



**Câmara Técnica de
Medicina Baseada em Evidências**

Avaliação de Tecnologias em Saúde

*Assunto: Cimzia®:
Certolizumabe pegol na Doença de Crohn*

Canoas, fevereiro de 2012.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências – Unimed Federação RS
Avaliação de Tecnologias em Saúde

Título: Cimzia - Certolizumabe pegol na Doença de Crohn

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; Dra. Cristina Flores.

Data da Revisão: Fev-2012

Síntese da Avaliação

Objetivo: Avaliar a segurança e eficácia do Certolizumabe pegol no tratamento da Doença de Crohn.

Introdução: A Doença de Crohn é uma condição inflamatória crônica de etiologia desconhecida e que afeta qualquer parte do trato gastrointestinal, desde a boca até a região perianal. O acometimento transmural da doença e a variabilidade de órgãos potencialmente acometidos torna amplo o espectro e a gravidade de manifestações clínicas. A apresentação e o curso da doença em um paciente específico são determinantes na escolha do tratamento a ser empregado. O Certolizumabe pegol (CZP) (Cimzia®) é uma medicação biológica anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF) formado pelo fragmento Fab humanizado e peguilado, o que aumenta a meia-vida do fármaco para, em média, 14 dias.

Sumário das evidências

Benefícios

- Resposta clínica e remissão superiores ao placebo em tratamento por até 26 semanas. (Resposta clínica a indução 64%; Remissão: 48%);
- Melhora de desfechos de qualidade de vida e produtividade comparativamente ao placebo em até 26 semanas de seguimento;
- Manutenção da resposta após 18 meses em 62 a 66% daqueles que alcançaram resposta clínica na semana 26 (total aproximado de resposta clínica: 41,5%)

Riscos

- Menor experiência no uso e menor tempo de seguimento comparativamente a outros agentes anti-citoquinas. O tamanho dos estudos e tempo de seguimento pode não ter sido suficiente para detectar todo espectro de eventos adversos;
- Desenvolvimento de anticorpos anti-certolizumabe ainda com significado clínico incerto;
- Ausência de comparação direta do CZP com outros agentes anti-TNF, não sendo possível estabelecer a presença de diferença em eficácia ou segurança deste agente com opções em uso há mais tempo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

[x] Parecer favorável.

Observação dos revisores: Este parecer está embasado em ensaios clínicos randomizados e metanálises que demonstram eficácia e segurança superiores do Certolizumabe pegol em relação ao placebo no tratamento da Doença de Crohn moderada a grave em atividade e sem resposta a tratamentos de primeira linha.

Observações dos revisores:

- 1- O Certolizumabe pegol não foi testado diretamente em relação a outros agentes anti-TNF na Doença de Crohn, não sendo possível afirmar, portanto, a existência de diferença em eficácia ou segurança em relação a outros agentes anti-TNF;
- 2- Apesar da eficácia em induzir remissão clínica nos pacientes com D.Crohn que foram ou não expostos previamente a outros agentes anti-TNF, a ausência estudos publicados com desfechos mais robustos (por exemplo, remissão sem corticóides ou cicatrização da mucosa), fazem com o CZP não seja a primeira escolha entre os agentes anti-TNF;
- 3- Em pacientes com fístula relacionada a D.Crohn apenas uma subanálise de dados de um ECR foi realizada, não tendo sido observada diferença estatisticamente significativa no desfecho principal estabelecido pelos autores entre pacientes tratados com CZP ou placebo. Sendo assim, o CZP não deve ser considerado como escolha preferencial nestes casos;
- 4- Apenas um estudo observacional com 18 meses de seguimento teve seus resultados publicados, entretanto, devido a cronicidade da Doença de Crohn há sugestão para uso de dose de manutenção por tempo prolongado (indeterminado), situação para a qual não estão disponíveis dados de eficácia ou segurança.

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

Consultora em Gastroenterologia: Dra. Cristina Flores

Coordenador da Câmara Técnica: Dr. Alexandre M. Pagnoncelli

DESCRIÇÃO DO PRODUTO e INDICAÇÃO DE USO

1. Descrição do Produto

O Certolizumabe pegol (CZP) (Cimzia®) é uma medicação biológica anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF) apresentado na forma de fragmento Fab humanizado e peguado, 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 complemento-dependente ou anticorpos-dependente.

