



**Câmara Técnica de  
Medicina Baseada em Evidências**

Avaliação de Tecnologias em Saúde

*Assunto: Cimzia®:  
Certolizumabe pegol na Artrite Reumatóide*

*Canoas, fevereiro de 2012.*

## **Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências – Unimed Federação RS**

### **Avaliação de Tecnologias em Saúde**

**Título:** Cimzia®: Certolizumabe pegol na Artrite

Reumatóide

**Revisores e Consultores:** Dr. Fernando H. Wolff, Dr. Luis E. Rohde, Dra. Carisi A. Polanczyk, Dra. Michelle Lavinsky, Dr. Jonathas Stiff, Dra. Mariana V. Furtado, Dr. Alexandre M. Pagnoncelli; Rafael M. S. Chakr

**Data da Revisão:** Fev-2012

#### **Síntese da Avaliação**

**Objetivo:** Avaliar a segurança e eficácia do Certolizumabe pegol no tratamento da artrite reumatóide.

**Introdução:** A artrite reumatóide é uma doença autoimune sistêmica caracterizada predominantemente por poliartrite erosiva periférica, envolvendo grandes e pequenas articulações de forma simétrica. O diagnóstico e tratamento precoces com drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARDs) são importantes para atingir o controle da doença, impedindo sua evolução e prevenindo danos incapacitantes. O Certolizumabe pegol (CZP) (Cimzia®) é uma medicação biológica anti-fator de necrose tumoral apresentado na forma peguilada.

#### **Sumário das evidências**

##### **Benefícios**

- Melhora nos escores do American College of Rheumatology (ACR20 e ACR50), no Health Assessment Questionnaire (HAQ), e no 28 Joint Disease Activity Score (DAS-28) em relação ao controle (placebo e/ou metotrexato), tanto em monoterapia como em associação com o metotrexato, em seguimentos de até 52 semanas, observando-se superioridade do Certolizumabe pegol desde a primeira semana de tratamento.

- Comparações indiretas sugerem eficácia pelo menos equivalente a alcançada com outros agentes anticitocinas.

##### **Riscos**

- Aumento do risco de infecções graves e reativação de tuberculose, incluindo casos fatais;
- Possível aumento de mortalidade atribuída ao Certolizumabe pegol que não alcançou significância estatística, possivelmente, devido a falta de poder estatístico dos estudos mesmo quando combinados em metanálise;
- Menor experiência no uso e menor tempo de seguimento comparativamente a outros agentes anticitocinas;
- Desenvolvimento de anticorpos anti-certolizumabe ainda com significado clínico incerto.

#### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Parecer favorável

Este parecer está embasado em ensaios clínicos randomizados e metanálises que demonstram eficácia do Certolizumabe pegol em monoterapia ou associado ao metotrexato equivalente ou superior ao placebo ou ao metotrexato no tratamento da artrite reumatóide em pacientes não respondedores a pelo menos um DMARD.

Observação dos revisores:

- 1- O Certolizumabe pegol não foi testado como tratamento de resgate em pacientes sem resposta a outros agentes anticitocinas, devendo ser evitado nestas situações;
- 2- O Certolizumabe pegol não foi testado em pacientes sem uso prévio de DMARDs, devendo ser evitado nestas situações. Por questões de segurança e de custo-efetividade, seu uso é recomendado somente na falha a pelo menos seis meses de dose adequada de um DMARD não biológico, preferencialmente metotrexato.
- 3- O Certolizumabe pegol não foi testado diretamente em relação a outros agentes anticitocinas, não sendo possível afirmar, portanto, de maneira definitiva sua superioridade ou inferioridade em relação a esses agentes.

## **AVALIAÇÃO DA CÂMARA TÉCNICA DE MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS IDENTIFICAÇÃO**

**Material:** Cimzia®: Certolizumabe pegol

**Fabricante:** VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO. KG. - ALEMANHA

**Distribuidor:** AstraZeneca do Brasil LTDA

**Número do Registro na ANVISA:** 1161802390017 e 1161802390025

**Solicitante da avaliação:** UNIMED Mercosul

**Data da solicitação inicial:** 06/12/2011

### **Composição da Câmara Técnica responsável pela Avaliação**

#### **Revisores**

Dr. Fernando H. Wolff, Dra. Michelle Lavinsky, Dr. Jonathas Stiff e Dra. Mariana V. Furtado.

