$ 1.317.801,07	-R\$ 652.026,12	-R\$ 308.723,97
2024	-R\$ 13.519.417,81	-R\$ 1.554.843,58	-R\$ 764.537,61	-R\$ 232.019,90
2025	-R\$ 15.961.529,54	-R\$ 1.442.022,24	-R\$ 697.291,82	R\$ 32.309,28
2026	-R\$ 17.604.670,31	-R\$ 1.066.918,60	-R\$ 510.359,45	R\$ 412.841,83
Total em 5 anos	-R\$ 65.017.447,66	-R\$ 7.540.192,07	-R\$ 3.703.518,29	-R\$ 1.311.958,20

¹ Estimativas originais apresentadas no dossiê do demandante em seu caso base.

² Estimativas obtidas após a atualização dos custos do ustekinumabe e risanzumabe.

³ Estimativas obtidas ao atualizar os valores de custo, agregando a redução de metade da estimativa de participação de mercado projetada para o certolizumabe pegol (alcançando 12,5% em vez de 25% dos pacientes ao final de cinco anos)

⁴ Estimativas anteriores, agregando a ponderação de doses por peso do ustekinumabe e certolizumabe pegol

Fonte: Adaptado do dossiê do demandante (UCB, 2021).

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

A equipe de pareceristas realizou buscas por avaliações compreendendo a recomendação do certolizumabe pegol por agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). As recomendações encontradas estão apresentadas a seguir, trazendo uma descrição mais detalhada daquelas já incluídas pelo demandante para o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido, a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) do Canadá, e a *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália (Anexo 4), além de apresentar a avaliação pelo *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido, abril/2019

O certolizumabe pegol é recomendado como uma opção para tratamento de psoríase em placas em adultos somente se (31):

- A doença for considerada grave, ou seja, quando o paciente apresentar Índice de Área e Gravidade de Psoríase (PASI) de 10 ou mais e Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) maior que 10;



- Não houver resposta a outros tratamentos sistêmicos, incluindo ciclosporina, metotrexato e fototerapia, ou caso estas opções estejam contraindicadas ou não sejam toleradas pelo paciente;
- For utilizada a dose de manutenção de 200 mg a cada duas semanas após a dose inicial de indução (400 mg nas semanas 0, 2 e 4);
- A empresa fornecer o medicamento conforme o arranjo comercial definido.

Além disso, de acordo com o NICE o uso do certolizumabe pegol deve ser suspenso após 16 semanas caso não haja uma redução de 75% no escore PASI a partir do início do tratamento ou redução de 50% no escore PASI juntamente com uma redução de cinco pontos na escala DLQI tendo como referência o início do tratamento) (31).

O NICE recomenda ainda que se os pacientes e seus médicos considerarem o certolizumabe pegol como uma opção de uma série de tratamentos adequados, o de menor custo deve ser selecionado – tendo em vista os custos de administração, dosagem, preço por dose e acordos comerciais (31).

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá, novembro/2019

Recomenda-se o uso do certolizumabe pegol para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica, na posologia de 400 mg a cada duas semanas ou 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 seguida por 200 mg a cada duas semanas (32).

As seguintes condições serão consideradas para a realização do reembolso (32):

- Critério de iniciação: pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave que sejam candidatos para terapia sistêmica;
- Critério de interrupção: o tratamento deverá ser interrompido se não for observada resposta em 16 semanas, ou seja, caso não ocorra redução de pelo menos 75% no Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI 75);
- Condições de prescrição: o paciente deve estar sob os cuidados de um dermatologista;
- Condições de preço: o custo para o tratamento com certolizumabe pegol deve resultar em economia de custos em comparação à terapia biológica alternativa de menor custo já reembolsada para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave.

Considerou-se ainda que o certolizumabe pegol poderia ser uma opção de tratamento para mulheres grávidas ou amamentando e que têm psoríase em placas moderada a grave. Porém, foi destacado que não foram encontradas evidências que suportem definitivamente uma recomendação para reembolso do uso do certolizumabe pegol neste subgrupo, ou seja, em gestantes ou lactantes (32).

Scottish Medicines Consortium (SMC), Escócia, março/2019

O SMC recomenda o uso restrito do certolizumabe pegol no Serviço Nacional de Saúde da Escócia (NHS Scotland) para o tratamento de psoríase em placa moderada a grave em adultos que são candidatos à terapia sistêmica, no esquema terapêutico de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4, seguido por dose de manutenção de 200 mg a cada duas semanas. A posologia de 400 mg a cada duas semanas, como dose de manutenção, também pode ser considerada em pacientes com resposta inadequada (33).

Ademais, restringem o uso do certolizumabe pegol aos pacientes que não responderam, que são intolerantes ou que apresentam contraindicação às terapias sistêmicas usuais (incluindo ciclosporina, metotrexato e fototerapia) (33).

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Austrália, março/2019 e novembro/2019

O PBAC avaliou, inicialmente em março de 2019, o pedido de aprovação do certolizumabe pegol para tratamento de pacientes adultos com psoríase em placa crônica grave, na dosagem de 400 mg a cada duas semanas ou alternativamente foi considerado o cenário de 400 mg na semana 0, 2 e 4, seguida por 200 mg a cada duas semanas (34).

Nessas condições, contrário ao apresentado no dossiê do demandante (Anexo 4), o PBAC recomendou o uso de certolizumabe pegol para psoríase em placa grave, destacando que (34):

- O certolizumabe pegol foi considerado o imunobiológico modificador do curso da doença (bDMARD) de menor custo para o tratamento da psoríase em placa;
- Seria apropriado que o tratamento com certolizumabe pegol 200 mg ou 400 mg apresentasse o mesmo valor por mg;
- Ambas as doses do certolizumabe pegol (200 mg ou 400 mg a cada duas semanas) foram consideradas de efetividade equivalente;
- Nenhuma evidência apresentada demonstrou maior eficácia ou redução de toxicidade do certolizumabe pegol comparado aos oitos biológicos modificadores do curso da doença já aprovados para o tratamento da psoríase em placa crônica grave (por exemplo adalimumabe e ustekinumabe);
- O certolizumabe pegol pode apresentar vantagens adicionais para pacientes gestantes ou com intenção de engravidar, segundo evidências limitadas de que ele parece não se ligar ao receptor neonatal Fc (FcRn) para IgG, não conseguindo atravessar a placenta através deste receptor.

Em novembro de 2019, o demandante entrou com pedido no PBAC de reconsideração quanto à população e à dosagem do certolizumabe pegol para tratamento da psoríase em placa, especificamente solicitando uma mudança na dose de indução previamente recomendada de 400 mg a cada duas semanas, para 200 mg ou 400 mg a cada duas

semanas, sendo neste último caso, apenas para pacientes que apresentaram falha terapêutica com uso do certolizumabe pegol 200 mg ou para pacientes com peso igual ou maior do que 90 kg (35).

Em relação a essa solicitação, o PBAC emitiu parecer desfavorável justificando que (35):

- Nenhuma evidência apresentada demonstrou que pacientes que não respondem ao certolizumabe pegol 200 mg, posteriormente respondem ao tratamento com certolizumabe pegol 400 mg;
- O tratamento com certolizumabe pegol 400 mg consistentemente parece apresentar melhor resposta em comparação ao certolizumabe pegol 200 mg, ao ustequinumabe e ao adalimumabe;
- A grande maioria dos pacientes preferencialmente seria direcionada para o tratamento inicial com certolizumabe pegol 400 mg, na tentativa de minimizar o risco de falha terapêutica com o uso de certolizumabe pegol 200 mg.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov (36) e Cortellis™ (37), a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos (acima de 18 anos) com psoríase em placas moderada a grave e não responderam a um agente biológico antifator de necrose tumoral (anti-TNF), tal como o adalimumabe. A busca foi realizada no dia 12 de abril de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- I. ClinicaTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Plaque Psoriasis | Adult, Older Adult | Phase 3, 4;
- II. Cortellis: Current Development Status (Indication (Psoriasis) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4, inscritos no *ClinicalTrials*, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (38-40).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectou-se uma tecnologia potencial para compor o esquema terapêutico de pacientes com psoríase em placas moderada a grave e que não responderam à primeira linha de tratamento com um agente biológico anti-TNF (Quadro 8).

Quadro 8. Medicamento potencial para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave de pacientes que não responderam ao tratamento com um agente biológico anti-TNF.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para psoríase em placas moderada a grave em falha terapêutica a anti-TNF
<i>Tildrakizumab</i>	Inibidor de interleucina 23p19 do tipo kapa	Subcutânea	Fase 4 ¹	ANVISA/EMA/FDA: sem registro

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA: European Medicines Agency; FDA: U.S. Food and Drug Administration.

¹ Completo

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 29/04/22.

O *tildrakizumab* é um agente biológico comercializado desde 2018 nos mercados farmacêuticos dos Estados Unidos e da União Europeia. É um anticorpo monoclonal humanizado, isotipo de imunoglobulina G (IgG1 humanizada mAb anti-IL-23p19 do tipo/kapa). Pelo FDA, o medicamento é indicado para o tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica ou fototerapia. Pela EMA, é indicado para o tratamento de adultos com psoríase crônica em placas moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica. No Japão, o produto é indicado para o tratamento da psoríase em placas em pacientes adultos que apresentam resposta inadequada às terapias convencionais. No Brasil, a tecnologia não possui registro na Anvisa (36).