2. Indicação de Uso

A Doença de Crohn é uma condição inflamatória crônica de etiologia desconhecida e que afeta qualquer parte do trato gastrointestinal, desde a boca até a região perianal. O acometimento transmural da doença e a variabilidade de órgãos potencialmente acometidos tornam amplo o espectro e a gravidade de manifestações clínicas. A apresentação e o curso da doença em um paciente específico são determinantes na escolha do tratamento a ser empregado.

O Cimzia®, conforme informação do distribuidor é indicado para redução dos sinais e sintomas da Doença de Crohn e manutenção da resposta em pacientes adultos com doença ativa de moderada a grave que tiveram resposta inadequada à terapia convencional.

Para definição de gravidade da doença, foram criados escores, sendo o mais utilizado o Crohn Disease Activity Index (CDAI) (anexo 1). Considera-se que escores menores de 150 indicam remissão, escores entre 150-220 indicam doença leve, e, escores maiores de 220-250 indicam doença moderada a grave, sendo que escores >450 indicam doença grave-fulminante. Do ponto de vista clínico, são considerados como portadores de doença ativa moderada a grave aqueles pacientes que não responderam a uma linha de tratamento para D.Crohn leve e que apresentam

sintomas clinicamente relevantes envolvendo dor abdominal, febre, perda de peso, náusea, vômito e anemia.

São considerados agentes convencionais no tratamento os derivados do 5-ASA (sulfassalazina e mesalazina), antibióticos e corticóides. A definição de resposta inadequada ou refratariedade é entendida como impossibilidade de retirada de corticóides, recidivas freqüentes após ter sido alcançada a remissão com agentes de convencionais e a persistência dos sintomas quando em uso de doses plenas de corticóide, 5-ASA e antibióticos. Nestes casos, está indicado o uso de agentes imunossuppressores ou imunobiológicos (agentes anticitoquinas ou anti-TNF).

O CZP é apresentado em seringas preenchidas com 200mg. A posologia sugerida na Doença de Crohn é de 400mg por via subcutânea nas semanas 0, 2 e 4, seguido por 400mg a cada quatro semanas.

3.SÍNTESE DA REVISÃO DA LITERATURA

Estudos em animais

Diretrizes nacionais e internacionais

Estudos clínicos em humanos:

estudos não randomizados

estudos clínicos de bioequivalência

ensaios clínicos randomizados com desfechos substitutos

ensaios clínicos randomizados com desfechos primordiais

revisões sistemáticas e metanálises

Descrição dos estudos:

Metanálises

Shao LM, Chen MY, Cai JT. Meta-analysis: the efficacy and safety of certolizumab pegol in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Mar 15;29(6):605-14.

Foram incluídos nesta revisão sistemática três ECR totalizando 1040 indivíduos nos quais certolizumab pegol foi comparado ao placebo em pacientes com Doença de Crohn moderada ou grave. A metanálise mostrou superioridade do CZP em relação ao placebo quanto à resposta clínica (definida por redução da CDAI em 100 pontos) em quatro semanas (RR 1,36; IC95%1,1- 1,7) e remissão (definida como CDAI <150 pontos) em quatro semanas (RR 1,95; 1,4-2,7). Para avaliação da manutenção da remissão e seguimento em longo prazo os autores descrevem, respectivamente, os estudos Precise 2 e 3, nos quais o CZP foi superior ao placebo. Os autores também apresentam uma comparação indireta entre os agentes biológicos comparando os estudos com infliximab vs placebo, adalimumab vs placebo, e CZP vs placebo, concluindo que os dados sugerem que a eficácia das drogas em indução de resposta e manutenção de remissão clínica é similar.

Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Jun;6(6):644-53.

Nesta revisão sistemática os dados relativos a 14 ensaios clínicos com os agentes anti-TNF infliximab, adalimumab, etarnecept, certolizumab e CDP571 foram avaliados. Os resultados da metanálise são apresentados no formato tratamento com droga anti-TNF vs placebo/controle. Não há análise específica sobre o certolizumabe. Os autores fazem um conclusão global afirmando que o infliximab, adalimuma e o certalizumab são efetivos na doença de Crohn luminal, enquanto que a eficácia para doença fistulizante está bem estabelecida somente para o infliximab. Não houve aumento da mortalidade, neoplasia ou infecções graves entre os usuários de anti-TNF em relação ao placebo.

Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD006893.

Nesta revisão sistemática foram incluídos 3 estudos com infliximab, 3 estudos com DCP571, 2 estudos com adalimumab e um estudo com certolizumab. Os resultados da metanálise são apresentados no formato droga anti-TNF vs placebo/controle. Não há análise específica sobre o certolizumabe, até porque apenas um estudo foi incluído. Os autores concluem que o infliximab, o adalimumab e o certolizumab são efetivos em manter a remissão da doença em pacientes que responderam a terapia de indução com estas drogas. Não foram encontrados estudos ou realizadas comparações entre os agentes. Efeitos adversos foram similares entre o infliximab, adalimumab e o certolizumab comparativamente ao placebo, mas os autores destacam que o tamanho e duração dos estudos são insuficientes para acessar adequadamente eventos adversos sérios relacionados ao uso das medicações em longo prazo.

Ensaio Clínicos

ESTUDO	DELINEAMENTO E POPULAÇÃO	INTERVENÇÕES E DESFECHOS	RESULTADOS (Intervenção vs Controle)
Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. Gastroenterology. 2005 Sep;129(3):807-18.	N=292 Adultos com D.Crohn moderada a grave	CZP 100, 200 ou 400mg nas semanas 0, 4 e 8. Desfecho primário: resposta clínica ou remissão na semana 12	<u>400mg vs placebo</u> Resposta ou remissão na semana 12: 44,4 vs 35,6% (p=0,278) Semana 10 (400mg vs placebo): 52,8 vs 30,1% (P=0,006) Pacientes com PCR>10mg/dL no início do tratamento: 53,1 vs 17,9% (P=0,005) <u>Todas as doses vs placebo superior ao placebo em resposta ou remissão na semana 2</u>

ESTUDO	DELINEAMENTO E POPULAÇÃO	INTERVENÇÕES E DESFECHOS	RESULTADOS (Intervenção vs Controle)
Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):228-38. PRECISE 1 TRIAL	N=662 Adultos com D.Crohn moderada a grave	CZP 400mg vs placebo nas semanas 0, 2 e 4, e, após, 4/4 semanas até a semana 24. A randomização foi estratificada conforme o nível basal de proteína C reativa. Desfecho primário do estudo: Resposta clínica nas semanas 6 e 26	<u>Geral:</u> Resposta na semana 6: 35 vs 27% (p=0,02) Resposta na semana 6 e 26: 23 vs 16% (p=0,02) <u>Pacientes com PCR>10mg/dL</u> Resposta na semana 6: 37 vs 26% (p=0,04) Resposta na semana 6 e 26: 22 vs 12% (p=0,05) Remissão foi igual entre os grupos Eventos adversos graves: 2 vs 1%
Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):239-50. PRECISE 2 TRIAL	Total (fase observacional) N=668 Randomizados N=425 Adultos com D.Crohn moderada-grave. Foram randomizados aqueles com resposta na semana 6 após indução com CZP	CZP 400mg vs placebo 4/4 semanas por mais 24 semanas após indução idêntica nas semanas 0, 2 e 4. A randomização foi estratificada conforme o nível basal de proteína C reativa. Desfecho primário do estudo: Resposta clínica na semana 26	Resposta a indução: 428/668 (64%); Manutenção da resposta na semana 26: <u>geral:</u> 63 vs 36% (P<0,001); <u>PCR basal >10mg/dL:</u> 62 vs 34% (P<0,001); Remissão: 48 vs 29% (P<0,001); Eficácia semelhante em pacientes com ou sem corticóides, imunossupressores ou infliximab. Eventos adversos sérios: tuberculose pulmonar (3 vs 1%)
Feagan BG, Reilly MC, Gerlier L, Brabant Y, et al. Clinical trial: the effects of certolizumab pegol therapy on work productivity in patients with moderate-to-severe Crohn's disease in the PRECISE 2 study. Aliment Pharmacol Ther. 2010 Jun;31(12):1276-85. PRECISE 2 TRIAL	Total (fase observacional) N=668 Randomizados N=425 Adultos com D.Crohn moderada-grave. Foram randomizados aqueles com resposta na semana 6 após indução com CZP	CZP 400mg vs placebo 4/4 semanas por mais 24 semanas após indução idêntica nas semanas 0, 2 e 4. Desfecho primário do estudo: Resposta clínica na semana 26 Desfechos do artigo: Produtividade no trabalho (Work Productivity and Activity Impairment for CD questionnaire (WPAI:CD)) e qualidade de vida (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)) nas semanas 0, 6, 16 e 26 ou na semana de interrupção.	Produtividade: melhora média após a indução com CZP. Os escores utilizados mostraram melhora na produtividade durante as semanas 6-26 maior entre CZP vs placebo.

