



Dossiê CONITEC – Risanquizumabe (Skyrizi®) no tratamento em primeira linha de medicamentos biológicos para psoríase em placas moderada a grave

27 de setembro de 2019

Confidencial: Os termos comerciais apresentados no presente dossiê são informações estratégicas que representam parte integrante da propriedade intelectual da empresa, destinam-se para uso exclusivo do Ministério da Saúde no processo de avaliação de tecnologias em saúde. Não deve ser utilizado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso e por escrito da AbbVie Brasil.

RESUMO EXECUTIVO

1. **Título/pergunta:** O risanquizumabe (Skyrizi®) é uma opção terapêutica mais eficaz, segura e custo-efetiva para o tratamento, em primeira linha de medicamentos biológicos, de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia sistêmica não biológica (metotrexato, acitretina e ciclosporina), em comparação ao adalimumabe no Sistema Único de Saúde (SUS) para o mesmo fim?
2. **Breve justificativa para a recomendação:** a psoríase é uma enfermidade inflamatória crônica, dolorosa, desfigurante e incapacitante que é considerada um problema de saúde pública pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Apesar dos antagonistas de fator de necrose tumoral- α (TNF- α) serem bem estabelecidos para o tratamento de psoríase moderada a grave outros medicamentos, como antagonistas de interleucina 23 (IL-23) (como risanquizumabe (Skyrizi®)), foram desenvolvidos para possibilitar o controle quase total ou total das lesões, um desfecho crítico que permanece como necessidade médica não atendida para os pacientes. Recentemente, no SUS, o tratamento de psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos com falha ou contraindicação ao tratamento sistêmico passou a ser realizado com medicamentos biológicos. Para adultos, é recomendado o tratamento em primeira linha de biológicos com adalimumabe, seguido de secuquinumabe ou ustequinumabe em caso de falha à primeira linha. Um estudo head-to-head comprovou a superioridade nas taxas de resposta de risanquizumabe (Skyrizi®) quando comparado a adalimumabe, principalmente quando considerada a resposta PASI 90 a longo prazo (44 semanas). As análises econômicas mostram que o uso de risanquizumabe (Skyrizi®) resulta em um custo por resposta PASI 90 (semana 44) 10% menor do que o do adalimumabe e o impacto orçamentário demonstrou estar dentro do estimado pela CONITEC na inclusão dos medicamentos biológicos para psoríase moderada a grave. Risanquizumabe (Skyrizi®) é considerado uma nova opção terapêutica biológica que apresenta um mecanismo de ação inovador frente as demais opções biológicas atualmente disponíveis no mercado público brasileiro (inibidor da IL23p19) além de também oferecer maior eficácia, perfil de segurança favorável e resposta sustentada que endereça uma necessidade médica não atendida importante, permitindo aos pacientes que vivam quase sem lesões ou sem lesões. podendo ser utilizado em primeira linha de tratamento, momento em que os pacientes mais se beneficiarão. Adicionalmente, a posologia de administração a cada 12 semanas contribui para maior adesão dos pacientes ao tratamento, uma vez que totaliza em menor quantidade de administração por ano, além de se adequar aos processos administrativos do SUS, que também ocorrem a cada 3 meses.
3. **População-alvo:** pacientes adultos (≥ 18 anos) portadores de psoríase em placas moderada a grave, com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento sistêmico (metotrexato, acitretina e ciclosporina) - em primeira linha de tratamento com biológicos.
4. **Tecnologia:** risanquizumabe (SKYRIZI®)
5. **Comparador:** adalimumabe.
6. **Processo de busca e análise de evidências científicas:** revisão sistemática da literatura nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e *The Cochrane Library* (CENTRAL). A busca foi realizada até julho de 2019, sem restrição de data ou linguagem. Os dados foram apresentados de forma descritiva e em tabelas, com avaliação individual dos resultados de cada estudo. O delineamento do estudo foi avaliado criticamente segundo critérios descritos em formulários recomendados pelo Ministério da Saúde, segundo a Diretriz de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos.
7. **Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** O IMMvent trata-se de estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e double-dummy com comparador ativo (adalimumabe), o qual incluiu 605 pacientes. O desenho do estudo consistiu em duas partes distintas, nas quais os pacientes foram randomizados 1:1 para risanquizumabe ou adalimumabe na parte A do estudo. Na semana 16 (ao início da parte B), os pacientes que primeiramente foram alocados para adalimumabe e atingiram

ao menos PASI 90 permaneceram com o mesmo. Já aqueles que atingiram PASI 50, foram alocados para o braço risanquizumabe enquanto aqueles que atingiram resposta intermediária ao adalimumabe – isto é, entre 50 e 90% (>PASI 50 e < PASI 90) – foram randomizados 1:1 para risanquizumabe ou para seguir com adalimumabe na parte B do estudo. Os pacientes inicialmente randomizados para risanquizumabe permaneceram alocados nesse braço de tratamento na parte B. Os desfechos coprimários na parte A do estudo foram PASI 90 e sPGA de 0 ou 1 na semana 16; já os secundários incluíram PASI 75 e PASI 100. Na parte B, PASI 90 na semana 44 entre os pacientes re-randomizados (isto é, aqueles com resposta intermediária ao adalimumabe) foi o desfecho primário. Quanto aos secundários avaliados nesta parte do estudo, foram: PASI 50, 75, 90 e 100, sPGA de 0 ou 1, dados de qualidade de vida (DLQI) e avaliação da limitação ao trabalho (WLQ) nas semanas 16 e 44. Este foi um estudo claramente positivo, onde todos os desfechos primários e secundários foram atingidos com risanquizumabe o qual apresentou taxas de resposta PASI 90/100 mais de 1,5 vezes maior em comparação ao adalimumabe.

8. **Qualidade da evidência:** o risco de viés do estudo IMMvent foi avaliado e todos os critérios apresentaram baixo risco de viés. A evidência também foi analisada pelo sistema GRADE e os desfechos considerados foram avaliados com alta qualidade.
9. **Síntese das informações econômicas:** Considerando o preço proposta na presente submissão, de R\$ 7.561, o custo estimado por paciente respondedor de risanquizumabe (Skyrizi®) para se atingir PASI 90 no período de tratamento de 1 ano foi de R\$ 57.281, comparado a um custo de R\$ 63.645 para seu comparador adalimumabe, o que representa uma redução de 10%. Extrapolando o tempo de tratamento com risanquizumabe (Skyrizi®) e seu comparador adalimumabe para 2 anos, o custo por respondedor resultante é de R\$ 106.924 e R\$ 122.744, respectivamente, para se atingir PASI 90. Isso representa uma redução de cerca de R\$ 16 mil por paciente respondedor, quando a escolha de tratamento for risanquizumabe (Skyrizi®). O impacto orçamentário decorrente da incorporação de risanquizumabe (Skyrizi®) no SUS no caso base variou de R\$ 27,7 milhões no primeiro ano, até R\$ 61,6 milhões no último ano, valores que são reduzidos para R\$ 15,4 milhões no primeiro ano e para R\$ 29,9 milhões no último ano, quando o preço sem imposto é considerado. O acordo inovador proposto pode ainda, gerar uma economia de até R\$ 12 milhões no primeiro ano.
10. **Considerações Finais:** A revisão sistemática da literatura forneceu por meio de um estudo head-to-head um alto grau de evidência com relação a superioridade nas taxas de resposta de risanquizumabe (Skyrizi®) quando comparado a adalimumabe, atual opção no SUS para o tratamento com biológico em primeira linha, principalmente quando considerada a resposta PASI 90 a longo prazo (44 semanas). Tal resposta foi considerado pela CONITEC um desfecho crítico para a escolha do tratamento, por representar o controle quase total ou total das lesões. As análises econômicas mostram que o uso de risanquizumabe (Skyrizi®) é mais eficaz que o uso de adalimumabe, no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave no SUS, e resulta em um custo por resposta PASI 90 (semana 44) 10% menor no caso base. O impacto orçamentário demonstrou estar dentro do estimado pela CONITEC na inclusão dos medicamentos biológicos para psoríase moderada a grave, principalmente ao considerar o custo do produto sem impostos. Além disso, a incorporação de risanquizumabe (Skyrizi®) com o modelo proposto, pode gerar uma economia de até R\$12 milhões no primeiro ano. O risanquizumabe (Skyrizi®) é considerado uma nova opção terapêutica biológica voltada ao tratamento de psoríase em placas moderada a grave, que apresenta um mecanismo de ação inovador frente as demais opções biológicas atualmente disponíveis no mercado público brasileiro (inibidor da IL23p19) e endereça uma necessidade médica não atendida importante, permitindo aos pacientes que vivam quase sem lesões ou sem lesões. A posologia de administração a cada 12 semanas contribui para maior adesão dos pacientes ao tratamento, uma vez que totaliza numa menor quantidade de administração por ano, além de se adequar aos processos administrativos do SUS. Desse modo, os resultados clínicos e econômicos do presente dossiê corroboram com a incorporação de risanquizumabe (Skyrizi®) para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave no SUS, em primeira linha de medicamentos biológicos, momento em que o paciente mais se beneficia da resposta sustentada já que a sobrevivência dos medicamentos cai proporcionalmente à linha de tratamento em que o mesmo é utilizado.