**Consultores metodológicos:** Dr. Luis Eduardo Rohde e Dra. Carisi A. Polanckzyk

**Consultores em reumatologia:** Dr. Rafael M. S. Chakr

**Coordenador da Câmara Técnica:** Dr. Alexandre M. Pagnoncelli

## **DESCRIÇÃO DO PRODUTO e INDICAÇÃO DE USO**

### **1. Descrição do Produto**

O Certolizumabe pegol (Cimzia®) é uma medicação biológica anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF) apresentado na forma peguilada, o que aumenta a meia-vida do fármaco para, em média, 14 dias. A ausência do fragmento cristalizável (Fc) na molécula evita, potencialmente, os efeitos adversos associados a este fragmento, como a toxicidade associada à ativação do sistema complemento ou mediada por anticorpos.

### **2. Indicação de Uso**

A artrite reumatóide é uma doença autoimune sistêmica caracterizada predominantemente por poliartrite erosiva periférica, envolvendo grandes e pequenas articulações de forma simétrica. Tipicamente leva à deformidade através da inflamação de tendões e ligamentos e da destruição de articulações através de erosão das cartilagens e ossos. Com evolução clínica variável, a artrite reumatóide pode progredir rapidamente nos casos sem tratamento adequado. A doença persistentemente ativa leva a incapacidade física, comorbidades e diminuição da sobrevida.

O diagnóstico e tratamento precoces com drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARDs) são importantes para atingir o controle da doença, impedindo sua evolução e prevenindo danos incapacitantes.

Os principais desfechos utilizados em pesquisa clínica de artrite reumatóide são o ACR20, ACR50, ACR70, DAS28 e HAQ. O ACR (*American College of Rheumatology*) é um índice calculado a partir da melhora de 20, 50 ou 70% em parâmetros clínicos e laboratoriais, tais como número de articulações dolorosas, número de articulações edemaciadas, escalas visuais analógicas de dor, de incapacidade e de estado global de saúde, além de velocidade de hemossedimentação ou proteína C reativa. O DAS28 (*Disease Activity Score-28*

*Joints*, de 0,49 a 9,07) é um índice de atividade de doença calculado a partir do número de articulações edemaciadas, número de articulações dolorosas, escalas visuais analógicas de estado global de saúde e velocidade de hemossedimentação. Através do DAS28 é possível identificar o nível de atividade de um indivíduo: remissão, atividade baixa, moderada ou alta. O HAQ (*Health Assessment Questionnaire*, de 0 a 3) é um instrumento de medida de capacidade funcional a partir de questionários autoaplicáveis. Em geral, o benefício do tratamento com anti-TNF já é identificado nas primeiras 12 semanas de uso.

O Cimzia®, conforme informação do distribuidor, é indicado para redução dos sinais e sintomas e inibição da progressão de danos articulares estruturais em adultos com artrite reumatóide ativa de moderada a grave, quando da resposta inadequada à terapia com DMARDs não biológicos. A medicação pode ser usada em monoterapia ou em associação com outros DMARD não biológicos.

A recomendação de posologia sugerida para o Cimzia® é de 400mg por via subcutânea nas semanas 0, 2 e 4, seguidos por 200mg a cada duas semanas, podendo ser considerado, posteriormente, o tratamento de manutenção com 400mg a cada quatro semanas.