ESTUDO	DELINEAMENTO E POPULAÇÃO	INTERVENÇÕES E DESFECHOS	RESULTADOS (Intervenção vs Controle)
Schreiber S, Lawrance IC, Thomsen OØ, et al. Randomised clinical trial: certolizumab pegol for fistulas in Crohn's disease - subgroup results from a placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Jan;33(2):185-93. PRECISE 2 TRIAL	N = 58 Adultos que participaram do estudo PRECISE 2 e que apresentavam <u>fístula ativa</u> na linha de base (n=108) e que tiveram resposta após indução aberta com CZP	CZP 400mg vs placebo 4/4 semanas por mais 16 semanas após indução idêntica nas semanas 0, 2 e 4. Desfecho primário: Fechamento >50% das fístulas em duas visitas consecutivas com mais de 3 semanas de intervalo durante o estudo e na semana 26 (2 semanas após a última dose)	Fechamento >50% das fístulas em duas visitas consecutivas com mais de 3 semanas de intervalo: 11/28(39%) vs 5/30(17%) (P=0,07) Fechamento 100% das fístulas em duas visitas consecutivas com mais de 3 semanas de intervalo: 10/28(36%) vs 4/30(13%)(P=0,06) Fechamento completo da fístula na semana 26: 10/28 (36%) vs 5/30(17%) (P=0,04) Obs: 55/58 pacientes com fístula perianal. 24/28 e 15/30 pacientes completaram 26 semanas de seguimento. 10/15 pacientes no grupo placebo abandonaram o estudo por falta de eficácia;
Schreiber S, Colombel JF, Bloomfield R, Nikolaus S, et al. Increased response and remission rates in short-duration Crohn's disease with subcutaneous certolizumab pegol: an analysis of PRECISE 2 randomized maintenance trial data. Am J Gastroenterol. 2010 Jul;105(7):1574-82. PRECISE 2 TRIAL	Total (fase observacional) N=668 Randomizados N=425 Adultos com D.Crohn moderada-grave. Foram randomizados aqueles com resposta na semana 6 após indução com CZP	CZP 400mg vs placebo 4/4 semanas por mais 24 semanas após indução idêntica nas semanas 0, 2 e 4. Desfecho primário do estudo: Resposta clínica na semana 26 Desfecho do artigo: resposta, remissão e segurança estratificados pelo tempo de doença desde o diagnóstico	Considerando 425/668 pacientes que alcançaram remissão com a indução: Manutenção da resposta: 89,5% (doença <1ano) e 57,3% (doença >5 anos). Remissão: 68,4% (doença <1 ano) e 44,3% (doença >5 anos).
Feagan BG, Coteur G, Tan S, Keininger DL, Schreiber S. Clinically meaningful improvement in health-related quality of life in a randomized controlled trial of certolizumab pegol maintenance therapy for Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 2009 Aug;104(8):1976-83. PRECISE 2 TRIAL	Total (fase observacional) N=668 Randomizados N=425 Adultos com D.Crohn moderada-grave. Foram randomizados aqueles com resposta na semana 6 após indução com CZP	CZP 400mg vs placebo 4/4 semanas por mais 24 semanas após indução idêntica nas semanas 0, 2 e 4. Desfecho primário do estudo: Resposta clínica na semana 26 Desfecho do artigo: qualidade de vida avaliado pelos questionários HRQOL, IBDQ e SF-36	Escore IBDQ (60 vs. 43%, P<0.001); SF36 (componente físico) (51 vs. 34%, P<0.001) SF36 (componente mental) (44 vs. 32%, P=0.016) EQ-5D +escala análogo visual de estado de saúde (57 vs. 38%, P<0.001) Ganho em QALYs (media+/-DP 0,25+/-0,10 vs 0,21+/-0,11; P=0.001). Relato de vida normal: 21.4% vs.12.9% P=0.019.