Um estudo de fase IV foi finalizado em novembro de 2021, patrocinado e executado pela companhia que lançou o medicamento. Trata-se de um estudo multicêntrico, aberto, intervencionista e não comparativo, que teve como objetivo investigar a eficácia e segurança do *tildrakizumab* 100 mg, administrado por via subcutânea, em pacientes com psoríase em placa crônica moderada a grave e seu impacto na qualidade de vida. Utilizou-se como critério de inclusão “pacientes que tiveram falha primária ou secundária no tratamento com um ou mais agentes biológicos anti-TNF para psoríase. Ainda não há resultados disponíveis desse estudo (36, 37).

Cabe ressaltar que, de acordo com a publicação do NICE (2019), o *tildrakizumab* é recomendado como opção para o tratamento da psoríase em placas em adultos apenas se a doença for grave (Índice de Área e Gravidade de Psoríase total (PASI) de 10 ou mais e um Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) de mais de 10) e se o paciente não respondeu a outros tratamentos sistêmicos, incluindo ciclosporina, metotrexato e fototerapia, ou se essas opções são contraindicadas ou não toleradas (41). Ressalta-se que tal recomendação não corresponde à indicação que está sendo avaliado pelo presente monitoramento do horizonte tecnológico.

Importante destacar que o critério de inclusão nos estudos clínicos de “peso corporal abaixo de 90 Kg para o uso do medicamento” (ou definição de indicação) não foi localizado em nenhuma das tecnologias evidenciadas na pesquisa realizada, inclusive o *tildrakizumab*. Ainda cabe destacar que o *tildrakizumab* foi a única tecnologia localizada que definiu o uso prévio de agentes biológicos anti-TNF, não sendo específico a “não resposta ao adalimumabe”.

Outras duas tecnologias, que não possuem aprovação para nenhuma indicação em nenhuma das agências regulatórias buscadas (Anvisa, FDA e EMA), podem ser citadas como medicamentos potenciais para o tratamento de

psoríase moderada a grave, o *ebdarokimab* e o *vunakizumab*. Entretanto, os estudos identificados não preveem especificamente a falha anterior a agente biológico e sim a “terapia sistêmica anterior” (36-40).

O *ebdarokimab* é um anticorpo monoclonal humanizado direcionado às interleucinas 12 e 23, que está sendo investigado para o potencial tratamento subcutâneo de psoríase em placas (36). Em novembro de 2021, um estudo de fase 3 foi iniciado na China para psoríase em placas moderada a grave em indivíduos com história de resposta inadequada, uso intolerável ou medicamento inapropriado de terapia sistêmica e/ou fototerapia.

O *vunakizumab* é um anticorpo monoclonal humanizado (isotipo IgG1/k) com alvo tanto para o homodímero IL-17A quanto para o heterodímero IL-17A/F, que está sendo investigado para o tratamento subcutâneo de distúrbios imunológicos, incluindo a psoríase (36). Em abril de 2021, um estudo de fase 3 para psoríase em placas moderada a grave foi planejado e deve ser concluído em agosto de 2023. Esse estudo utilizou como critério de inclusão “indivíduos com psoríase em placas crônica moderada a grave e inadequadamente controlada por tratamento tópico e/ou fototerapia e/ou terapia sistêmica anterior”.

10.PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a perspectiva do paciente durante o período de 15 a 28/03/22 e 23 pessoas se inscreveram. Como nenhum dos inscritos havia feito uso da tecnologia, a chamada foi reaberta entre 11 e 15/04/22. Uma pessoa se inscreveu, porém, também não havia feito uso da tecnologia. Com isso, não houve participação na perspectiva do paciente.

11.IMPLEMENTAÇÃO

Não foram identificadas barreiras potenciais na aquisição e na distribuição do produto, sendo a tecnologia já adquirida para outras condições clínicas. Da mesma forma, trata-se de uma doença com PCDT específico vigente (11) e com arsenal terapêutico avaliado pela Conitec. Contudo, em relação à proposta de incorporação com restrição de doses (apenas para pacientes com peso inferior a 90 kg), observa-se uma potencial barreira de implementação devido à ausência de respaldo em efetividade e segurança, assim como alto potencial de extrapolação de uso.

12.CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências clínicas em relação ao certolizumabe pegol no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, quando comparado ao ustequinumabe, o secuquinumabe e o risanquizumabe, foram obtidas de revisões sistemáticas com meta-análise em rede, sem resultados quanto à eficácia e a segurança a longo prazo. No que se refere aos desfechos críticos, o certolizumabe pegol demonstrou menor eficácia para atingir o PASI 90 que o ustequinumabe, o secuquinumabe

e o risanquizumabe, sendo semelhantes no que se refere à ocorrência de eventos adversos graves (qualidade das evidências a partir da ferramenta GRADE: moderada a baixa).

Destaca-se que não foram encontrados ensaios clínicos comparando estes medicamentos de forma direta, nem apresentando resultados específicos para a população de interesse do demandante – ou seja, pacientes com peso inferior a 90 kg e que não responderam ao tratamento com adalimumabe. Ademais, apesar de consistente com a solicitação do demandante, a equipe de pareceristas considerou que a restrição da indicação por peso caberia apenas no contexto de definição de doses. Isso, porque, sem uma justificativa clínica que contraindique seu uso em pessoas com peso acima de 90 Kg, entende-se que tal restrição seja um conflito em relação à equidade no acesso ao tratamento no SUS.

Como avaliação econômica, o demandante adotou a atualização de modelo de discussões prévias do uso de medicamentos biológicos na psoríase pela Conitec. A partir dos dados de resposta terapêutica mensurada por meio do índice PASI e das estimativas de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), o modelo de árvore de decisão acoplado a um modelo de Markov estimou as relações de custo-utilidade. Considerando os custos atualizados do ustequinumabe e do risanquizumabe, o modelo prevê um custo de R\$ 92.040,14 para uma efetividade de 11,43 QALY com uso do certolizumabe pegol. Ao avaliar as incertezas em relação às diferenças de custos, atualizando o custo final do certolizumabe pegol para R\$ 119.111,83 (alcançando um total de 11,43 QALYs), o modelo teve importantes impactos em suas conclusões sobre o certolizumabe pegol ser a opção menos custosa ao SUS quando comparado às demais opções incorporadas: risanquizumabe (R\$ 141.326,40 e 11,83 QALYs), secuquinumabe (R\$ 109.869,26 e 11,82 QALYs) e ustequinumabe (R\$ 187.862,01 e 11,71 QALYs).

Em relação ao impacto orçamentário, ao adotar a abordagem epidemiológica, o demandante projeta uma população elegível anual de 5.592 a 5.810 ao longo de cinco anos. Além de adotar uma abordagem epidemiológica em detrimento a demanda aferida, o modelo possui problemas estruturais em relação à definição das opções terapêuticas disponíveis no cenário de referência e incertezas em relação à participação de mercado do certolizumabe pegol. A variação de tais pontos poderia, em uma situação crítica, não apenas reduzir a economia de recursos em cinco anos proposta pelo demandante, como indicar um aumento de gastos nos últimos anos de impacto, evidenciando a incerteza em relação à existência real de economia de recursos esperada.

Por fim, observa-se que não houve alterações substanciais em relação ao pedido de incorporação anterior de certolizumabe pegol para psoríase em placas moderada a grave, conforme Relatório de Recomendação nº 625 de junho de 2021. Em termos práticos, as principais diferenças foram a delimitação da população e dos comparadores na pergunta PICO e a alteração de alguns parâmetros da avaliação econômica, além da atualização das fontes de evidências. Por outro lado, permanecem fragilidades no que se refere à qualidade das evidências para os desfechos clínicos, bem como incertezas importantes quanto às evidências econômicas no que se refere à definição de custos e cenários de comparação. Sendo assim, não ficam claras as vantagens do certolizumabe pegol em relação aos tratamentos previamente

incorporados (secuquinumabe, ustequinumabe e risanquizumabe) para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave sob a perspectiva do SUS.

13.RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 109ª Reunião Ordinária, no dia 8 de junho de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do certolizumabe pegol para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos com peso inferior a 90 kg que não responderam ao tratamento com adalimumabe. Considerou-se as limitações e as incertezas das evidências clínicas e econômicas disponíveis, bem como a ausência de resultados que pudessem modificar a recomendação feita na apreciação anterior.

14.CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 44/2022 foi realizada no período de 08/07/2022 a 27/07/2022. Foram recebidas 44 contribuições, sendo 12 técnico-científicas e 32 sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições enviadas durante o período estipulado, por meio do formulário próprio disponível no sítio eletrônico da Conitec.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes. A primeira parte inclui as características do participante. Já a segunda parte aborda as contribuições acerca do Relatório em consulta, sendo estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: (1) evidências clínicas, (2) avaliação econômica, (3) impacto orçamentário, (4) recomendação inicial da Conitec e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também apresenta duas partes: a primeira abrange as características do participante, enquanto a segunda traz as contribuições quanto ao Relatório em si, compreendendo três blocos de perguntas relacionadas à opinião do participante sobre: (1) recomendação inicial da CONITEC, (2) experiência prévia com o medicamento em análise e (3) experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. Adicionalmente, na análise de dados qualitativos das contribuições de experiência ou opinião, o tratamento dos dados e a operacionalização da análise, tendo em vista a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, foram feitos com o auxílio do *software* de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível no sítio eletrônico da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>).

14.1 Contribuições técnico-científicas

Foram recebidas 12 contribuições técnico-científicas, sendo todas discordantes da recomendação preliminar da Conitec, desfavorável à incorporação do certolizumabe pegol para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos com peso inferior a 90 kg e que não responderam ao tratamento com adalimumabe.