### 3.SÍNTESE DA REVISÃO DA LITERATURA

- [ ] Estudos em animais
- [x] Diretrizes nacionais e internacionais
- [x] Estudos clínicos em humanos:
  - [ ] estudos não randomizados
  - [ ] estudos clínicos de bioequivalência
  - [x] ensaios clínicos randomizados com desfechos substitutos
  - [ ] ensaios clínicos randomizados com desfechos primordiais
  - [x] revisões sistemáticas e metanálises: 5

#### Descrição dos estudos:

##### Metanálises

**Ruiz Garcia V, Jobanputra P, Burls A, Cabello JB, Gálvez Muñoz JG, et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16;(2):CD007649.**

Revisão sistemática com metanálise delineada para avaliar a efetividade de segurança do certolizumab pegol (CZP) em pacientes com artrite reumatóide sem resposta adequada a agentes antirreumáticos modificadores de doença não biológicos. Foram localizados cinco ECR para inclusão na metanálise, totalizando 2394 pacientes. O tempo máximo de acompanhamento nos estudos foi de 52 semanas. O grupo controle incluiu metotrexato (MTX) em três ECR e apenas placebo nos outros dois. O CZP foi utilizado tanto isoladamente como em associação com metotrexato. No seguimento de 24 semanas, uma melhora de 50% no escore do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) foi mais provável entre os usuários do certolizumab do que nos controles (placebo ou placebo+metotrexato) com RR 6.01 (95%CI 3.84-9.40) e NNT 4 (IC95% 3-5). No seguimento de 52 semanas resultado semelhante foi observado (RR 5.27; 95% CI 3.19-8.71). Avaliação de efetividade por outros escores como o Health Assessment Questionnaire (HAQ) e o 28 Joint

Disease Activity Score (DAS-28) também mostraram benefício do certolizumab associado ou não ao metotrexato em relação ao controle. Eventos adversos sérios, especialmente infecções e hipertensão, foram mais frequentes no grupo intervenção (OR 2.02, 95% CI 1.24-3.30). Foram observados 10 mortes entre pacientes no grupo intervenção e duas no grupo controle, entretanto esta diferença não alcançou diferença estatisticamente significativa. Os autores do estudo descrevem que no seguimento aberto dos ECR outras 23 mortes foram descritas entre pacientes tratados com CZP, não se podendo, portanto, afastar que uma maior mortalidade não tenha sido detectada nesta metanálise por falta de poder estatístico.

**Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16;(2):CD008794.**

Revisão sistemática com metanálise delineada para estimar e comparar a incidência de efeitos adversos importantes (reativação de tuberculose, infecções graves, linfoma e insuficiência cardíaca congestiva) entre usuários de diferentes bloqueadores do fator de necrose tumoral (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab), antagonistas da interleucina-1 (anakinra), antagonistas da interleucina-6 (tocilizumab), anti-CD28 (abatacept) e anti-células-B (rituximab) portadores de qualquer doença, exceto HIV/AIDS. Foram incluídos 163 ECR e 46 estudos de extensão pós-ECR, totalizando 50.010 participantes em ECRs e 11954 em estudos de seguimento. Como grupo, os usuários de medicações biológicas apresentaram maior risco de eventos adversos (OR 1.19, 95% CI 1.09-1.30; NNT 30, 95% CI 21-60) e abandonos por eventos adversos (OR 1.32, 95% CI 1.06-1.64; NNT 37, 95% CI 19-190) e aumento no risco de reativação de tuberculose (OR 4.68, 95% CI 1.18-18.60; NNT 681, 95% CI 143-14706) em relação ao controle. A incidência de eventos adversos não foi estatisticamente diferente para infecções graves, linfoma ou insuficiência cardíaca congestiva.

Análises separadas por medicação e comparação indireta entre os imunobiológicos mostraram maior risco de infecções sérias nos usuários do certolizumabe (CZP) em relação ao controle (OR 3.51, 95% CI 1.59-7.79; NNT 17, 95% CI 7-68). Já o infliximabe esteve associado à maior risco de abandono do tratamento devido a eventos adversos comparativamente ao controle (OR 2.04, 95% CI 1.43-2.91; NNT 12, 95% CI 8-28). O abatacepte e o anakinra apresentaram a menor incidência de eventos adversos sérios comparativamente aos outros imunobiológicos. Apesar dos valores pequenos, o CZP esteve associado a um maior risco de infecções sérias quando comparado ao etanercepte, adalimumabe, abatacepte, anakinra, golimumabe, infliximabe e rituximabe.