SUMÁRIO

Resumo Executivo	2
Sumário	4
Lista de figuras	6
Lista de tabelas	7
Lista de equações	9
1. Contexto	10
1.1. Objetivo	10
1.2. Motivação	10
2. Descrição da condição clínica	12
2.1. Psoríase	12
2.2. Fisiopatologia e histopatologia	12
2.3. Diagnóstico	13
2.4. Manejo clínico	14
2.4.1. Psoríase moderada a grave	15
2.5. Impacto da Psoríase	19
2.6. Necessidade médica não atendida	21
3. Descrição da tecnologia a ser avaliada	25
3.1. Indicação	25
3.2. Posologia e modo de administração	25
3.3. Mecanismo de Ação	25
3.4. Aprovações no cenário internacional	25
3.5. Programa clínico do risanquizumabe (skyrizi)	26
3.5.1. visão Geral	26
3.5.2. Estudos ULTIMMA-1 & ULTIMMA-2	27
3.5.3. ESTUDO IMMVEnt	31
3.5.4. ESTUDO IMMSTANCE	31
3.6. Recomendações internacionais de ATS	33
4. Descrição das tecnologias alternativas	35
5. Revisão Sistemática	36
5.1. Objetivo	36
5.2. Métodos	36
5.2.1. PICOT	36
5.2.2. Bases de dados e estratégia de busca	37
5.2.3. Análise e apresentação dos dados	38
5.2.4. Análise da qualidade da evidência	38
5.2.5. Resultados	38
5.2.6. Resumo das evidências clínicas	40
6. Evidências adicionais de eficácia e segurança	52
Armstrong <i>et al.</i> (78)	52
Lee <i>et al.</i> (80)	59
7. Avaliação Econômica	63
7.1. Estudos Econômicos	63
7.1.1. Métodos	63

7.1.2.	Resultados	63
7.2.	Análise de Custo-efetividade.....	65
7.2.1.	Pergunta de pesquisa.....	65
7.2.2.	População alvo.....	65
7.2.3.	Desenho do estudo.....	65
7.2.4.	Perspectiva da análise.....	66
7.2.5.	Comparadores	66
7.2.6.	Taxa de desconto	66
7.2.7.	Horizonte temporal	67
7.2.8.	Tipo de análise econômica.....	67
7.2.9.	Estrutura do modelo	68
7.2.10.	Mensuração de parâmetros.....	68
7.2.11.	Parâmetros clínicos	68
7.2.12.	<i>Uso de recursos</i>	71
7.2.13.	Cálculo dos resultados.....	73
7.2.14.	Robustez do modelo.....	74
7.2.15.	Resultados	76
7.3.	Análise de Impacto Orçamentário	80
7.3.1.	Perspectiva da análise.....	80
7.3.2.	Horizonte temporal da análise	80
7.3.3.	Cenários	80
7.3.4.	Comparadores	81
7.3.5.	Adoção do Mercado.....	81
7.3.6.	População de interesse e dinâmicas da doença	81
7.3.7.	Análise de sensibilidade	85
7.3.8.	Resultados – Impacto orçamentário.....	85
7.3.9.	Análises de sensibilidade	90
8.	Considerações finais.....	95
	Bibliografia.....	97

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Psoríase em placas..... 14

Figura 2. Fluxograma de tratamento da Psoríase no Sistema Único de Saúde. Fonte: PCDT Psoríase do Ministério da Saúde (35)..... 17

Figura 3. Visão geral da imunopatogênese da psoríase. Fonte ? 19

Figura 4. Comparação entre adultos saudáveis e pacientes com psoríase e outras doenças crônicas. Retirado de Rapp *et al.* (42) 21

Figura 5. Comparação do efeito da psoríase na qualidade de vida em pacientes sem lesões e quase sem lesões. Retirado de Takeshita *et al.* (58)..... 24

Figura 6. Visão geral dos estudos clínicos completos de Fase 3 (1, 64, 65)..... 26

Figura 7. Diagrama do Fluxo de Identificação de Estudos (PRISMA). 39

Figura 8. Proporção de pacientes (imputação de não respondedores) atingindo (A) PASI 90, (B) sPGA sem lesão ou quase sem lesão (0 ou 1), (C) PASI 100 e (D) sPGA sem lesão (0) desde a linha de base até o final da semana 16. 44

Figura 9. Proporção de pacientes re-randomizados (imputação de não respondedores) atingindo (A) PASI 90, (B) sPGA sem lesão ou quase sem lesão (0 ou 1), (C) PASI 100 e (D) sPGA sem lesão desde a linha de base até o final da semana 44..... 45

Figura 10. Taxas de resposta PASI 90/100 em 10 a 16 semanas. 58

Figura 11. Taxas de resposta PASI 90/100 em 44 a 60 semanas. 59

Figura 12. Explicação do gráfico boxplot..... 76

Figura 13. Custo por respondedor em 1 ano de tratamento..... 78

Figura 14. Custo por respondedor em 2 anos de tratamento. 80

Figura 15. Gráfico do impacto orçamentário entre 2020 e 2024 no caso base. 86

Figura 16. Gráfico de cachoeira do impacto orçamentário entre 2020 e 2024 considerando cenário agressivo de adoção de mercado. 87

Figura 17. Impacto orçamentário entre 2020 e 2024 considerando o preço sem impostos de risanquizumabe (Skyrizi®) 87

Figura 18. Impacto orçamentário entre 2020 e 2024 considerando o preço sem impostos de risanquizumabe (Skyrizi®) e o acordo de compartilhamento de risco 88

Figura 19. Economia potencial considerando o contrato de compartilhamento de risco proposto. 89

Figura 20. Impacto Orçamentário da inclusão dos medicamentos biológicos segundo estimativa da CONITEC 90

Figura 21. Gráfico de tornado dos 15 parâmetros de maior sensibilidade sobre impacto orçamentário 92