Perfil dos participantes

Em relação ao perfil dos participantes, 11 das contribuições analisadas provém de pessoa física (das quais dez se identificaram como profissional da saúde) e uma de pessoa jurídica (empresa fabricante da tecnologia avaliada – UCB Biopharma). A maioria dos participantes foi do sexo feminino (n = 8) e de cor/etnia branca (n = 10). A idade variou de 25 a 69 anos, com média de 43,5 (11,9) anos, sendo que oito participantes tinham entre 40 e 59 anos. Nove participantes foram da Região Sudeste do Brasil, dois da Região Sul e um da Região Nordeste.

Contribuições quanto à recomendação preliminar da Conitec

Foram enviadas nove contribuições referentes à recomendação preliminar da Conitec, sendo todas contrárias, conforme demonstrado nos comentários a seguir:

“Existe uma necessidade não atendida na segunda linha de tratamento do PCDT de psoríase: pacientes que apresentam diversos acometimentos clínicos, mediados pelo TNFa, pacientes em uso de iTNFa que falharam primária ou secundariamente ao adalimumabe, pacientes mulheres com potencial para engravidar.”

UCB Biopharma - demandante

“A inibição do TNF alfa se mostrou um sítio importante no tratamento da Doença Psoriásica pois é uma condição que não acomete apenas a pele, mas sim, associada a várias comorbidades. Cerca de 30% apresenta acometimento articular associado, 50% evidências de alterações inflamatórias intestinais.”

Profissional de saúde

“Alguns pacientes respondem bem ao Adalimumabe, mas precisam interromper o tratamento por problemas relacionados a molécula, como alergia, e poderiam trocar para um tratamento da mesma classe anti-TNF.”

Profissional de saúde

“Tendo como ótica esta questão da equidade no acesso à tratamento no SUS, penso ser importante ter disponível uma terapia eficaz e segura para a população feminina que tem Psoríase e gostaria de se tornar mãe.”

Profissional de saúde

Contribuições quanto às evidências clínicas

Dentre as cinco contribuições recebidas em relação às evidências clínicas, além de dois comentários sem argumentos técnico-científicos, três delas foram referentes à eficácia do certolizumabe pegol, destacando sua recomendação para outras condições de saúde e sua segurança para o tratamento de gestantes e lactantes:

“CZP demonstrou eficácia e segurança em pacientes com psoríase além de outras manifestações comuns a doença de base. CZP é o único imunobiológico com estudos de farmacocinética em gestantes e lactantes, e demonstrou nula ou nenhuma passagem via placenta ou lactação.”

UCB Biopharma - demandante

“O TNF alfa é tida como uma interleucina efetora na doença psoriásica, sendo o seu bloqueio muito importante sobretudo no paciente com uma doença com manifestações extra-cutâneas associadas. Além disso, dados mostram sua segurança durante a gravidez e lactação, sendo uma importante ferramenta na psoríase.”

Profissional de saúde

“Evidências de ampla resposta em várias doenças TNF dependentes. Segurança em gestantes e lactantes.”

Profissional de saúde

A indicação do certolizumabe pegol para o tratamento de outras doenças e o seu uso por gestantes, lactantes ou mulheres com intenção de engravidar foi abordada previamente neste Relatório, particularmente nas seções de “Ficha

técnica da tecnologia (nos itens: “Indicação aprovada na Anvisa” e “Cuidados e precauções”)” e nas “Recomendações de outras agências de ATS (CADTH e PBAC)”.

Adicionalmente, a bula do certolizumabe pegol ressalta que a transferência placentária ativa de IgGs é mediada pela parte Fc de um anticorpo ligado ao receptor Fc neonatal. Como o certolizumabe pegol consiste somente da porção Fab de um anticorpo, a ausência da porção Fc resulta em pouca ou nenhuma transferência placentária. Contudo, essa afirmação foi embasada por estudos em animais e *in vitro*. Também foi citado um estudo clínico com dez pacientes com doença de Crohn tratadas com o certolizumabe pegol, no qual foram encontradas concentrações muito baixas no sangue do cordão umbilical (<0,41 [LLOQ] – 1,66 µg/mL) e no sangue do neonato (<0,41 – 1,58 µg/mL) em comparação com os níveis sanguíneos maternos (1,87 – 59,57 µg/mL). Além disso, considerando um estudo prospectivo com mais de 520 gravidezes, das quais mais de 400 foram expostas ao certolizumabe pegol durante o 1º trimestre, é relatado que não houve risco aumentado de grandes defeitos de nascença ou outras adversidades na gravidez, embora os dados devam ser interpretados com cautela devido a limitações como informação incompleta e subnotificação (15).

Assim como o certolizumabe pegol, secuquinumabe, risanzumabe e ustequinumabe são medicamentos apontados como categoria B de risco na gravidez. Tais bulas destacam que o tratamento durante a gravidez e a lactação deve ocorrer somente se os benefícios evidentemente superarem os riscos potenciais, tendo em vista a escassez de evidências, fundamentalmente advindas de estudos em animais (42-44).

Alinhado a isso, o PCDT da psoríase recomenda que, para a utilização de medicamento biológico, seja descartada gravidez e garantida uma contracepção eficaz a todas as mulheres em idade fértil, a ser mantida até cinco meses após a interrupção do tratamento com adalimumabe e até 15 semanas após a interrupção do ustequinumabe. Caso a paciente engravide, o tratamento deve ser suspenso, exceto se os benefícios forem superiores ao risco (11).

Sendo assim, apesar do destaque dado pelas contribuições quanto aos aspectos de segurança do certolizumabe pegol para uso por gestantes, lactantes e mulheres em período fértil, as evidências apresentadas não sustentam tais argumentos. Por outro lado, cabe resgatar que a população em questão não foi objeto da demanda atual, conforme pergunta descrita no dossiê.

Contribuições quanto às evidências econômicas

Foram recebidas sete contribuições referentes à avaliação econômica e outras seis em relação ao impacto orçamentário. Todas ressaltaram o certolizumabe pegol como uma opção de menor custo em comparação às demais opções incorporadas e que isso traria potencial economia para o sistema de saúde.

“Vejo que a medicação traz uma economia quando comparada com algumas opções disponíveis comparadas e se torna praticamente equivalente com outra utilizada na mesma etapa usada para comparação.”

Profissional de saúde

“Menor custo e economia para o sistema.”

Profissional de saúde

Ademais, em sua contribuição, o demandante encaminhou dois documentos com resposta a alguns dos apontamentos levantados pelos pareceristas na análise crítica, conforme discutidos a seguir.

Avaliação econômica

Em relação à avaliação econômica, o demandante ratificou os apontamentos levantados pela Conitec em relação à atualização de valores unitários dos medicamentos em análise (Figura 6), assim como a ponderação de dose de acordo com o peso corpóreo (Figura 7). Neste último caso, observa-se que foram obtidos os mesmos valores apresentados previamente neste Relatório.

Medicamento	Custo de tratamento (R\$)	Efetividade (AVAQ)	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental (AVAQ)	RCEI (R\$/AVAQ ganho)
Certolizumabe pegol	R\$ 92.040,14	11,43	-	-	-
Risanquizumabe	R\$ 174.232,50	11,83	-R\$ 82.192,35	0,40	Menor custo e efetividade
Secuquinumabe	R\$ 102.053,43	11,82	-R\$ 10.013,29	0,39	Menor custo e efetividade
Ustequinumabe	R\$ 113.571,57	11,71	-R\$ 21.531,42	0,28	Menor custo e efetividade

AVAQ: Anos de vida ajustados por qualidade; RCEI: Razão de custo-utilidade incremental.
 Fonte: Contribuição do demandante, 2022.

Figura 6. Resultado da análise de custo-utilidade – Cenário Base.

Medicamento	Custo de tratamento (R\$)	Efetividade (AVAQ)	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental (AVAQ)	RCEI (R\$/AVAQ ganho)
Certolizumabe pegol	R\$ 119.111,83	11,43	-	-	-
Risanquizumabe	R\$ 141.326,40	11,83	-R\$ 22.214,57	-0,40	Menor custo e efetividade
Secuquinumabe	R\$ 109.869,26	11,82	R\$ 9.242,57	-0,39	Dominado
Ustequinumabe	R\$ 187.862,01	11,71	-R\$ 68.750,18	-0,28	Menor custo e efetividade

Fonte: Contribuição do demandante, 2022.

Figura 7. Resultado da análise de custo-utilidade – Cenário Alternativo.

Com isso, o demandante reviu a posição inicial de que a economia potencial do tratamento poderia variar de R\$ 10.000,00 (comparado ao secuquinumabe) a R\$ 550.000,00 (comparado ao risanquizumabe), sendo retificada para uma escala de aproximadamente R\$ R\$ 10.000,00 (comparado ao secuquinumabe) e R\$ 82.000,00 (comparado ao risanquizumabe) (Figura 6). Adicionalmente, o demandante ratifica o cenário alternativo apresentado pelos pareceristas considerando a dose ponderada pelo peso corpóreo, onde ocorre uma economia aproximada de R\$ 69.000,00 em comparação ao ustequinumabe e uma redução da magnitude da economia em relação ao risanquizumabe (de R\$ 82.000,00 para R\$ 22.000,00), e até aumento de custos de aproximadamente R\$ 9.000,00 em relação ao secuquinumabe (Figura 7). Neste último cenário, para que não ocorresse nenhum aumento de custo em relação às opções já incorporadas, seria necessário que o certolizumabe tivesse um custo unitário de R\$ 453,11, ou seja, uma redução de aproximadamente 7,8% no preço proposto pelo demandante (R\$ 491,23). Em sua contribuição, entretanto, não foram apresentadas novas propostas de preço.