**Observação dos revisores:** *a comparação indireta entre as diferentes drogas limita a capacidade de concluir de forma definitiva sobre a superioridade ou não de uma droga imunobiológica sobre outra, seja em eficácia, como, no caso desta metanálise, quanto a eventos adversos. Entretanto, a incidência aumentada de eventos graves, especialmente, infecções sérias e reativação de tuberculose, alerta para a necessidade de vigilância em longo prazo, e estudos com avaliação de desfechos primordiais (qualidade de vida em médio-longo prazo e mortalidade).*

**Launois R, Avouac B, Berenbaum F, Blin O, Bru I, et al. Comparison of certolizumab pegol with other anticytokine agents for treatment of rheumatoid arthritis: a multiple-treatment Bayesian metaanalysis. J Rheumatol. 2011 May;38(5):835-45.**

Revisão sistemática para avaliar através de análise Bayesiana a não inferioridade do CZP em relação a outros agentes anticitocinas. Foram selecionados 19 ECR onde pelo menos um agente anticitocina (infliximabe, etanercepte, adalimumabe, golimumabe, tocilizumab, anakinra ou CZP) fossem comparados com placebo no tratamento da artrite reumatóide. Através de comparação indireta (Bayesiana) os autores descrevem superioridade do CZP no desfecho ACR20% em relação ao infliximabe, adalimumabe e anakira, e equivalente ou superior ao etanercepte, golimumab ou tocilizumabe. Considerando o desfecho ACR50% a eficácia do CZP foi equivalente ou superior a todos outros agentes.

Observação dos revisores: é importante destacar que em nenhum estudo houve comparação direta entre dois agentes anticitocina, ou seja, a partir da comparação de “A” com “B”, e de “A” com “C”, os autores desenvolvem a comparação de “B” com “C”. Entretanto, esse tipo de comparação indireta entre agentes tem um potencial maior para vieses, seus resultados têm um nível de evidência inferior e devem ser interpretados com cautela.

**Mandema, J. W., Salinger, D. H., Baumgartner, S. W., Gibbs, M. A. A dose-response meta-analysis for quantifying relative efficacy of biologics in rheumatoid arthritis. Clin Pharmacol Ther. 2011 Dec;90(6):828-35.**

Metanálise de efeito dose-resposta para quantificar a eficácia relativa dos DMARDs biológicos no tratamento da artrite reumatóide. Os dados de percentual de pacientes atingindo ACR20, 50 e 70 foram extraídos de 50 ECR, representando 21.500 participantes, cinco mecanismos de ação e nove DMARDs biológicos. A análise mostrou que todos os anti-TNF apresentam a mesma relação dose-resposta para os ACR20, 50 e 70. Na dose inicial sugerida, golimumabe foi o menos eficaz, seguido por infliximabe, adalimumabe, etanercepte e certolizumabe. Os anti-TNF apresentaram melhor relação dose-resposta do que outros biológicos.

Comentário: por se tratar de comparações indiretas, conclusões definitivas não podem ser tiradas deste estudo.

**Turkstra E, Ng SK, Scuffham PA. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. Curr Med Res Opin. 2011 Oct;27(10):1885-97.**

Metanálise para comparar a eficácia em curto prazo de nove DMARDs biológicos (abatacepte, adalimumabe, anakinra, certolizumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe e tocilizumabe) em pacientes com artrite reumatóide estabelecida. Foram realizadas comparações indiretas (comparação de tratamento mista). Para o ACR20, todas as drogas, exceto anakinra e golimumabe, demonstraram vantagens estatisticamente significativas comparadas ao placebo. Na comparação entre drogas, houve vantagem estatística do certolizumabe para os ACR20, 50 e 70 sobre a maioria dos outros biológicos.

Comentário: além de haver sido feita comparação indireta entre os tratamentos, a vantagem descrita foi estatística, o que não necessariamente representa um benefício clínico.