Figura 22. IC 95% dos valores de custo por resposta em 1 ano segundo análise de sensibilidade determinística. 92

Figura 23. Gráfico boxplot de custo por resposta em 1 ano segundo análise de sensibilidade probabilística..... 94

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação de gravidade segundo a extensão da psoríase (10).....	15
Tabela 2. Metas de Tratamento para Psoríase Moderada a Grave	22
Tabela 3. TEAE nos estudos UltIMMa-1 e UltIMMa-2 Parte A. (64)	29
Tabela 4. TEAE nos estudos UltIMMa-1 e UltIMMa-2 Parte B. (64)	30
Tabela 5. Pergunta de Pesquisa - PICOT	37
Tabela 6. Estratégia de busca nas bases de dados eletrônicas	37
Tabela 7. Artigo selecionado para análise qualitativa.	39
Tabela 8. Características demográficas e clínicas basais da população do estudo.	41
Tabela 9. Desfechos primários e secundários observados.	42
Tabela 10. Visão geral dos eventos adversos emergentes do tratamento até o final da semana 16.....	47
Tabela 11. Visão geral dos eventos adversos emergentes do tratamento da semana 16 até a semana 44 (população de segurança)	48
Tabela 12. Risco de viés do estudo IMMvent	51
Tabela 13. Avaliação da qualidade de evidência pelo sistema GRADE.	51
Tabela 14. Estudos incluídos na meta-análise de Armstrong <i>et al.</i> (78)	53
Tabela 15 - Dados dos desfechos do estudo na semana 12 nos estudos de variação de dose (estudos de fases 2 e 3 do inibidor de IL-23 risanquizumabe)	60
Tabela 16 - Análises econômicas completas e parciais na literatura para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave – características	63
Tabela 17. Análises econômicas completas e parciais na literatura para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave – resultados.....	64
Tabela 18. Eficácia clínica em 16 semanas segundo estudo IMMvent (1)	69
Tabela 19. Eficácia clínica em 44 semanas segundo estudo IMMvent (1)	69
Tabela 20. Valores considerados de NNT (<i>number needed to treat</i>).	69
Tabela 21. Eventos adversos mais comuns de risanquizumabe e adalimumabe.....	70
Tabela 22. Preço unitário de risanquizumabe.....	72
Tabela 23. Preços unitários de adalimumabe.....	72
Tabela 24. Valores e frequência de recursos de monitorização	73
Tabela 25. Parâmetros utilizados nas análises de sensibilidade	74
Tabela 26. Custo por paciente respondedor para PASI 90 em um ano de tratamento ...	76
Tabela 27. Custo por respondedor para PASI 75 e 100 em um ano de tratamento	77
Tabela 28. Custo por respondedor para PASI 90 em dois anos de tratamento	79
Tabela 29. Custo por respondedor para PASI 75 e 100 em dois anos de tratamento	79
Tabela 30. Cenários de adoção do mercado considerados para análise de impacto orçamentário	81
Tabela 31. População efetivamente tratada com imunobiológicos para psoríase em placas moderada a grave no SUS (84)	82
Tabela 32. Extrapolação da população efetivamente tratada com imunobiológicos para psoríase em placas moderada a grave no SUS	82
Tabela 33. População estimada em primeira linha de tratamento biológico para psoríase em placas moderada a grave no SUS.....	83
Tabela 34. Pacientes estimados para tratamento com risanquizumabe (Skyrizi®) entre 2020 e 2024	83

Tabela 35. População de pacientes considerada na AIO ano no tratamento e linha, a cada ano.....	84
Tabela 36. Impacto orçamentário entre 2020 e 2024 da incorporação de Risanquizumabe (Skyrizi®) em acordo tradicional.....	85
Tabela 37. Impacto orçamentário entre 2020 e 2024 da incorporação de Risanquizumabe (Skyrizi®) considerando cenário agressivo de adoção de mercado	86
Tabela 38. Parâmetros mais sensíveis para impacto orçamentário segundo análise determinística.....	90
Tabela 39. Resultados determinísticos de custo por respondedor em 1 ano	93
Tabela 40. Resultados determinísticos de impacto orçamentário em 5 anos	93

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1: Cálculo de CPR (Custo por respondedor).....	73
Equação 2: Cálculo de NNT (<i>Number needed to treat</i>).....	74
Equação 3: Cálculo de intervalo de confiança (96, 97)	74
Equação 4. Cálculo de CAGR (<i>compound annual growth rate</i>)	82

1. CONTEXTO

1.1. OBJETIVO

O presente parecer técnico-científico tem como objetivo responder a seguinte pergunta de pesquisa:

O risanquizumabe (Skyrizi®) é mais eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave, que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia sistêmica não biológica (metotrexato, acitretina e ciclosporina) em comparação ao tratamento com adalimumabe para o mesmo fim, na perspectiva do Sistema Único de Saúde brasileiro?

1.2. MOTIVAÇÃO

A psoríase é uma enfermidade inflamatória crônica não transmissível, dolorosa, desfigurante e incapacitante, com diferentes apresentações clínicas (2). Afeta homens e mulheres, com pico de incidência bimodal entre 16 e 22 anos e entre 57 e 60 anos de idade (3, 4). A doença atinge, considerando todos seus níveis de severidade, aproximadamente 100 milhões de pessoas em todo o mundo e, devido à sua elevada prevalência, é considerada um problema de saúde pública pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (5).

A psoríase exibe relevante impacto na qualidade de vida dos pacientes pelo seu elevado potencial incapacitante, tanto pelo acometimento da pele e consequente isolamento e/ou discriminação social quanto pelo elevado risco de comorbidades (6-8).

Evidências demonstram a complexidade da fisiopatologia da psoríase em placas. A influência sinérgica de fatores genéticos e ambientais, somado às interações dos sistemas imunes inato e adaptativo, causa a proliferação anormal de queratinócitos e consequente formação de lesões psoriásicas (9). O fator de necrose tumoral- α (TNF- α) é uma citocina pró-inflamatória cujo papel na patogênese da psoríase está bem estabelecido, e agentes biológicos (ex: adalimumabe) que atuam na inibição desta citocina são comumente utilizados no tratamento desta doença. Entretanto, recentes avanços na compreensão da patogênese da psoríase em placas esclareceram o importante papel desempenhado pela interleucina 23 (IL-23), tornando-a alvo terapêutico de uma nova categoria de medicamentos biológicos (9). O papel da IL-23 na patogênese da psoríase está associado à biologia da linhagem de linfócitos Th17, sendo necessária para a sua ativação e manutenção após a diferenciação inicial de linfócitos T virgens

para o fenótipo Th17. Após a ativação, os linfócitos Th17 secretam diversas citocinas pró-inflamatórias, dentre elas o TNF- α , a IL-17 e a IL-22, que contribuem para o desenvolvimento das lesões psoriáticas (9). A IL-23 é uma citocina conhecida pelo seu importante papel na regulação da atividade de queratinócitos e pela contribuição para o processo de cronificação da psoríase, ou seja, a IL-23 exerce efeitos reguladores na manutenção de células Th17, enquanto a IL-17 e o TNF- α apenas mediam as funções efetoras das células imunes inata (produtoras de TNF- α) e adaptativa (produtoras de TNF- α , IL-17) (10, 11). Neste cenário, anticorpos monoclonais que bloqueiam a IL-23, como o risanquizumabe (Skyrizi®), foram desenvolvidos, demonstrando grande eficácia no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave.