Desta forma, não foram identificadas novas evidências ou estimativas que modificassem as conclusões apresentadas previamente neste Relatório em relação aos dados de custo-efetividade.

Análise de impacto orçamentário

Semelhante ao que foi apresentado em relação à avaliação econômica, o demandante revisou suas estimativas de impacto orçamentário conforme atualizações e sugestões dos pareceristas na análise crítica do dossiê. Adotando agora em seu caso base uma população de 6.948 pacientes (com uma projeção de até 7.219 indivíduos no quinto ano de incorporação) a partir da demanda aferida nos dados do Datasus, a atualização de preços, a divisão de mercado sugerida no Relatório da Conitec, com certolizumabe pegol chegando até 12,5% dos pacientes no Ano 5 e os demais tratamentos divididos de forma igualitária, estimou-se uma economia potencial de - R\$ 1.341.088,00 a - R\$ 634.147,00 com um total de - R\$ 4.601.807,00 em cinco anos (Figura 8).

Cenário Base	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário projetado	133.622.572	89.039.978	81.012.519	73.891.962	67.590.410	445.157.441
Cenário referência	134.963.661	89.850.153	81.962.495	74.758.382	68.224.557	449.759.248
Incremental	-1.341.088	-810.175	-949.976	-866.420	-634.147	-4.601.807

Fonte: Contribuição do demandante, 2022.

Figura 8. Análise de impacto orçamentário (R\$) – Cenário Base.

Um ponto crítico na contribuição do demandante é a adoção de uma dose e, conseqüentemente, custos variáveis ao longo dos anos (Figura 9). Tais custos de tratamento divergem da proposta apresentada na análise crítica do dossiê e não tiveram o cálculo detalhado de forma reprodutível na contribuição da consulta pública. Em consulta ao modelo atualizado e encaminhado em planilha do Microsoft Excel®, observou-se que tais valores tinham como referências os custos anuais de tratamento nas coortes e Markov simuladas. Tal referência seria, entretanto, inadequada por terem aplicados em seus valores os ajustes de proporções de pacientes sobreviventes em cada estado de saúde, taxa de desconto, entre outros pontos.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Certolizumabe pegol	R\$ 11.704	R\$ 9.085	R\$ 8.185	R\$ 7.372	R\$ 6.638
Risanquizumabe	R\$ 22.698	R\$ 17.252	R\$ 15.544	R\$ 14.001	R\$ 12.606
Secuquinumabe	R\$ 18.553	R\$ 9.835	R\$ 8.861	R\$ 7.981	R\$ 7.186
Ustequinumabe	R\$ 17.021	R\$ 11.098	R\$ 9.999	R\$ 9.006	R\$ 8.109

Fonte: Contribuição do demandante, 2022.

Figura 9. Custo anual de tratamento de acordo com o ano de acompanhamento.

Igualmente coerente com sua contribuição no tópico de avaliação econômica, o demandante apresentou seu cenário alternativo de impacto orçamentário adotando a ponderação de doses de acordo com o peso corpóreo, assumindo um percentual de 30% de pacientes com peso acima de 90 Kg e respectivos ajustes de dose no tratamento com ustequinumabe e certolizumabe pegol. Neste cenário, estimou-se uma economia potencial de -R\$ 1.511.395,00 a -R\$ 288.296,00 no Ano 3. Contudo, este cenário inclui um aumento de gastos a partir do Ano 4 de R\$ 40.146,00 a R\$ 512.977,00 no Ano 5, resultado em um total de -R\$ 1.630.174,00 em cinco anos (Figura 10).

Cenário Alternativo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário projetado	160.906.018	101.138.793	92.326.864	84.517.216	77.611.784	516.500.675
Cenário referência	162.417.413	101.522.398	92.615.161	84.477.070	77.098.807	518.130.849
Incremental	-1.511.395	-383.605	-288.296	40.146	512.977	-1.630.174

Fonte: Contribuição do demandante, 2022.

Figura 10. Análise de impacto orçamentário (R\$) – Cenário Alternativo.

Apesar da incerteza aqui discutida em relação às doses e os custos de tratamento adotados, os valores de impacto do cenário alternativo proposto são semelhantes ao que foi apresentado previamente neste Relatório, alcançando uma economia total de -R\$ 1.311.958,20 em cinco anos. Embora seja possível a economia de recursos projetada, é difícil a tarefa de quantificar o quanto o potencial benefício econômico poderia superar a perda potencial de efetividade do tratamento proposto em relação aos seus comparadores no SUS. Apesar de ter sua proposta de parâmetro de custo-efetividade apresentada recentemente em consulta pública, não há ainda uma definição formal do que seria considerado um valor alto ou baixo de impacto orçamentário pela Conitec. Se considerar os dados apresentados no estudo de Zimmermann et al. (45), a análise da distribuição dos valores de impacto orçamentário incluídos nas demandas submetidas à Conitec até o ano de 2015 refletia o valor de R\$ 10.000.000,00 como parâmetro de um impacto orçamentário anual baixo. Ao ajustar esta estimativa para o valor presente pelo índice de inflação IPCA, obtém-se a cifra de R\$ 18.167.246,00 como parâmetro de um impacto orçamentário baixo. Considerando o princípio de custo de oportunidade, seria coerente considerar que o deslocamento de benefícios provocado pela potencial perda em termos de QALY com o uso do certolizumabe deveria trazer minimamente uma economia próxima ao limiar de impacto orçamentário, ou seja, aproximadamente R\$ 18 milhões. Entretanto, o caso base e o cenário alternativo de impacto orçamentário apresentados trazem o alerta de que não apenas há um risco de aumento de gastos com a dose ajustada pelo peso corpóreo, como também indicam valores de economia muito inferiores ao que seria um parâmetro mínimo de impacto orçamentário de R\$ 18 milhões. Nesse sentido, é possível concluir que há muita incerteza frente ao real custo de oportunidade da potencial economia proposta pela incorporação do tratamento com certolizumabe pegol no tratamento da psoríase.

Desta forma, não foram identificadas novas evidências ou estimativas que modificassem as conclusões apresentadas na análise crítica do dossiê em relação aos dados de impacto orçamentário.

Contribuições além dos aspectos citados

Em relação ao item sobre contribuições além dos aspectos citados, seis participantes enfatizaram aspectos a favor do certolizumabe pegol já mencionados nos demais itens do formulário de contribuições técnico-científicas, conforme evidenciado nos exemplos adiante:

“Certolizumabe pegol pode ser uma alternativa eficaz e econômica para ser usado em 2ª linha. Mostrou-se eficaz em psoríase e outras manifestações clínicas. Ademais, pode ser uma alternativa para pacientes mulheres com potencial para engravidar.”

UCB Biopharma - demandante

“Tenho vários pacientes em uso da medicação, com ótimos resultados. Não vejo motivo para que outros anti-TNFs estejam sendo fornecidos pelo SUS e o certolizumabe não, para tratamento da psoríase.”

Profissional de saúde

14.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Foram recebidas 32 contribuições de experiência ou opinião. Dois participantes enviaram as contribuições como pessoas jurídicas, classificadas como organização da sociedade civil. As contribuições por pessoas físicas (n = 30) foram realizadas com a participação dos seguintes grupos: pacientes (n = 18), profissionais de saúde (n = 5), interessados no tema (n = 5) e familiares, amigos ou cuidadores de pacientes (n = 2). Em sua maioria, as contribuições foram enviadas por pessoas do sexo feminino (n = 19), brancas (n = 24), com idade entre 29 e 39 anos (n = 13) e oriundas da Região Sudeste (n = 14) do país.

Todos os participantes manifestaram-se favoráveis à incorporação do certolizumabe pegol para o tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave, que não responderam ao tratamento com adalimumabe. Desse modo, o resultado da consulta pública é contrário à recomendação preliminar da Conitec.

A consulta de experiência ou opinião foi conduzida por três dimensões temáticas centrais presentes na estrutura das questões do formulário, quais sejam: 1) opiniões sobre a incorporação da tecnologia avaliada; 2) experiência com o medicamento avaliado; e 3) experiência com outras tecnologias para o tratamento da mesma condição de saúde.

Em relação à primeira dimensão temática, os respondentes apresentaram argumentos favoráveis à incorporação do certolizumabe pegol (Quadro 9). Os argumentos mais frequentes, organizados em escala hierárquica, foram: 1) o benefício de os pacientes acessarem mais uma opção de tratamento; 2) a necessidade de acesso pelo SUS, em decorrência do custo alto do medicamento; 3) a melhora na qualidade de vida dos pacientes; e 4) o medicamento se apresentar como uma alternativa de tratamento para pacientes gestantes.

Quadro 9. Trechos ilustrativos de contribuições acerca das opiniões sobre a incorporação do certolizumabe pegol no SUS.