ESTUDO	DELINEAMENTO E POPULAÇÃO	INTERVENÇÕES E DESFECHOS	RESULTADOS (Intervenção vs Controle)
Sandborn WJ, Abreu MT, D'Haens G, Colombel JF, et al. Certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010 Aug;8(8):688-695. WELCOME TRIAL	Total (fase observacional) N=539 Randomizados N=329 Adultos com falha secundária ou eventos adversos ao infliximab. Foram randomizados aqueles com resposta na semana 6 após indução com CZP.	Indução com CZP nas semanas 0, 2 e 4. CZP 400mg SC 2/2 semanas vs 4/4 semanas (com placebo nas semanas 4/4 semanas) a partir da semana 6 por 24 semanas. Desfecho primário: Resposta a indução na semana 6.	Resposta na semana 6: 334/539 (62%). Remissão na semana 6: 212/539 (39,3%) Resposta na semana 26 (4/4 vs 2/2 semanas): 67/168(39,9%) vs 59/161(36,6%)(P=0,6) Taxa de remissão 29,2 vs 30,4% (P=0,8) Infecções graves: 9/539 (1,7%) durante a indução; e 12/373 (3,2%) durante a manutenção.
Feagan BG, Sandborn WJ, Wolf DC, et al. Randomised clinical trial: improvement in health outcomes with certolizumab pegol in patients with active Crohn's disease with prior loss of response to infliximab. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Mar;33(5):541-50 WELCOME TRIAL	N=329 Adultos que perderam a resposta a infliximab e que alcançaram resposta clínica a indução com CZP	CZP 400mg SC 2/2 semanas vs 4/4 semanas (com placebo nas semanas 4/4 semanas) por 24 semanas após indução idêntica nos 2 grupos nas semanas 0,2 e 4. Desfecho primário do estudo: Resposta a indução na semana 6. Desfecho do artigo: Produtividade no trabalho e qualidade de vida relacionada a saúde (HRQoL) na semana 26	HRQoL, atividade diária e produtividade melhoraram em ambos os braços desde a semana 6, mantendo-se a melhor até a semana 26. O benefício foi similar entre os grupos. Nos questionários Inflammatory Bowel Disease Questionnaire e Work Productivity and Activity Impairment: Crohn Disease Questionnaire houve progressiva melhora dos escores ao longo do tempo em relação à medida inicial pré-tratamento.
Sandborn WJ, Schreiber S, Feagan BG, et al. Certolizumab pegol for active Crohn's disease: a placebo-controlled, randomized trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011 Aug;9(8):670-678.e3.	N = 439 Adultos com DC moderada ou severa sem uso prévio de outro agente anti-TNF	CZP 400mg SC nas semanas 0, 2 e 4 vs placebo. Desfecho primário: Remissão clínica em 6 semanas	Remissão clínica em 6 semanas: 32 vs 25% (P=0,17). Remissão clínica em 2 semanas: 23 vs 16% (P=0,03); Remissão clínica em 4 semanas: 27 vs 19% (P=0,06). Resposta clínica nas semanas 2, 4 e 6: 33% vs 20% (P = 0,001), 35% vs 26% (P = 0,024) e 41% vs 34% (P = 0,179), respectivamente. Eventos adversos sérios: 5 vs 4%

Estudo observacional com seguimento de 18 meses

ESTUDO	DELINEAMENTO E POPULAÇÃO	INTERVENÇÕES E DESFECHOS	RESULTADOS (Intervenção vs Controle)
Lichtenstein GR, Thomsen OØ, Schreiber S, Lawrance IC, et al. Continuous therapy with certolizumab pegol maintains remission of patients with Crohn's disease for up to 18 months. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010 Jul;8(7):600-9. PRECISE 3 TRIAL	Pacientes com resposta a indução e que completaram sua participação no PRECISE 2 foram tratados em estudo aberto a semana 54.	Manutenção com CZP 400mg SC 4/4 semanas por mais 54 semanas. Desfecho primário: atividade da doença pelo Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) na semana 80	Resposta na semana 80: Pacientes que usaram placebo até a semana 24: resposta pelo IHB: 63,3%; remissão pelo IHB 63,2% Pacientes que vinham em uso de CZP: resposta pelo IHB: 66,1%; remissão pelo IHB 62,1%. Pacientes que interromperam o tratamento tiveram mais anticorpos e menor nível sérico da medicação;