Recentemente, no Sistema Único de Saúde (SUS), o tratamento de psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento sistêmico não biológico (metotrexato, acitretina e ciclosporina) passou a ser realizado com medicamentos biológicos. Para adultos, é recomendado o tratamento em primeira linha de biológicos com adalimumabe, seguido de secuquinumabe ou ustequinumabe em caso de falha ao adalimumabe (12).

Entretanto, se no passado uma resposta PASI (do inglês *Psoriasis Area and Severity Index*, Índice de Gravidade por Área da Psoríase) 50 e 75 era considerada suficiente e a conquista do PASI 90 uma meta muito distante, atualmente, a redução de 90% do escore PASI pode ocupar o lugar do PASI 75, uma vez que se dispõe de terapias em que esse alvo terapêutico já é uma realidade (59). Tal realidade já foi, inclusive, reconhecida pela CONITEC, a qual ressaltou em uma de suas análises que a resposta PASI 90 representa o controle quase total ou total dos sintomas e pode ser considerado, por isso, o desfecho crítico para a escolha do tratamento (60). Adicionalmente, as principais diretrizes internacionais de manejo da Psoríase Moderada a Grave já passaram a estabelecer como parâmetro ideal o atingimento de PASI 90 e/ou a ausência de sinais e sintomas cutâneos da psoríase (melhora completa) (45-51).

Desta forma, este dossiê tem por objetivo fornecer evidências que corroborem com a incorporação de risanquizumabe (Skyrizi®) como uma alternativa em primeira linha de tratamento com biológicos, voltado aos pacientes com psoríase moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento sistêmico não biológico (metotrexato, acitretina e ciclosporina), sob a perspectiva do SUS.

2. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO CLÍNICA

2.1. PSORÍASE

A psoríase é uma doença sistêmica inflamatória crônica, com manifestações predominantemente cutâneas, ungueais e articulares, e diferentes apresentações clínicas. Acomete homens e mulheres, com pico de incidência bimodal, entre 16 e 22 anos e entre 57 e 60 anos de idade. Uma pesquisa domiciliar realizada de 2015 a 2016 estimou que 1,31% da população brasileira possui diagnóstico de psoríase, com variabilidade regional entre 0,92 e 1,88% (15). Da população com psoríase, estima-se que 18,2% seja de moderada a grave intensidade (39).

Existem múltiplas manifestações clínicas da psoríase, sendo a mais frequente a forma em placas que acomete cerca de 79% dos pacientes adultos. Esta caracteriza-se tipicamente pela presença de placas descamativas de distribuição simétrica, acometendo couro cabeludo, face extensora dos cotovelos e joelhos e a prega glútea. A extensão do envolvimento é bastante variável e pode haver o envolvimento simultâneo de áreas intertriginosas, conhecida como psoríase invertida, além do envolvimento de canal auditivo, região umbilical, palmas e plantas. Tais placas podem ser assintomáticas, porém o prurido é um sintoma frequente. O fenômeno de Koebner, isto é, o aparecimento de placas psoriásicas em regiões de pele pós-trauma local, pode ocorrer em pacientes portadores de psoríase crônica em placas (8, 16).

A psoríase apresenta relevante impacto na qualidade de vida, pelo seu elevado potencial incapacitante dado tanto pelo acometimento da pele e consequente isolamento e/ou discriminação social quanto pelo acometimento articular e o elevado risco de comorbidades (6, 7).

2.2. FISIOPATOLOGIA E HISTOPATOLOGIA

A psoríase é uma enfermidade complexa e imuno-mediada, na qual os linfócitos T e as células dendríticas exercem importante papel (17). Os achados clínicos típicos de espessamento cutâneo, eritema e descamação resultam da hiperproliferação e diferenciação anormal dos queratinócitos (células da epiderme)(6).

Seus achados histopatológicos clássicos incluem hiperplasia epidérmica, paraqueratose, presença de neutrófilos no estrato córneo e em outras camadas da epiderme, ausência ou afilamento da camada granular e a evidência de capilares tortuosos e dilatados na derme (6).

A patogênese da psoríase é multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais. Há também outros fatores de risco conhecidos, sendo que muitos são relacionados ao estilo de vida (18). Aproximadamente 40% dos pacientes com psoríase ou artrite psoriásica tem história familiar positiva, especialmente de parentes de primeiro grau (19). Já foram identificados múltiplos *loci* considerados de susceptibilidade à psoríase, sendo que a maioria engloba genes de regulação do sistema imune (20).

Fatores de risco para psoríase reconhecidos são tabagismo (16), obesidade (21), uso de medicamentos (betas bloqueadores, lítio e antimaláricos) (22), etilismo (23) e deficiência de vitamina D (24).

2.3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de psoríase é eminentemente clínico, baseado em anamnese e exame físico (16). As lesões características de psoríase incluem placas bem delimitadas e descamativas, com envolvimento preferencial de couro cabeludo, orelhas, face extensora de cotovelos e joelhos, além de região umbilical e unhas (Figura 1). O achado de psoríase invertida na prega glútea, o fenômeno de Koebner ou o sinal de Auspitz corroboram com o diagnóstico, assim como a história familiar positiva (10, 16). Ocasionalmente, biópsia de pele é realizada a fim de excluir demais doenças cutâneas (16).

Os possíveis diagnósticos diferenciais variam de acordo com a apresentação clínica da psoríase, sendo a dermatite seborreica, o líquen simples crônico, a dermatite atópica, o eczema numular e as infecções fúngicas superficiais, como a *tinea corporis*, os mais recorrentes. Outras afecções menos comuns são lúpus eritematoso cutâneo subagudo, escabiose, linfoma T cutâneo e pitiríase rubra (25).



Figura 1. Psoríase em placas.

2.4. MANEJO CLÍNICO

Por se tratar de doença crônica, dolorosa, desfigurante e incapacitante para a qual não há cura e com grande impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, o manejo da psoríase engloba aspectos psicossociais e físicos. As modalidades terapêuticas disponíveis são muitas e são selecionadas baseadas na gravidade da doença, comorbidades, preferências do paciente (como conveniência), eficácia, tolerância e resposta individual (26).

De forma geral, pacientes portadores de psoríase com intensidade leve podem ser tratados com terapias exclusivamente tópicas, enquanto aqueles com psoríase moderada a grave deverão receber também fototerapia ou terapia sistêmica (26).

A psoríase é definida clinicamente como moderada a grave quando o envolvimento da pele é maior que 3% a 10% da superfície corpórea, quando abrange face, palmas e/ou plantas ou quando leva a comprometimento funcional e elevado incômodo ao paciente (Tabela 1) (10).

Tabela 1. Classificação de gravidade segundo a extensão da psoríase (10)

Gravidade	Medidas
Leve	<3% de superfície corpórea Impacto mínimo ou até ausente na qualidade de vida
Moderada	3% a 10% de superfície corpórea Impacto na qualidade de vida, seja por sintomas (por exemplo, prurido) ou por região afetada (por exemplo, face)
Grave	>10% de superfície corpórea Grande impacto na qualidade de vida

* estima-se que a área de uma palma corresponda a cerca de 1% da superfície corpórea.

O método de avaliação da gravidade do acometimento da psoríase se faz pela utilização do índice PASI. Os segmentos da cabeça, tronco, extremidades superiores e inferiores são avaliadas individualmente quanto ao espessamento cutâneo, descamação e eritema com graduação em uma escala de 0 a 4. O escore total se dá pela somatória de todos os resultados obtidos em cada área, o qual varia de 0 a 72 (27-29).