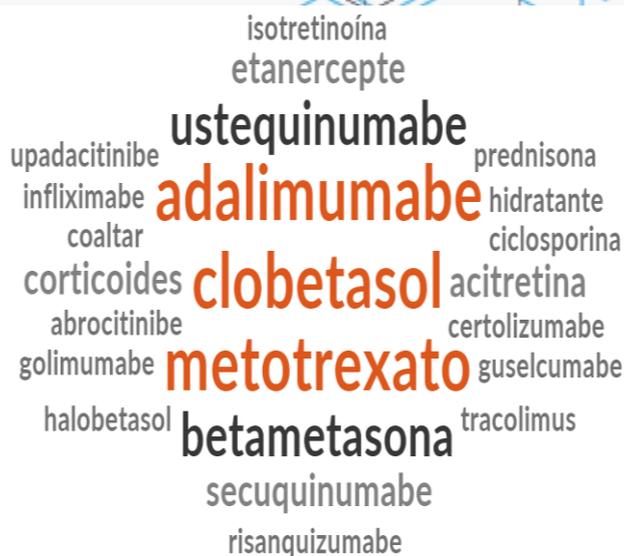
Categorias	Trechos ilustrativos
Opção de tratamento	<p><i>“O PCDT da Psoríase só contém um anti-TNF como opção terapêutica para pacientes adultos (adalimumabe)”</i></p> <p style="text-align: right;">Profissional de saúde</p> <p><i>“O tratamento de Psoríase deve sempre ter um produto novo mais evoluído, pois os anteriores têm muita restrição quanto ao valor e efeitos colaterais”</i></p> <p style="text-align: right;">Paciente</p>
Acesso pelo SUS	<p><i>“[...] é caro, longe do acesso da sociedade, em geral. O SUS precisa fornecer ao público em geral melhorando a qualidade de vida das pessoas”</i></p> <p style="text-align: right;">Paciente</p>
Qualidade de vida	<p><i>“É uma forma de aliviar as placas de psoríase e dar qualidade de vida para a gente que é portador de psoríase”</i></p> <p style="text-align: right;">Paciente</p>
Alternativa para pacientes gestantes e lactantes	<p><i>“O Certolizumabe pode ser utilizado com segurança em mulheres em idade fértil (pois não atravessa a placenta). Atualmente, o PCDT não contempla a possibilidade de tratamento de gestantes com biológico”</i></p> <p style="text-align: right;">Profissional de saúde</p>

Fonte: Conitec, com base nas contribuições da CP nº 44 de 2022.

A maioria dos respondentes (n = 26) não teve experiência com o certolizumabe pegol. Apenas seis participantes têm experiência com o medicamento avaliado, entre eles estão profissionais da saúde (n = 3) e pacientes (n = 3). Assim, houve poucas contribuições sobre a dimensão de experiência com o medicamento avaliado. Com respeito aos efeitos positivos e facilidades com o certolizumabe, destacaram-se os seguintes elementos: alívio dos sintomas, como controle da doença e melhora da pele e da articulação; melhora da qualidade de vida; bem como a possibilidade de uso desse medicamento por pacientes gestantes. No tocante aos efeitos negativos e dificuldades do mesmo medicamento, os respondentes enfatizaram a dificuldade de acesso ao tratamento, que não está disponível no SUS, ilustrada na seguinte afirmação do paciente:

“O único ponto negativo que vejo é referente ao acesso através do SUS. Caso eu não tivesse convênio, eu não teria conseguido continuar meu tratamento quando engravidei”.

A última dimensão temática refere-se à experiência dos participantes com outros medicamentos para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave. Os respondentes relataram uma diversidade de medicamentos, com maior destaque para o adalimumabe, propionato de clobetasol e metotrexato, seguidos por ustekinumabe e betametosona (Figura 11).



Fonte: Conitec, com base nas contribuições da CP nº 44 de 2022.

Figura 11. Nuvem de palavras baseada na frequência de outros medicamentos para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave que os participantes da CP nº 44 tiveram experiência.

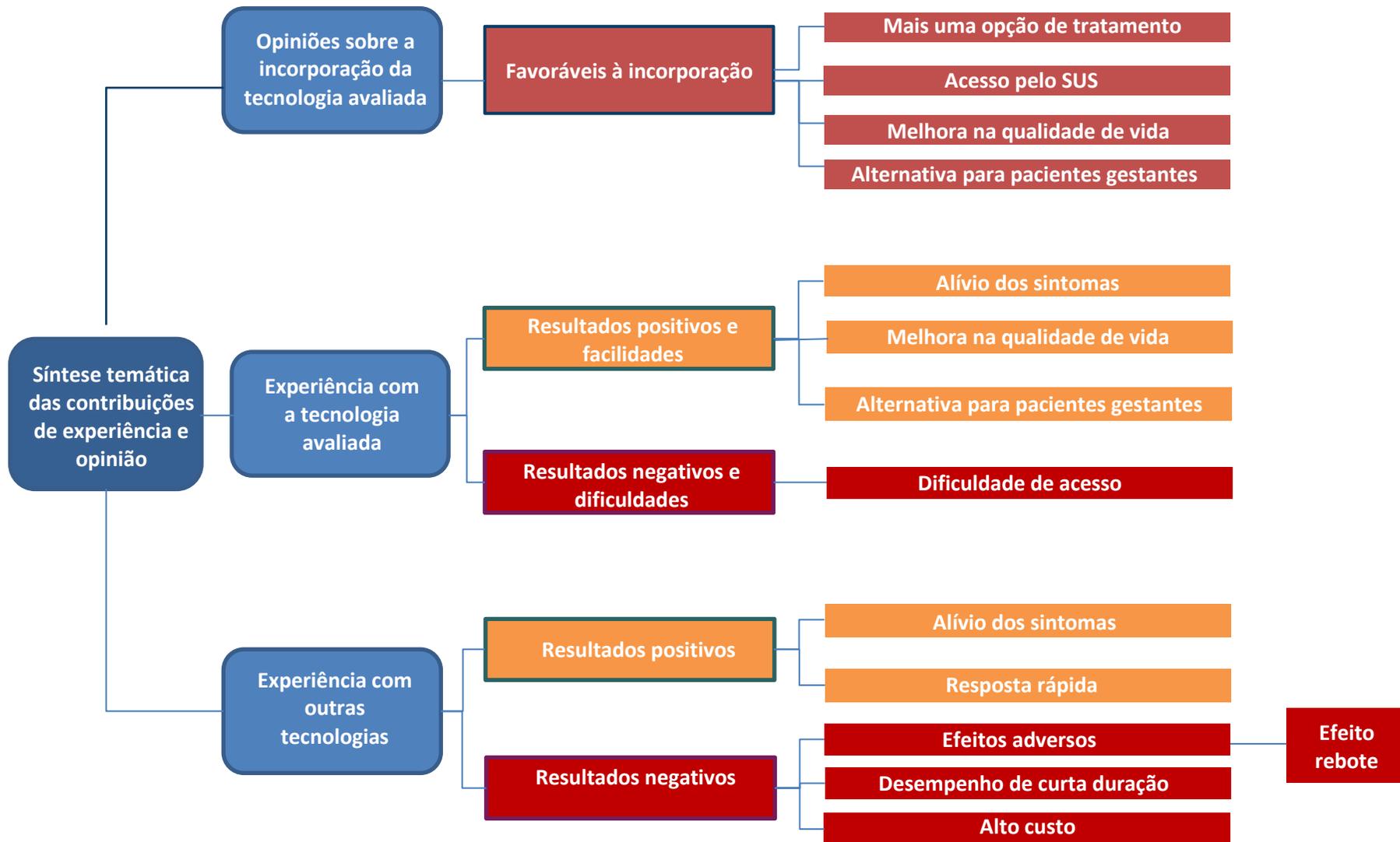
A experiência com outros medicamentos foi descrita a partir dos efeitos positivos e negativos, de acordo com as questões do formulário (Quadro 10). Em relação aos efeitos positivos, destacaram-se: 1) o alívio dos sintomas, como a redução das crises, lesões, manchas e coceiras, e 2) a resposta rápida após o uso dos medicamentos. Por sua vez, entre os efeitos negativos de outros medicamentos apareceram com maior frequência os efeitos adversos, como náusea, imunodepressão, diarreia, desconforto gastrointestinal e cansaço, com destaque para as menções ao efeito rebote, quando associado ao uso de metotrexato e corticoides de uso tópico. Em seguida, destacou-se como efeito negativo o desempenho de curta duração desses medicamentos, especialmente pelo curto prazo de diminuição ou desaparecimento das lesões, o que implica um retorno rápido dos sintomas. Além disso, em menor escala, foi mencionado o alto custo do tratamento como uma dificuldade. Com frequência semelhante, foi citada a ausência de efeitos negativos.

A síntese temática das contribuições de experiência ou opinião recebidas é apresentada na Figura 12.

Quadro 10. Trechos ilustrativos de contribuições acerca da experiência com outras tecnologias.