**Ensaio Clínico Randomizado** (serão descritos os ECR a partir de Fase III e com seguimento de pelo menos 24 semanas)

**Keystone E, Heijde D, Mason D Jr, Landewé R, Vollenhoven RV, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Arthritis Rheum. 2008 Nov;58(11):3319-29. (RAPID 1)**

**Strand V, Mease P, Burmester GR, Nikaï E, Coteur G, et al. Rapid and sustained improvements in health-related quality of life, fatigue, and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: results from the RAPID 1 randomized controlled trial. Arthritis Res Ther. 2009;11(6):R170.**

**Keystone EC, Curtis JR, Fleischmann RM, Furst DE, Khanna D, et al. Rapid improvement in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis following certolizumab pegol treatment predicts better longterm outcomes: post-hoc analysis of a randomized controlled trial. J Rheumatol. 2011 Jun;38(6):990-6.**

A partir do mesmo ECR foram publicados os três artigos citados acima. Os resultados serão apresentados em conjunto a seguir.

Neste ECR 982 portadores de artrite reumatóide em atividade foram randomizados para tratamento com CZP 400mg nas semanas 0, 2 e 4, seguido por 200 ou 400mg a cada duas semanas em associação com metotrexato ou placebo e metotrexato. Apenas 65%, 70% e 22% dos pacientes randomizados completaram 52 semanas de seguimento. Pacientes em tratados com CZP+MTX apresentaram melhora significativa no escore de qualidade de vida HRQoL em relação ao placebo no seguimento de 12 semanas ( $p<0,001$ ) e melhora nos oito domínios do SF-36, que manteve-se até a semana 52. Foi observado benéfico nos pacientes dos grupos com CZP também na redução da fadiga, atividade da doença, dor, melhora da capacidade física a partir da primeira semana de tratamento. No componente MCS (Mental Component Summary) do SF-36 a melhora na semana 12 foi de 5,6, 5,5 e 2,0 pontos para os grupos CZP 200+MTX, CZP400+MTX e placebo+MTX, respectivamente ( $p<0,001$ ). Entre os pacientes que completaram 52 semanas de seguimento a melhora no MCS foi de 6,4, 6,4 e 2,1 para os grupos CZP 200+MTX, CZP400+MTX e placebo+MTX, respectivamente ( $p<0,001$ ). A ACR20% foi alcançada em 58,8%, 60,8% e 13,6% dos indivíduos tratados com CZP200+MTX, CZP400+MTX e placebo, respectivamente. As diferenças observadas foram estatisticamente diferentes desde a semana 1 até a semana 52 ( $p<0,001$ ). A evolução do dano radiológico foi inferior entre os pacientes tratados com CZP200, CZP400 ou placebo (0,4 vs 0,2 vs 2,8 unidades Sharp;  $p<0,001$ ). Eventos adversos

graves foram descritos em 14,8, 15,2 e 12/100 pacientes-ano dos pacientes nos grupos CZP 200+MTX, CZP400+MTX e placebo+MTX, respectivamente. Hipertensão arterial, nasofaringites, infecção respiratória alta e infecções sérias foram mais frequentes nos grupos intervenção do que no grupo placebo. Cinco casos de reativação de tuberculose foram descritos entre os pacientes dos grupos CZP. Anticorpos anti-CZP foram observados em 6,4% dos pacientes ao final de 52 semanas de seguimento.

Em análise post-hoc foi testada a associação entre resposta rápida ao tratamento e desfechos em 52 semanas. Pacientes com resposta na semana 12 de tratamento apresentaram melhores desfechos clínicos e radiológicos também na semana 52 comparativamente a pacientes sem resposta na semana 12. Dentre pacientes com resposta na semana 12, aqueles com resposta (ACR20%) na semana 6 tiveram maior probabilidade de alcançar remissão e de ter melhora nos escores funcionais na semana 52 do que aqueles que só responderam na semana 12.

*Observação dos revisores: o motivo de apenas 572 dos 982 indivíduos randomizados terem completado as 52 semanas de seguimento pode ser atribuída, principalmente, a pacientes que não alcançaram melhora de 20% no escore do Colégio Americano de Reumatologia (ACR20%) até a semana 12 e 14, já que, nestes casos, estava prevista a interrupção do tratamento pelo protocolo. Por este critério de interrupção 62,8% dos pacientes do grupo placebo, 21,1% dos pacientes do grupo CZP200 e 17,4% do grupo CZP400 tiveram o tratamento interrompido na semana 16. O fato de mais pacientes nos grupos com CZP terem completado o estudo comparativamente ao grupo placebo, é, portanto, resultado de mais pacientes nestes grupos terem alcançado ACR20% na semana 12 e 14.*

**Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68(6):805-11.**

Foram incluídos 220 pacientes randomizados para tratamento com CZP 400mg em monoterapia ou placebo a cada 4 semanas para avaliação de ACR20% como desfecho principal após 24 semanas em pacientes sem resposta satisfatória a pelo menos um DMARD. Desde a primeira semana de tratamento observou-se superioridade do CZP sobre o placebo no desfecho principal, e, após 24 semanas, 45,5% dos pacientes que receberam CZP e 9,3% dos pacientes do grupo placebo alcançaram ACR20% ( $p < 0,001$ ). Outros desfechos, incluindo ACR50% e DAS28, também indicaram superioridade do CZP sobre o placebo. Eventos adversos sérios foram relatados em 8 casos (7,2%) no grupo CZP vs 3 casos (2,8%) no grupo placebo. Infecções graves foram descritas em 2 pacientes (1,8%) tratados com CZP e em nenhum caso entre usuários do placebo. Necessidade de descontinuação do tratamento por eventos adversos também foi maior entre usuários de CZP (4,5 vs 1,8%). Não ocorreram eventos adversos fatais neste estudo.

**Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis:**



**the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68(6):797-804.**

Neste ECR 619 pacientes com artrite reumatóide em uso de metotrexato há pelo menos seis meses e sem resposta satisfatória foram randomizados para CZP 400mg nas semanas 0, 2 e 4, seguido por 200 (n=248) ou 400mg (n=246) a cada duas semanas em associação com metotrexato ou placebo e metotrexato (n=125) a cada duas semanas por 24 semanas. Mais pacientes alcançaram ACR20% quando em uso de CZP200+MTX (57,3%) ou CZP400+MTX (57,6%), do que quando em uso de placebo+MTX (8,7%) (p<0,001). A inibição da progressão radiológica também foi favorável nos grupos usuários de CZP em relação ao placebo (p<0,001). Em relação a capacidade física, avaliada pelo escore Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) mostrou, em 24 semanas, melhora de -0,50 para os pacientes dos grupos com CZP comparativamente a -0,14 entre pacientes do grupo placebo (p<0,001). Entre os eventos adversos entre pacientes usuários de CZP foram detectados cinco casos de reativação de tuberculose, 14 infecções sérias e 2 mortes entre os usuários de CZP, comparativamente, a nenhum caso destas ocorrências entre os pacientes do grupo placebo.

#### **Diretrizes Internacionais**

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Certolizumab pegol for the treatment of rheumatoid arthritis. . Publicado em Fev,2010. Acessado em Jan,2012.**

Segundo esta diretriz inglesa o CZP está indicado para o tratamento da artrite reumatóide em pacientes que não responderam a metotrexato e a outro DMARD após pelo menos seis meses de tratamento, e que apresentam doença grave em atividade diagnosticada por reumatologista em duas ocasiões distintas. Sempre que possível é sugerido o uso associado com CZP com o metotrexato. O tratamento deve ser monitorado e interrompido caso não ocorra melhora clínica significativa após seis meses. Se mantido o tratamento, a monitorização da resposta e efeitos adversos deve ser semestral. Em pacientes que tiveram que interromper o uso de outro agente anticitocina nos primeiros seis meses de uso por efeitos adversos, o CZP pode ser oferecido.

**Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review – Certolizumab (Cimzia). Publicado em Maio-2010. Acessado em Jan-2012. [www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Cimzia\\_May-28-2010.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Cimzia_May-28-2010.pdf)**

A agência canadense decidiu pela não incorporação do CZP devido a qualidade limitada das evidências provenientes dos ensaios clínicos randomizados e ao fato de haver opções terapêuticas disponíveis. Como principais limitantes da qualidade metodológica dos ensaios clínicos envolvendo o CZP os revisores da CADTH citam: 1) o número elevado de abandonos no grupo placebo comparativamente ao grupo placebo de outros ensaios clínicos para artrite reumatóide com agentes biológicos; 2) a dose de metotrexato nos estudos RAPID1 e 2 foi baixa em relação as recomendações atuais, não tendo sido realizados ajustes de dose. A baixa dose de metotrexato pode ter contribuído para a alta taxa de abandonos no grupo controle

por falta de resposta ao tratamento, favorecendo o grupo intervenção (CZP), já que o grupo placebo nestes estudos teve taxa de resposta inferior ao esperado.