O desfecho previamente adotado como demonstrativo de eficácia da terapêutica para psoríase era o PASI 75, o qual corresponde à melhora de ao menos 75% do escore PASI inicial do paciente em questão. Porém, com o advento das novas terapias biológicas demonstrando respostas duradouras e profundas (PASI 100 - completas ou PASI 90 - quase completas), PASI 90 e/ou PASI 100 devem ser considerados os novos desfechos de interesse nas avaliações de eficácia do tratamento para psoríase moderada a grave de acordo com diretrizes de tratamento mais recentes (27-29).

2.4.1. Psoríase moderada a grave

Um estudo transversal conduzido em 26 clínicas dermatológicas em 11 estados do Brasil e envolvendo a avaliação de 1.125 pacientes com psoríase, mostrou que 18,2% deles apresentavam psoríase moderada a grave (39). A abordagem terapêutica da psoríase moderada a grave é multimodal e engloba tanto tratamentos tópicos quanto sistêmicos (6, 10, 26, 29, 30).

A radiação ultravioleta tem sido utilizada no controle das lesões psoriásicas por sua ação anti-inflamatória e por retardar a queratinização da pele. A fototerapia UVB, principalmente de banda estreita possui, ainda, excelente perfil de toxicidade, inclusive sendo indicada em crianças e gestantes. Por isso, é considerada primeira opção terapêutica após falha ao tratamento tópico. Existem diferentes modalidades, entre as quais a radiação UVB e PUVA (14).

Há uma diversidade de drogas utilizadas sistemicamente no controle da psoríase moderada a grave. Essas incluem imunossuppressores ou imunomoduladores como o metotrexato, a ciclosporina, retinóide sistêmico (acitretina) e os agentes biológicos, (6, 30, 31).

O metotrexato, um antagonista do ácido fólico, tem sido utilizado no tratamento da psoríase sistêmica, ungueal e na artrite psoriásica. O mecanismo de ação é centrado em sua atividade imunossupressora nas células T (32).

A ciclosporina, outra droga imunossupressora, é igualmente utilizada no tratamento de psoríase moderada a grave (33). Esse medicamento leva ao controle das lesões em aproximadamente quatro semanas após o início do tratamento, porém exige monitoramento das funções hepática e renal (33).

Os retinóides sistêmicos são utilizados em pacientes com psoríase moderada a grave, incluindo aqueles com psoríase pustulosa e eritrodérmica. Usualmente a acitretina é a droga de escolha, a qual pode ser utilizada em conjunto com radiação UVB e/ou PUVA, objetivando maior taxa de resposta (34). Este medicamento tem potencial teratogênico e, portanto, deve ser evitado em mulheres em idade fértil.

Os agentes biológicos são importantes opções a serem consideradas na abordagem sistêmica da psoríase moderada a grave. Exibem excelente eficácia em curto e longo prazo, com perfil de toxicidade bastante favorável. Essa classe de agentes inclui etanercepte, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol, ustequinumabe, secuquinumabe, ixequinumabe, guselcumabe e o risanzumabe (29).

Recentemente no SUS, o tratamento de psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento sistêmico não biológico (metotrexato, acitretina e ciclosporina), passou a ser realizado com medicamentos biológicos. Para adultos, é recomendado o tratamento em primeira linha de biológicos com adalimumabe, seguido de secuquinumabe ou ustequinumabe em caso de falha ao adalimumabe (12). O PCDT (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas) para efetivação das linhas de tratamento da psoríase moderada a grave com medicamentos biológicos foi atualizado e publicado em 11 de setembro de 2019 (35). De acordo com o PCDT o tratamento de pacientes com psoríase no SUS deve seguir o fluxograma abaixo (Figura 2).

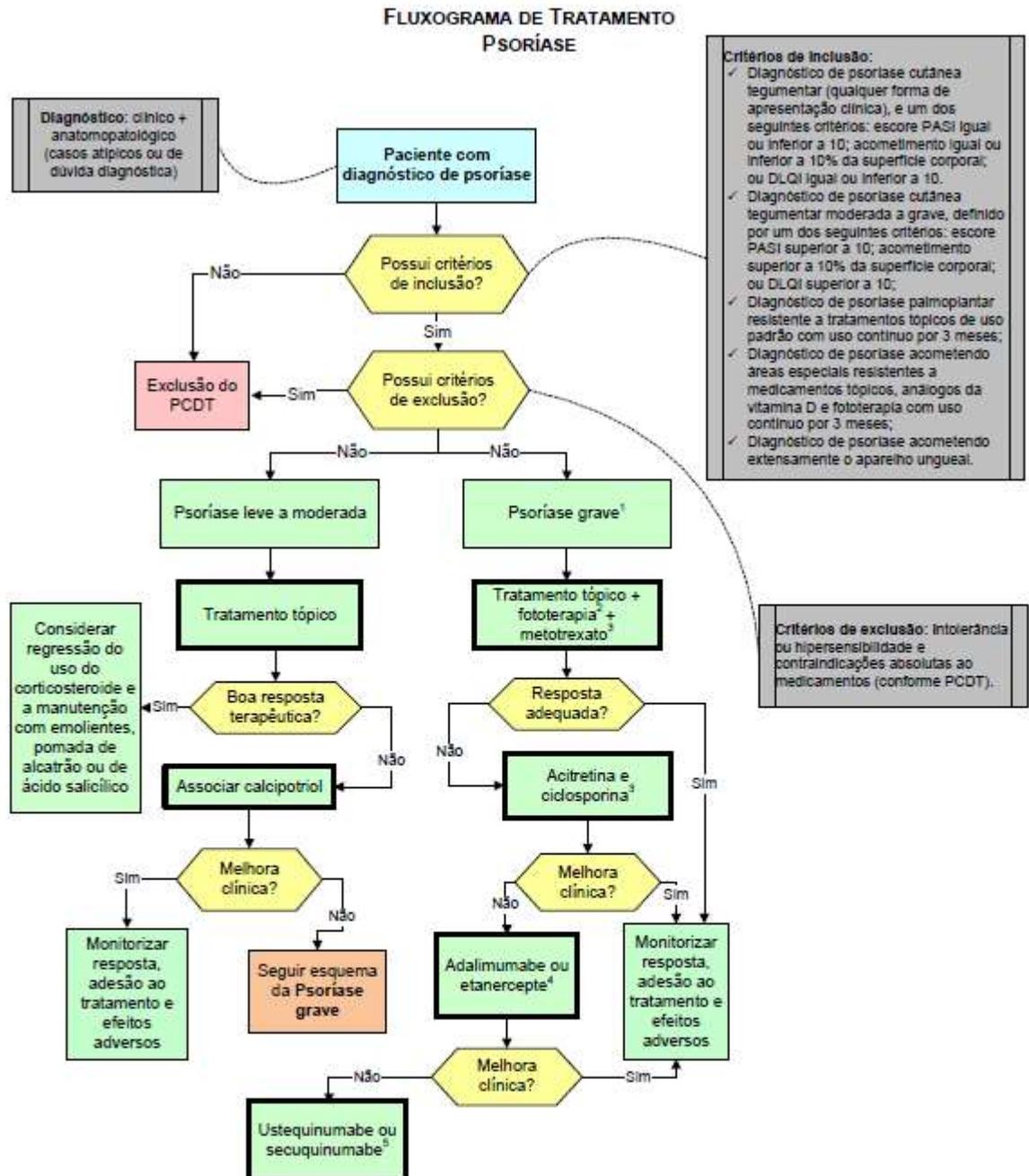


Figura 2. Fluxograma de tratamento da Psoríase no Sistema Único de Saúde. Fonte: PCDT Psoríase do Ministério da Saúde (35).