Dimensão temática: experiência com outros medicamentos para o tratamento de psoríase		Trechos ilustrativos das contribuições
Efeitos positivos	Alívio dos sintomas	<p>Clobetasol, Betametasona: <i>"Melhora da crise de psoríase, menos coceira"</i> Paciente</p> <p>Metotrexato: <i>"Eliminação das lesões"</i> Paciente</p> <p>Etanercepte, Adalimumabe e Ustequinumabe: <i>"Controle das crises relacionadas à doença"</i> Paciente</p> <p>Secuquinumabe: <i>"Estou acabando as doses de ataque e já tive uma melhora de em torno 80% nas lesões"</i></p>
	Resposta rápida	<p>Pomadas com corticoides: <i>"Resultado positivo rápido"</i> Interessado no tema</p>
Efeitos negativos	Efeitos adversos	<p>Infliximabe, Ustequinumabe, Adalimumabe, Etanercepte, Metotrexato, Acitretina: <i>"Aumento da probabilidade de doenças oportunistas devido à imunossupressão gerada pelas medicações (exceto a acitretina)"</i> Profissional de saúde</p> <p>Metotrexato: <i>"Muita náusea e queda de cabelos"</i> Paciente</p> <p>Pomadas com corticoides em geral: <i>"Efeito rebote é muito agressivo e só piora ao longo do tempo"</i> Interessado no tema</p>
	Melhora com curta duração	<p>Clobetasol, Betametasona, Coaltar: <i>"A curto prazo as lesões voltam aparecer"</i> Paciente</p> <p>Metotrexato, Pednisona, Betametasona e Clobetasol: <i>"A maioria são paliativos, se eu passar três dias sem usar, voltam as erupções na pele"</i> Paciente</p>
	Alto Custo	<p>Clobetasol e Betametasona: <i>"Tratamento muito caro e com curto efeito"</i> Paciente</p>

Fonte: Conitec, com base nas contribuições da CP nº 44/2022.



Fonte: Conitec, com base nas contribuições da CP nº 44/2022.

Figura 12. Síntese temática das contribuições de experiência ou opinião.

14.3 Avaliação global das contribuições

Todas as contribuições da Consulta Pública foram contrárias à recomendação preliminar da Conitec de não incorporação do certolizumabe pegol para o tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave no SUS.

Quanto às contribuições técnico-científicas relacionadas às evidências clínicas enviadas por profissionais da saúde, pela empresa demandante e por pessoa interessada no tema, não houve evidências ou argumentos que acrescentassem nem alterassem as informações descritas no Relatório. De forma geral, as considerações destacaram a recomendação do certolizumabe pegol para outras condições de saúde mediadas pelo TNF- α e a segurança no seu uso por gestantes, lactantes e mulheres com potencial para engravidar. No que se refere às evidências econômicas, o certolizumabe pegol foi apontado como uma opção de menor custo em relação às opções incorporadas e que isso traria potencialmente economia para o sistema de saúde. Entretanto, não foram apresentadas novas evidências ou estimativas que modificassem as conclusões apresentadas na análise crítica em relação aos dados de custo-efetividade e impacto orçamentário.

Entre as contribuições que discorreram sobre experiências e opiniões, os pacientes, profissionais de saúde, interessados no tema e familiares, amigos ou cuidadores de pacientes destacaram a relevância da incorporação do medicamento ao SUS, especialmente por se tratar de mais uma alternativa de tratamento, ampliar o acesso ao público-alvo e se caracterizar como uma opção terapêutica para pacientes gestantes. Sobre a experiência com o certolizumabe pegol, o alívio dos sintomas e a melhora da qualidade de vida emergiram como efeitos positivos, enquanto a dificuldade de acesso ao tratamento foi apontada como aspecto negativo.

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, o Plenário da Conitec considerou que não houve contribuições que modificassem as conclusões iniciais em relação às evidências clínicas e econômicas apresentadas. Desse modo, o Plenário manteve sua recomendação preliminar, desfavorável à incorporação do certolizumabe pegol para o tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave.

15. RECOMENDAÇÃO FINAL

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 10ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 17 de agosto de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação do certolizumabe pegol para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos com peso inferior a 90 kg que não responderam ao tratamento com adalimumabe. Considerou-se que não houve elementos que pudessem alterar a recomendação preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 763/2022.

PORTARIA SCTIE/MS Nº 114, DE 26 DE SETEMBRO DE 2022

Decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o certolizumabe pegol para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave de pacientes adultos de peso inferior a 90 kg que não responderam ao tratamento com adalimumabe.

Ref.: 25000.008800/2022-13, 0029387958. A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o certolizumabe pegol para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave de pacientes adultos de peso inferior a 90 kg que não responderam ao tratamento com adalimumabe.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

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

SANDRA DE CASTRO BARROS

17.REFERÊNCIAS

1. Hugh JM, Weinberg JM. Update on the pathophysiology of psoriasis. *Cutis*. 2018 Nov;102(5S):6-12.
2. Weigle N, McBane S. Psoriasis. *Am Fam Physician*. 2013 May 1;87(9):626-33.
3. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Feb;31(2):205-212.
4. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013 Feb;133(2):377-85.
5. Papadimitropoulos E, Romiti R, Haro JM, Brnabic A, Gómez-Martín D, Firmino Goncalves L, Burge R. Burden of Disease for Psoriasis in Argentina, Brazil, Colombia, and Mexico. *Value Health Reg Issues*. 2021 Dec;26:126-134.
6. Romiti R, Amone M, Menter A, Miot HA. Prevalence of psoriasis in Brazil - a geographical survey. *Int J Dermatol*. 2017 Aug;56(8):e167-e168.
7. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2(Suppl 2):ii18-23; discussion ii24-5.
8. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 23;20(6):1475.
9. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(19):1945-60
10. American Academy of Dermatology Work Group, Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Leonardi CL, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Ryan C, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jul;65(1):137-74.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Portaria Conjunta nº 18, de 14 de outubro de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2019/PortariaConjuntan18de14102021_PCDT_Psoríase.pdf>. Acesso em 29 de março de 2022.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório Conitec nº 625: Certolizumabe pegol para tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave [Internet]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210708_Relatorio_625_Certolizumabe_psoríase_P40.pdf>. Acesso em 18 de maio de 2022.
13. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C, Mazaud C, Phan C, Hughes C, Riddle D, Naldi L, Garcia-Doval I, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 9;1(1):CD011535.

14. Capogrosso Sansone A, Mantarro S, Tuccori M, Ruggiero E, Montagnani S, Convertino I, Marino A, Fornai M, Antonioli L, Corona T, Garibaldi D, Blandizzi C. Safety Profile of Certolizumab Pegol in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf.* 2015 Oct;38(10):869-88.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bulário eletrônico. Cimzia® [Internet]. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=123610087>>. Acesso em 29 de março de 2022.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Registro Anvisa: Cimzia (certolizumabe pegol) 2011 [Internet]. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351158968201057/?nomeProduto=cimzia>>. Acesso em 29 de março de 2022.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Registro Anvisa: Cimzia (certolizumabe pegol) 2017 [Internet]. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351201455201558/?nomeProduto=cimzia>>. Acesso em 29 de março de 2022.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 72 p. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf>. Acesso em 08 de abril de 2022.
19. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, Hughes C, Naldi L, Afach S, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Apr 19;4(4):CD011535.
20. Armstrong AW, Soliman AM, Betts KA, Wang Y, Gao Y, Puig L, Augustin M. Comparative Efficacy and Relative Ranking of Biologics and Oral Therapies for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021 Jun;11(3):885-905.
21. Shear NH, Betts KA, Soliman AM, Joshi A, Wang Y, Zhao J, Gisondi P, Sinvhal R, Armstrong AW. Comparative safety and benefit-risk profile of biologics and oral treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis: A network meta-analysis of clinical trial data. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Sep;85(3):572-581.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde [Internet]. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 134 p. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/AVE.pdf>. Acesso em 23 de abril de 2022.
23. Fahrback K, Sarri G, Phillippo DM, Neupane B, Martel SE, Kiri S, Reich K. Short-Term Efficacy of Biologic Therapies in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Literature Review and an Enhanced Multinomial Network Meta-Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021 Dec;11(6):1965-1998.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório Conitec nº 534: Risanquizumabe para tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave [Internet]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20200921_Relatorio_Risanquizumabe_psoríase_534.pdf>. Acesso em 23 de abril de 2022.
25. Instituto Nacional de Cardiologia. Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (2021). Custo-efetividade de medicamentos biológicos no tratamento da psoríase em placas moderada a grave [Internet]. Mendeley Data, V3. Disponível em: <<https://data.mendeley.com/datasets/wmtfvz9hcb/3>>. Acesso em 23 de abril de 2022.