3) Apesar de o CZP diferir de outros agentes anti-TNF pela ausência da partícula Fc, não há evidência de que esta característica da molécula esteja associada a benefício clínico.

## CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS

Estudos custo-efetividade

Estudos de impacto orçamentário

O preço de fábrica para a caixa com 2 seringas de 200mg apresentado pelo fornecedor é de R\$1.635,82 a R\$1.800,13, dependendo da alíquota de ICMS. Sendo assim, o custo da monoterapia é de aproximadamente R\$ 10.400,00 nos primeiros 28 dias (2 ampolas nas semanas 0, 2 e 4), seguido por R\$3.400,00 nos meses seguintes e no período de manutenção (2 ampolas por mês).

## SUMÁRIO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

### BENEFÍCIOS

- Melhora nos escores do American College of Rheumatology (ACR20 e ACR50), no Health Assessment Questionnaire (HAQ), e no 28 Joint Disease Activity Score (DAS-28) em relação ao controle (placebo e/ou metotrexato), tanto em monoterapia como em associação com o metotrexato, em seguimentos de até 52 semanas, observando-se superioridade do Certolizumabe pegol desde a primeira semana de tratamento.
- Comparações indiretas sugerem eficácia pelo menos equivalente a alcançada com outros agentes anticitocinas.

### RISCOS

- Aumento do risco de infecções graves e reativação de tuberculose, incluindo casos fatais;
- Possível aumento de mortalidade atribuída ao Certolizumabe pegol que não alcançou significância estatística, possivelmente, devido a falta de poder estatístico dos estudos mesmo quando combinados em metanálise;
- Menor experiência no uso e menor tempo de seguimento comparativamente a outros agentes anticitocinas;
- Desenvolvimento de anticorpos anti-certolizumabe ainda com significado clínico incerto.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Parecer favorável
- Parecer favorável com período probatório de 3 meses
- Parecer não favorável
- Parecer inconclusivo – pendência de dados para análise

Este parecer está embasado em ensaios clínicos randomizados e metanálises que demonstram eficácia do Certolizumabe pegol em monoterapia ou associado ao metotrexato equivalente ou superior ao placebo ou ao metotrexato no tratamento da artrite reumatóide em pacientes não respondedores a pelo menos um DMARD.

Observações dos revisores:

- 1- O Certolizumabe pegol não foi testado como tratamento de resgate em pacientes sem resposta a outros agentes anticitocinas, devendo ser evitado nestas situações;
- 2- O Certolizumabe pegol não foi testado em pacientes sem uso prévio de DMARDs, devendo ser evitado nestas situações. Por questões de segurança e de custo-efetividade, seu uso é recomendado somente na falha a pelo menos seis meses de dose adequada de um DMARD não biológico, preferencialmente metotrexato.
- 3- O Certolizumabe pegol não foi testado diretamente em relação a outros agentes anticitocinas, não sendo possível afirmar, portanto, de maneira definitiva sua superioridade ou inferioridade em relação a esses agentes;
- 4- Apesar dos ensaios clínicos que testaram o Certolizumabe pegol terem tido duração de até 52 semanas, há sugestão para uso de dose de manutenção por tempo indeterminado. Entretanto, não estão disponíveis resultados de eficácia e segurança do uso mais prolongado;
- 5- Por tratar-se de medicação relativamente nova, com pouca experiência de uso e com potenciais efeitos adversos graves e fatais, seu uso deve ser limitado a centros e/ou profissionais com condições de realizar a vigilância e tratamento de possíveis eventos adversos.
- 6- Os pacientes candidatos a tratamento devem ser claramente informados dos efeitos adversos do tratamento, e de potenciais efeitos adversos ainda não descritos devido à experiência limitada com uso da medicação.

Esta Câmara Técnica propõe-se a revisar este parecer quando da publicação novas evidências.

Conclusão da revisão do parecer: Janeiro de 2012.