Comprovadamente, considerando o desfecho de resposta PASI 90, a terapia biológica é significativamente mais efetiva que os agentes sistêmicos convencionais, conforme a Revisão Sistemática e Metanálise em Rede publicada pela Cochrane em 2017 (36). Esse mesmo estudo demonstrou que metotrexato tem superioridade de eficácia no desfecho PASI 90 *versus* placebo (Risco relativo [RR] - 2,6; IC 0,26 - 25,90). Em contrapartida, os imunobiológicos apresentaram

superioridade de eficácia também em PASI 90 *versus* metotrexato (RR adalimumabe vs MTX – 3,73 (IC 2,25 a 6,19) e RR infliximabe vs MTX – 2,86 (2,15 a 3,80), por exemplo) (36).

A evolução dos medicamentos biológicos para o tratamento da psoríase espelhou o entendimento evolutivo da imunopatogênese da doença. As primeiras opções de tratamento biológico se centraram em imunossupressão. No entanto, com a melhor compreensão da patogênese da psoríase, terapias mais direcionadas começaram a ser desenvolvidas e se tornaram disponíveis (11).

O bloqueio seletivo da IL-23 apresenta vantagens importantes quando comparada a alternativas terapêuticas como os inibidores de IL-17 e IL-12/IL-23. A IL-23 é um heterodímero composto de uma subunidade p40 também encontrada na IL-12 e uma subunidade p19 exclusiva da IL-23. A IL-23 é importante para manter as respostas Th17, e os níveis de IL-23 encontram-se elevados na pele psoriásica em comparação com a pele não lesionada (Figura 3) (37).

O bloqueio específico da subunidade p19 da IL-23 evita efeitos no eixo IL-12/Th1 que são observados com o uso de inibidores da subunidade IL-12/IL-23. A inibição da IL-12 pode até ter um efeito negativo no tratamento da doença. Além de apresentar riscos potenciais na imunovigilância tumoral e na defesa do hospedeiro contra patógenos intracelulares devido ao papel dessa citocina na produção de interferon- γ a partir de células T e células natural killer (37).

Em contraste com a inibição das IL-12 e IL-17, o bloqueio da IL-23 também pode apresentar mais benefícios pleiotrópicos ao inibir o desenvolvimento, a expansão e a atividade de células Th/Tc17 patogênicas, levando a reduções de múltiplas citocinas pró-inflamatórias associadas com esse tipo de células, como IL-17, IL-21 e IL-22. Contrariamente à inibição da IL-17, o bloqueio da IL-23p19 não aumenta o risco de infecção por *Candida* e não está associado ao agravamento potencial de doença inflamatória intestinal (DII). Finalmente, a IL-23 também pode ter um papel regulador na produção de IL-17A pelos neutrófilos, que são encontrados em densidades mais altas do que células Th17 na pele lesionada psoriásica (37).

Até o momento, não foram reportados achados de farmacovigilância para infecções oportunistas, neoplasias malignas ou agravamento da DII em relação aos inibidores da IL-23p19 em desenvolvimento (11).

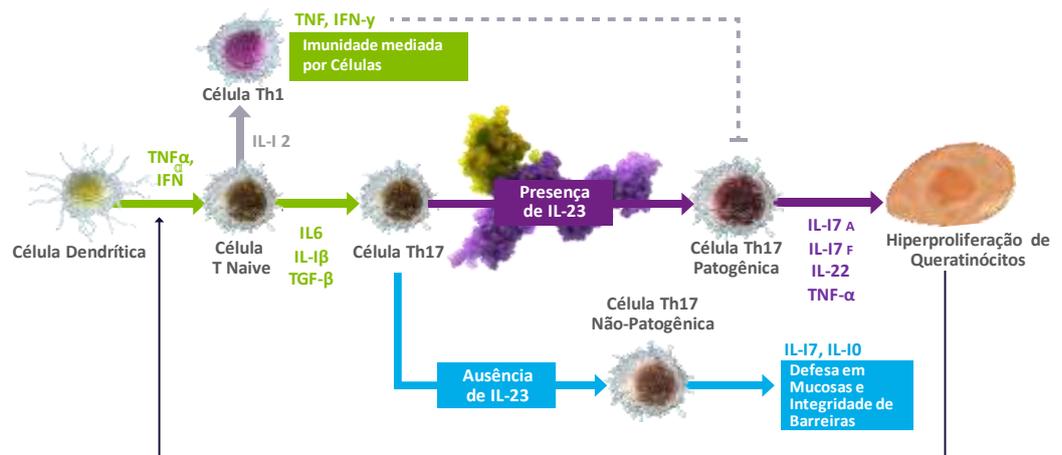


Figura 3. Visão geral da imunopatogênese da psoríase.

2.5. IMPACTO DA PSORÍASE

A Psoríase é uma doença estigmatizante, sendo que o paciente se sente envergonhado e rejeitado. Pode apresentar impacto significativo nas relações sociais, na autoimagem e na autoestima, de forma bem diversa das doenças não dermatológicas. Em relação à depressão, deve-se ressaltar que o impacto psicológico e emocional nem sempre está relacionado à extensão/gravidade da doença cutânea (14).

Por se tratar de uma doença sistêmica, suas manifestações não se limitam à pele. Além da artrite psoriásica, as doenças classicamente relacionadas com psoríase são: a doença de Cohn, a uveíte e os distúrbios psicossociais. Nos últimos anos, a síndrome metabólica e seus componentes isolados – a hipertensão, a obesidade, o diabetes tipo II e a dislipidemia - tem sido associados à psoríase, e ainda, especialmente em quadros mais graves, como fator independente de agravamento do risco cardiovascular. Estudos recentes evidenciaram maior prevalência de doença gordurosa não alcoólica do fígado e de disfunção erétil, secundária à aterosclerose pélvica incipiente, que, inclusive, é preditora de doença cardiovascular futura (14).

Essas associações, verificadas especialmente nos casos de psoríase moderada a grave, são significativamente maiores que as encontradas na população geral. O conhecimento dessas associações, no quadro clínico da psoríase, determina uma nova postura do dermatologista frente à doença (14).

Sommer e colaboradores observaram em um estudo com 581 adultos hospitalizados por psoríase em placa que o risco para comorbidades como diabetes mellitus e doenças cardiovasculares são maiores neste grupo quando comparado com grupo controle. Este fato ocorre aparentemente devido aos efeitos desta doença crônica e inflamatória e, em particular,

deve estar ligado a agentes pró-inflamatórios e citocinas. O risco de complicações cardiovasculares deve apoiar o tratamento da psoríase (38).

O APPISOT, um estudo multicêntrico, observacional e transversal, foi realizado em 26 serviços de referência no tratamento de psoríase em 10 estados brasileiros. A presença de comorbidades crônicas, incluindo etilismo, e um alto impacto na qualidade de vida foram extremamente frequentes entre os pacientes com psoríase avaliados durante o decorrer do estudo. Outro fator de elevado impacto foi a alta frequência de pacientes não trabalhando, mostrando que há perdas e impactos ainda mais profundos para o paciente (39).

Em outro estudo transversal e multicêntrico (BEYOND), 293 indivíduos com mais de 18 anos de idade e diagnóstico prévio de psoríase foram analisados para avaliar a prevalência de síndrome metabólica e de artrite psoriásica nesta população. A prevalência de artrite psoriásica encontrada no estudo foi de 41,8% (IC 95% 36,0-47,6%). Para síndrome metabólica, a prevalência encontrada foi de 50,0%, sendo que 75,5% também foram diagnosticados no período do estudo. Dentre as outras comorbidades analisadas a mais prevalente foi dislipidemia (74,5%), seguida por hipertensão arterial sistêmica (61,8%), obesidade (52,5%) e diabetes mellitus tipo 2 (30,9%) (40).