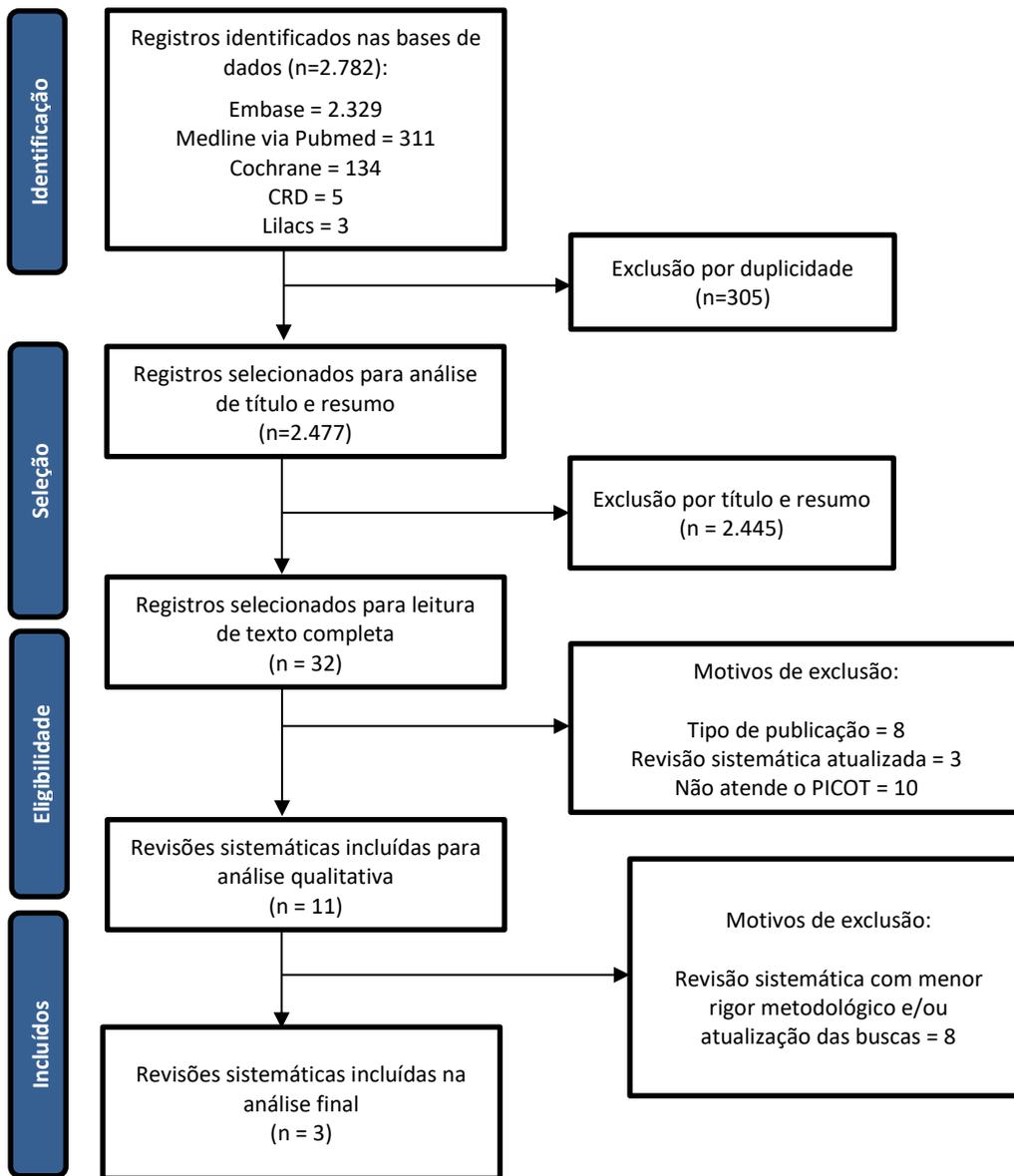
26. Zimmermann IR, Silva MT, Galvao TF, Pereira MG. Health-related quality of life and self-reported long-term conditions: a population-based survey. *Braz J Psychiatry*. 2017 Jan-Mar;39(1):62-68.
27. Davison NJ, Thompson AJ, Turner AJ, Longworth L, McElhone K, Griffiths CEM, Payne K; BADBIR Study Group. Generating EQ-5D-3L Utility Scores from the Dermatology Life Quality Index: A Mapping Study in Patients with Psoriasis. *Value Health*. 2018 Aug;21(8):1010-1018.
28. Haddad A, Gazitt T, Feldhamer I, Feld J, Cohen AD, Lavi I, Tatour F, Bergman I, Zisman D. Treatment persistence of biologics among patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2021 Jan 29;23(1):44.
29. Lima EC, Boza JC, Palominos PE, Xavier RM, Cestari TF. Survival of immunobiological drugs in psoriasis: preliminary data from a Tertiary Hospital experience in Southern Brazil. *An Bras Dermatol*. 2021 May-Jun;96(3):376-379.
30. Schmitt-Egenolf M, Freilich J, Stelmaszuk-Zadykowicz NM, Apol E, Hansen JB, Levin LÅ. Drug Persistence of Biologic Treatments in Psoriasis: A Swedish National Population Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Dec;11(6):2107-2121.
31. Certolizumab pegol for treating moderate to severe plaque psoriasis (TA574) [Internet]. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta574/resources/certolizumab-pegol-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-pdf-82607142805189>>. Acesso em 08 de abril de 2022.
32. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation - CERTOLIZUMAB PEGOL (CIMZIA — UCB CANADA INC.) [Internet]. Disponível em: <https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0587%20Cimzia%20%20CDEC%20Final%20Recommendation%20November%202022%2C%202019_for%20posting.pdf>. Acesso em 12 de abril de 2022.
33. Scottish Medicines Consortium (SMC) - Certolizumab pegol 200mg solution for injection in pre-filled syringe and pen (Cimzia®) [Internet]. Disponível em: <<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4326/certolizumab-pegol-cimzia-final-march-2019-amended-040419-for-website.pdf>>. Acesso em 12 de abril de 2022.
34. Public Summary Document - March 2019 PBAC Meeting [Internet]. Disponível em: <<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/files/certolizumab-pegol-psd-march-2019.docx>>. Acesso em 12 de abril de 2022.
35. Public Summary Document - November 2019 PBAC Meeting [Internet]. Disponível em: <<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/certolizumab-pegol-cpp-psd-november-2019.pdf>>. Acesso em 12 de abril de 2022.
36. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em abril de 2022. Disponível em: <<https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>>. Acesso em abril de 2022.
37. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/>>. Acesso em abril de 2022.
38. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/>>. Acesso em abril de 2022.
39. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines>>. Acesso em abril de 2022.
40. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Disponível em: <www.fda.gov>. Acesso em abril de 2022.
41. National Institute for Health and Care Excellence – NICE [Internet]. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta575/chapter/1-Recommendations>>. Acesso em abril de 2022.

42. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bulário eletrônico. Cosentyx® [Internet]. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/946836?nomeProduto=Cosentyx>>. Acesso em 15 de agosto de 2022.
43. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bulário eletrônico. Skyrizi® [Internet]. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/1284217?nomeProduto=skyrizi>>. Acesso em 15 de agosto de 2022.
44. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bulário eletrônico. Stelara® [Internet]. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/608261?nomeProduto=stelara>>. Acesso em 15 de agosto de 2022.
45. Zimmermann IR, de Oliveira EF, Vidal ÁT, Santos VCCS, Petramale CA. A qualidade das evidências e as recomendações sobre a incorporação de medicamentos no Sistema Único de Saúde: uma análise retrospectiva. Revista Eletrônica Gestão & Saúde. 2015;6(Supl. 4):3043-65.

17. APÊNDICES

APÊNDICE 1. Estratégias de buscas estruturadas pela equipe de pareceristas (atualizada em 02 de maio de 2022).

Base bibliográfica	Estratégia de busca	Nº de registros
MEDLINE – Pubmed	((Psoriasis[MeSH Terms]) OR ((Psoriasis) OR (Psoriasis) OR (Pustulosis of Palms and Soles) OR (Pustulosis Palmaris et Plantaris) OR (Palmoplantaris Pustulosis) OR (Pustular Psoriasis of Palms and Soles))) AND ((Certolizumab Pegol[MeSH Terms]) OR ((Certolizumab Pegol) OR (Cimzia) OR (CDP870) OR (CDP 870) OR (Certolizumab)))	311
EMBASE	('psoriasis'/exp OR 'psoriasiform dermatitis' OR 'psoriasiform dermatosis' OR 'psoriasiform lesion' OR 'psoriasiform rash' OR 'psoriasiform skin rash' OR 'psoriasis' OR 'psoriatic epidermis' OR 'psoriatic skin' OR 'skin rash, psoriasiform' OR 'willan lepra') AND ('certolizumab pegol'/exp OR 'cdp 870' OR 'cdp870' OR 'certolizumab pegol' OR 'cimzia' OR 'pegylated tumor necrosis factor alpha antibody fab fragment' OR 'pegylated tumour necrosis factor alpha antibody fab fragment' OR 'pha 738144' OR 'pha738144' OR 'simziya' OR 'xcimzane' OR 'certolizumab')	2.329
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees #2 (Psoriasis) OR (Psoriasis) OR (Pustulosis of Palms and Soles) OR (Pustulosis Palmaris et Plantaris) OR (Palmoplantaris Pustulosis) OR (Pustular Psoriasis of Palms and Soles) #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees #5 (Certolizumab Pegol) OR (Cimzia) OR (CDP870) OR (CDP 870) OR (Certolizumab) #6 #4 OR #5 #7 #3 AND #6 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials, Clinical Answers, Editorials, Special Collections	134
Lilacs	((Psoríase) OR (Psoriasis) OR (Psoríase Pustular de Palmas e Plantas dos Pés) OR (Pustulose Palmoplantar) OR (Pustulose de Palmas e Plantas dos Pés)) AND ((Certolizumab Pegol) OR (Certolizumabe Pegol) OR (Cimzia) OR (Certolizumab) OR (Certolizumabe))	3
CRD	((Psoriasis) OR (Psoriasis) OR (Pustulosis of Palms and Soles) OR (Pustulosis Palmaris et Plantaris) OR (Palmoplantaris Pustulosis) OR (Pustular Psoriasis of Palms and Soles)) AND ((Certolizumab pegol) OR (Certolizumab) OR (Cimzia) OR (CDP870) OR (CD P870))	5
Total		2.782

APÊNDICE 2. Fluxograma da seleção dos estudos conduzida pela equipe de pareceristas.


APÊNDICE 3. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas pela equipe de pareceristas, a partir da aplicação da AMSTAR-2.