Obs: nos estudos descritos, foi considerada resposta clínica uma redução de 100 pontos no Crohn Disease Activity Index (CDAI) e remissão com CDAI<150 pontos.

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

- Resposta clínica e remissão superior ao placebo em tratamento por até 26 semanas. (Resposta clínica a indução 64%; Remissão: 48%);
- Melhora de desfechos de qualidade de vida e produtividade comparativamente ao placebo em até 26 semanas de seguimento;
- Manutenção da resposta após 18 meses em 62 a 66% daqueles que alcançaram resposta clínica na semana 26 (total aproximado de resposta clínica: 41,5%);

RISCOS

- Menor experiência no uso e menor tempo de seguimento comparativamente a outros agentes anti-citoquinas. O tamanho dos estudos e tempo de seguimento pode não ter sido suficiente para detectar todo espectro de eventos adversos;
- Desenvolvimento de anticorpos anti-certolizumabe ainda com significado clínico incerto;
- Ausência de comparação direta do CZP com outros agentes anti-TNF, não sendo possível estabelecer a presença de diferença em eficácia ou segurança deste agente com opções em uso há mais tempo.

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 e segurança superiores do Certolizumabe pegol em relação ao placebo no tratamento da Doença de Crohn moderada a grave em atividade e sem resposta aos tratamentos convencionais (de primeira linha).

Observações dos revisores:

- 1- O Certolizumabe pegol não foi testado diretamente em relação a outros agentes anti-TNF na Doença de Crohn, não sendo possível afirmar, portanto, a existência de diferença em eficácia ou segurança em relação a outros agentes anti-TNF;
- 2- Apesar da eficácia em induzir remissão clínica nos pacientes com D.Crohn que foram ou não expostos previamente a outros agentes anti-TNF, a ausência estudos publicados com desfechos mais robustos (por exemplo, remissão sem corticóides ou cicatrização da mucosa), fazem com o CZP não seja a primeira escolha entre os agentes anti-TNF;
- 3- Em pacientes com fístula relacionada à D.Crohn apenas uma subanálise de dados de um ECR foi realizada, não tendo sido observada diferença estatisticamente significativa no desfecho principal estabelecido pelos autores entre pacientes tratados com CZP ou placebo. Sendo assim, o CZP não deve ser considerado como escolha preferencial nestes casos;
- 4- Apenas um estudo observacional com 18 meses de seguimento teve seus resultados publicados, entretanto, devido à cronicidade da Doença de Crohn há sugestão para uso de dose de manutenção por tempo prolongado (indeterminado), situação para a qual não estão disponíveis dados de eficácia ou segurança;
- 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: Fevereiro de 2012.

Anexo 1

Índice de Atividade da Doença de Crohn (CDAI).

Variável	Descrição	múltiplo	subtotal
Nº de evacuações líquidas/dia	Soma dos últimos 7 dias	x2	
Dor abdominal	0 = nenhuma 1= leve 2= moderada 3= acentuada	x5	
Bem estar geral	0= muito bem 1= bom 2= regular 3= ruim 4= péssimo	x7	
Complicações extra-intestinais	Artrite / artralgia irite/uveíte/ eritema nodoso pioderma gangrenoso estomatite aftóide fissura/ fistula/abscesso febre > 37,8°C	x20	
Drogas anti-diarréicas	0= não 1= sim	x30	
Massa abdominal	0= não 2= questionável 5= bem definida	x10	
Hematócrito	H = 47 – observado M= 42 – observado	x6	
Peso	[1- (peso atual/peso usual)] x 100 Somar ou subtrair de acordo com o sinal	x1	
		Total	

Adaptado de Best et al. Gastroenterology, 1976; 70:439-44.