Estudos comparativos e informações das organizações de pacientes, demonstram que pacientes com psoríase apresentam comprometimento físico e emocional comparável ao ocasionado pela presença de doenças cardíacas, câncer ou diabetes. Pacientes com psoríase apresentam um maior índice de suicídio, de quadros depressivos e de consumo de álcool do que a população geral (14).

Khilji e colaboradores demonstraram que uma mudança de 5 pontos no Índice de Qualidade de Vida de Dermatologia (DLQI - do inglês *Dermatology Life Quality Index*) se correlaciona com uma alteração clinicamente significativa na qualidade de vida (41). Embora não exista correlação entre a avaliação objetiva (que utiliza o PASI) e a qualidade de vida, parece haver uma correlação entre uma melhora do PASI e uma melhora da qualidade de vida. Os tratamentos que levam a uma maior redução do PASI também estão associados a uma maior redução dos índices de qualidade de vida. Um DLQI com valor de 0 ou 1 tem sido proposto como meta de tratamento e indica que a qualidade de vida não é mais afetada pela psoríase (14).

Em uma comparação com demais doenças crônicas como câncer, insuficiência cardíaca congestiva e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), apenas depressão e DPOC demonstraram impacto maior que a psoríase (Figura 4) (42).

	No.	Physical component summary score		Mental component summary score	
		Mean (SD)	Rank*	Mean (SD)	Rank*
Psoriasis	317	41.17 (14.21)	10	45.69 (11.37)	9
Healthy adults [†]	468	55.26 (5.10)	1	53.43 (6.33)	1
Dermatitis [‡]	214	46.88 (11.49)	2	46.16 (12.06)	8
Arthritis [‡]	826	43.15 (11.62)	6	48.81 (11.11)	7
Cancer [‡]	105	45.12 (11.60)	3	48.82 (11.07)	6
Chronic lung disease [†]	182	42.31 (14.08)	8	44.47 (12.28)	10
Hypertension [‡]	2089	44.31 (10.76)	5	52.22 (9.28)	2
Myocardial infarction [‡]	107	42.64 (10.02)	7	51.67 (8.19)	4
Congestive heart failure [‡]	216	34.50 (12.08)	11	50.43 (11.13)	5
Type 2 diabetes [‡]	541	41.52 (11.27)	9	51.90 (9.55)	3
Depression [‡]	504	44.96 (12.05)	4	34.84 (12.17)	11

*Higher rank indicates better functioning.

[†]From National Survey of Functional Health Status.

[‡]From Medical Outcome Study.

Figura 4. Comparação entre adultos saudáveis e pacientes com psoríase e outras doenças crônicas. Retirado de Rapp *et al.* (42)

Em uma *survey* europeia com 18.386 pacientes, a psoríase foi considerada como um problema significativo, com grande impacto em atividades de vida diária, tais quais rotinas de higiene pessoal, escolha das vestimentas e atividades esportivas, denotando assim, pior qualidade de vida (43).

Considerando o efeito negativo que a psoríase tem nos aspectos mental e físico, o tratamento desta doença deve ser avaliado não somente em termos de sua eficácia clínica, mas também seu impacto nas condições de vida do paciente. O uso de medicamentos biológicos tem demonstrado uma melhora nos sintomas da doença, como também melhora na qualidade de vida de pacientes com psoríase (7).

2.6. NECESSIDADE MÉDICA NÃO ATENDIDA

O objetivo final do tratamento da psoríase é conseguir a eliminação completa dos sintomas e sinais da pele. A definição atual de metas de tratamento deve basear-se nos resultados alcançáveis com os medicamentos disponíveis, conforme indicado pelos desfechos de ensaios clínicos randomizados e os resultados observados na prática clínica (44).

A evolução das terapias para o tratamento da psoríase moderada a grave tem se traduzido em melhores respostas PASI. A resposta ou melhora PASI é definida pela melhora do PASI do paciente em relação à linha basal. A resposta PASI 75 (melhora de 75%) tornou-se aceita como uma meta terapêutica razoável para o tratamento biológico da psoríase. Comparações diretas e

indiretas entre tratamentos biológicos baseiam-se, principalmente, nas taxas de resposta PASI 75, PASI 90 e PASI 100, uma vez que esses são os desfechos dos estudos clínicos para o tratamento da psoríase moderada a grave. Por outro lado, não alcançar uma resposta PASI 50 (50% de melhora) é considerado como indicativo de falha terapêutica primária (44).

Com o advento de novos biológicos apresentando altos índices de resposta PASI 90 (e até mesmo PASI 100), as principais diretrizes internacionais de manejo da Psoríase Moderada a Grave passaram a estabelecer como parâmetro ideal o atingimento de PASI 90 e/ou a ausência de sinais e sintomas cutâneos da psoríase (45-51).

A Tabela 2 abaixo apresenta as principais diretrizes de tratamento de psoríase moderada a grave e suas respectivas metas de tratamento.

Tabela 2. Metas de Tratamento para Psoríase Moderada a Grave

Diretriz / Consenso	Objetivos do tratamento com biológico
<i>French Society of Dermatology, 2019 (45)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • PASI Absoluto ≤ 3; ou • DLQI 0 or 1; ou • PASI 90 ou PASI 100
<i>Spanish Academy of Dermatology and Venereology, 2016 (46, 47)</i>	<p>1. OBJETIVO IDEAL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 90 • PGA ≤ 1, ou alternativamente uma região mínima e controlável com tratamentos tópicos (PGA ≤ 2 and PASI < 5) • DLQI ≤ 1 • Remissões prolongadas sem perda de eficácia • ausência de agravamento de comorbidades <p>2. Critério para uma resposta apropriada em longo prazo (mais de 6 meses). Pelo menos 1 dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 75; PASI < 5; PGA ≤ 1 ; DLQI < 5 <p>3. Critério mínimo de eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 50; PASI < 50 se os pacientes estiverem satisfeitos com o tratamento; DLQI < 5
<i>European S3-Guidelines(52-54)(52-54)(51-53)(51-53)(52-54)(38-40)(34-36), 2017 (48-50)</i>	O objetivo fundamental do tratamento é atingir a ausência de sintomas cutâneos; mas um objetivo razoável é atingir uma redução de 75% no índice PASI inicial.
<i>National Psoriasis Foundation (51)</i>	O alvo é um acometimento $\leq 1\%$ da superfície corporal nas avaliações semestrais durante o tratamento de manutenção.

Resposta aceitável após o início do tratamento é considerada como um acometimento $\leq 3\%$ da superfície corporal (sendo o alvo um acometimento $\leq 1\%$) ou como uma redução $\geq 75\%$ na superfície acometida dentro de 3 meses após o início do tratamento.