Sbidian et al., 2021 is a High quality review

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO? Yes

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol? Yes

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review? Yes

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy? Yes

5. Did the review authors perform study selection in duplicate? Yes

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate? Yes

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions? Yes

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail? Yes

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?
RCT Yes

NRSI 0

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review? Yes

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?
RCT Yes

NRSI 0

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

Armstrong et al., 2021 is a Critially Low quality review

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO? Yes

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol? No

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review? Yes

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy? No

5. Did the review authors perform study selection in duplicate? No

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate? No

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions? No

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail? No

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?
 RCT No

NRSI 0

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review? No

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?
 RCT Yes

NRSI 0

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis? No

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review? No

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review? Yes

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review? No

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review? No

Shear et al., 2021 is a Critially Low quality review

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO? Yes

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol? No

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review? Yes

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy? No

5. Did the review authors perform study selection in duplicate? No

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate? No

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions? No

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail? No

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?
 RCT No

NRSI 0

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review? No

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?
 RCT No

NRSI 0

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis? No

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

APÊNDICE 4. Plano de doses para o primeiro e segundo anos de tratamento da psoríase em placas moderada a grave com uso do certolizumabe pegol, risanquizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe.

Certolizumabe pegol (200 mg)	Indução: 400 mg nas semanas 0, 2 e 4; manutenção: 200 mg ou 400 mg vez a cada duas semanas.																											
ano 1																												
semana	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	
dose	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ano 2																												
(200 mg)																												
semana	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52		
dose	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
ano 2																												
(400 mg)																												
semana	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52		
dose	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
Risanquizumabe (75 mg)	Indução: 150 mg nas semanas 0 e 4; manutenção: 150 mg a cada 12 semanas.																											
ano 1																												
semana	0	4	16	28	40	52																						
dose	2	2	2	2	2	2																						
ano 2																												
semana	12	24	36	48																								
dose	2	2	2	2																								
Secuquinumabe (150 mg)	Indução: 300 mg nas semanas 0 a 4; manutenção: 300 mg uma vez por mês.																											
ano 1																												
semana	0	1	2	3	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52											
dose	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2											
ano 2																												
semana	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52															
dose	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2															
Ustequinumabe (45 mg)	Indução: 45 mg nas semanas 0 e 4; manutenção: 45 mg ou 90 mg a cada 12 semanas.																											
ano 1																												
(45 mg)																												
semana	0	4	16	28	40	52																						
dose	1	1	1	1	1	1																						
ano 2																												
semana	12	24	36	48																								
dose	1	1	1	1																								
ano 1																												
(90 mg)																												
semana	0	4	16	28	40	52																						
dose	2	2	2	2	2	2																						
ano 2																												
semana	12	24	36	48																								
dose	2	2	2	2																								

18. ANEXOS

ANEXO 1. Estratégias de busca elaboradas pelo demandante.

PUBMED

- **BUSCA SIMPLES**

("Psoriasis"[Mesh] OR "Psoríases" OR "Pustulosis Palmaris et Plantaris" OR "Palmoplantaris Pustulosis" OR "Pustular Psoriasis of Palms and Soles" OR "Psoriasis") AND ("Certolizumab Pegol"[Mesh] OR "Cimzia" OR "CDP870" OR "CDP 870" OR "Certolizumab Pegol")

Resultados: 221 títulos.

LILACS

- **BUSCA SIMPLES**

(Psoriasis OR "Palmoplantaris Pustulosis" OR Psoríases OR "Pustular Psoriasis of Palms and Soles" OR "Pustulosis of Palms and Soles" OR "Pustulosis Palmaris et Plantaris" OR Psoríase) AND ("Certolizumab Pegol" OR Cimzia)

Resultados: 2 títulos.

CRD

- **BUSCA SIMPLES**

(psoriasis) AND (Certolizumab pegol OR Cimzia)

Resultados: 3 títulos.

COCHRANE

- **BUSCA SIMPLES**

#1 MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees

#2 Psoríases OR "Pustulosis of Palms and Soles" OR "Palmoplantaris Pustulosis" OR "Pustular Psoriasis of Palms and Soles" OR "Pustulosis Palmaris et Plantaris"

#3 #1 OR #2

#4 MeSH descriptor: [Certolizumab pegol] explode all trees

#5 CDP870 OR "CDP 870" OR Cimzia

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

Resultados: 0 títulos (revisão completa).

EMBASE

- **BUSCA SIMPLES**

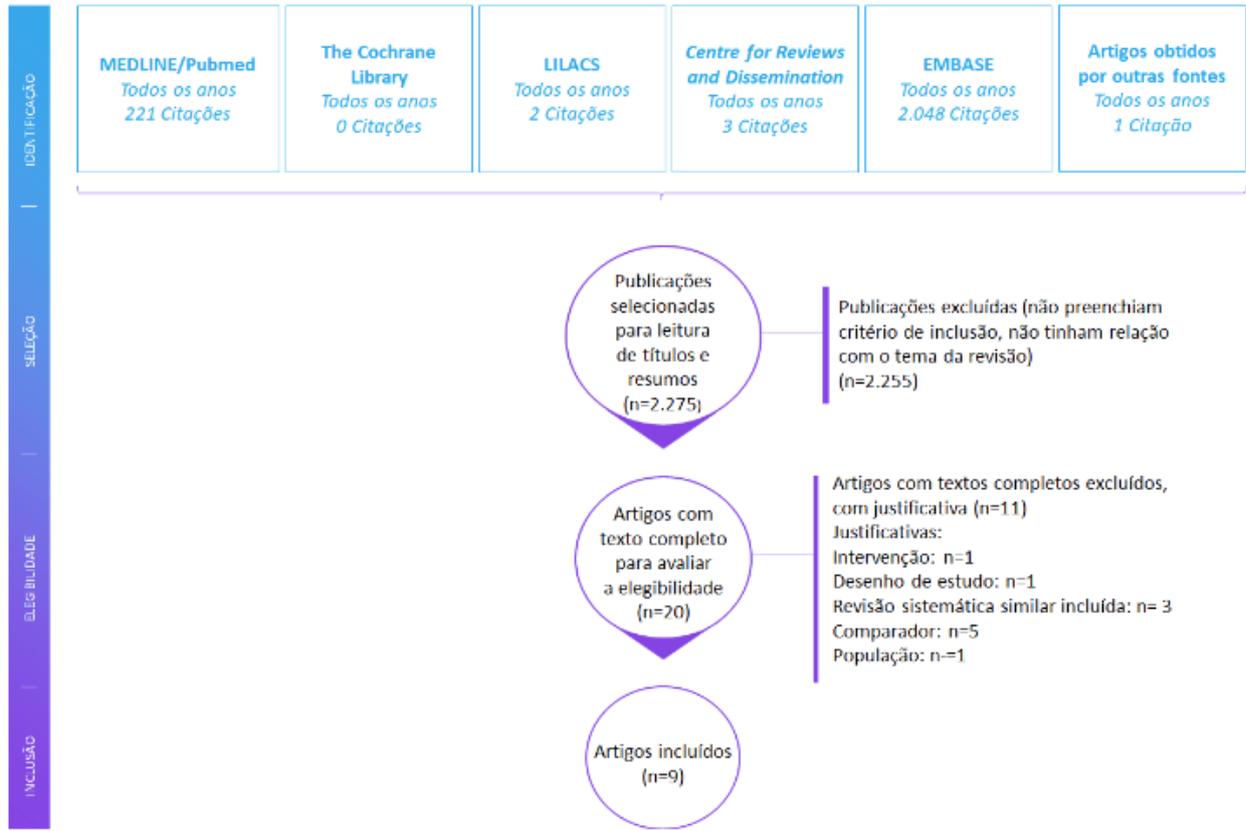
#1 ('psoriasis'/exp OR 'psoriasiform dermatitis' OR 'psoriasiform dermatosis' OR 'psoriasiform lesion' OR 'psoriasiform rash' OR 'psoriasiform skin rash' OR 'psoriasis' OR 'psoriatic epidermis' OR 'psoriatic skin' OR 'skin rash, psoriasiform' OR 'willan lepra') AND ('certolizumab pegol'/exp OR 'cdp 870' OR 'cdp870' OR 'certolizumab pegol' OR 'cimzia' OR 'pegylated tumor necrosis factor alpha antibody fab fragment' OR 'pegylated tumour necrosis factor alpha antibody fab fragment' OR 'pha 738144' OR 'pha738144')

Resultados: 2.048 títulos.

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

Fonte: Dossiê do demandante (UCB, 2021).

ANEXO 2. Fluxograma da seleção dos estudos reproduzido a partir do dossiê do demandante.



Fonte: Dossiê do demandante (UCB, 2021).

ANEXO 3. Estimativas adotadas pelo demandante no cálculo da população elegível.

Parâmetros	Valor	População afetada	Referência
População brasileira (18+)	156.921.269	156.921.269	IBGE, 2018
Taxa de cobertura de planos de saúde	25%	117.690.952	ANS Tabnet, 09/2021
População com psoríase	1,3%	1.529.982	Romiti, 2017
Psoríase moderada a grave	20,0%	305.996	Sbidian, 2020
Falha a fototerapia	27,0%	82.619	Consenso Brasileiro de Psoríase, 2012
Falha a agentes sistêmicos tradicionais	24,8%	20.490	Consenso Brasileiro de Psoríase, 2012
Falha a adalimumabe	27,0%	5.532	Lin, 2018
População elegível (2021)	5.532	5.532	Calculado

Fonte: Dossiê do demandante (UCB, 2021).

ANEXO 4. Status de recomendação do certolizumabe pegol por agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).

País	Status de incorporação	Indicação
Austrália	Não incorporado	Pacientes adultos com psoríase em placas
Canadá	Incorporado	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave candidatos a terapia sistêmica
Reino Unido	Incorporado	Pacientes adultos com psoríase em placas grave não respondedores de terapia sistêmica

Fonte: Dossiê do demandante (UCB, 2021).