Consenso da Sociedade Brasileira de Dermatologia para Psoríase 2012 (14)

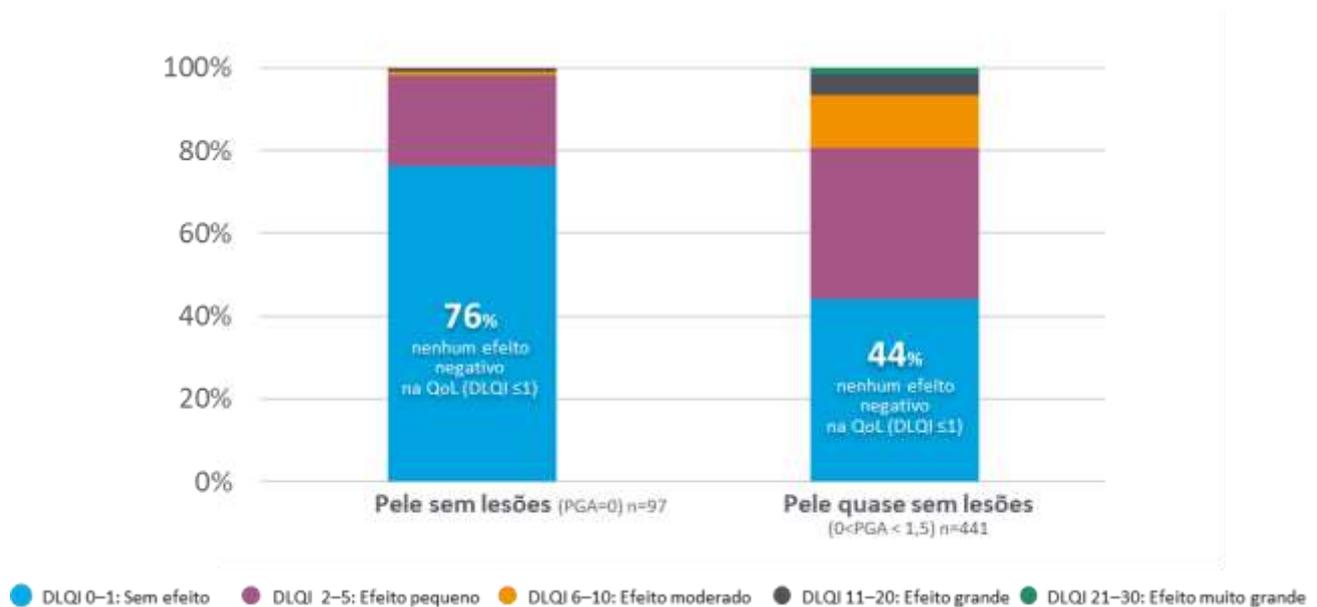
- PASI > 75 – Continuar Tratamento
- PASI entre 50 e 75 e DLQI < 5 – continuar tratamento
- PASI entre 50 e 75 e DLQI > 5 – trocar tratamento
- PASI < 50 – Trocar Tratamento

Além da obtenção da resposta clínica objetiva pelo PASI, é importante a avaliação da percepção subjetiva do paciente quanto à sua qualidade de vida (28). O consenso canadense (2016) destaca um amplo estudo cujo objetivo foi avaliar a correlação entre atingir a resposta PASI 75, PASI 90 ou PASI 100 e seu respectivo impacto na qualidade de vida de pacientes com psoríase moderada a grave. O estudo demonstrou um melhor índice de qualidade de vida para aqueles pacientes que atingiram resposta PASI 90 (probabilidade 2 vezes maior) ou PASI 100 (probabilidade 3 vezes maior) em comparação aos pacientes que atingiram resposta PASI 75 ou inferior a 90 (55).

Um tratamento ineficiente resulta em agravamento desproporcional da qualidade de vida para os pacientes que obtiverem respostas PASI mais baixas, o que pode exacerbar ainda mais comorbidades, e um subsequente uso de recursos de assistência à saúde. Uma resposta \geq PASI 90 está associada a uma melhora da DLQI de mais que o dobro de DMCI (diferença mínima clinicamente importante), proporcionando, assim, melhoras significativas na qualidade de vida dos pacientes (56). Para obter melhoras clinicamente relevantes na qualidade de vida dos pacientes, a DMCI na pontuação de DLQI deve ser de pelo menos quatro pontos (57).

Adicionalmente, o maior impacto na qualidade de vida em pacientes quase sem lesões, quando comparados a pacientes sem lesões, já está bem evidenciado. Um estudo multicêntrico realizado nos EUA que recrutou 538 pacientes com o objetivo de comparar a pontuação DLQI de pacientes quase sem lesões com pacientes sem lesões (PASI 100), demonstrou que cerca de 76% dos pacientes sem lesões relataram nenhum efeito negativo na qualidade de vida ($DLQI \leq 1$) contra apenas 44% dos paciente quase sem lesões (Figura 5) (58).

Figura 5. Comparação do efeito da psoríase na qualidade de vida em pacientes sem lesões e quase sem lesões. Retirado de Takeshita *et al.* (58)



Se no passado, uma resposta PASI 50 e 75 era considerada suficiente e a conquista do PASI 90 uma meta muito distante, atualmente, a redução de 90% do escore PASI pode ocupar o lugar do PASI 75, uma vez que se dispõe de terapias em que esse alvo terapêutico já é uma realidade (59).

Tal realidade já foi, inclusive, reconhecida pela CONITEC, a qual ressaltou em uma de suas análises que a resposta PASI 90 representa o controle quase total ou total dos sintomas e pode ser considerado o desfecho crítico para a escolha do tratamento. Além disso, para efeitos de avaliações econômicas este comitê de avaliação de tecnologias em saúde ponderou adequado adotar como referencial o desfecho PASI 90 em pelo menos 52 semanas de acompanhamento, considerado um critério mais rigoroso e que portanto beneficiaria os pacientes do SUS (60).

3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

3.1. INDICAÇÃO

O risanquizumabe (Skyrizi®) é um antagonista da interleucina-23 indicado para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos que são candidatos a terapia sistêmica ou fototerapia (61).

3.2. POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

A dose recomendada é de 150 mg (duas injeções de 75 mg) administradas por injeção subcutânea na Semana 0, Semana 4 e a cada 12 semanas, iniciando após a 2ª dose (61).

3.3. MECANISMO DE AÇÃO

O Risanquizumabe (Skyrizi®) é um anticorpo monoclonal humanizado da imunoglobulina G1 (IgG1), que se liga seletivamente à subunidade p19 da citocina humana interleucina 23 (IL-23), inibindo a sua interação com o receptor da IL-23. A IL-23 é uma citocina natural que está envolvida em respostas inflamatórias e imunes, o que faz com que risanquizumabe (Skyrizi®) atue inibindo a liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias que contribuem para o perfil inflamatório da psoríase (61).

3.4. APROVAÇÕES NO CENÁRIO INTERNACIONAL

Em abril de 2019, o Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso de Risanquizumabe (Skyrizi®) no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, candidatos à terapia sistêmica ou fototerapia (62). Também em abril de 2019, a Comissão Europeia aprovou o uso de SKYRIZI (risnquizumabe) no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, em adultos candidatos à terapia sistêmica (63).

3.5. PROGRAMA CLÍNICO DO RISANQUIZUMABE (SKYRIZI)

3.5.1. VISÃO GERAL

O programa de estudos clínicos de fase III teve como objetivo comparar a eficácia e a segurança do risanquizumabe com comparadores ativos e com placebo em pacientes com psoríase em placas moderada a grave. Até a presente data, foram concluídos quatro estudos de fase 3, conforme detalhado na Figura 6, sendo os estudos UltIMMA-1, UltIMMA-2 e IMMvent já publicados (1, 64).

	ultimma-1	ultimma-2	immhance	immvent
Número do Estudo	1311.3	1311.28	1311.4	1311.30
População de pacientes	Mista (64% Bio-Naïve)	Mista (57% Bio-Naïve)	Mista (43% Bio-Naïve)	Mista (60% Bio-Naïve)
Comparador ativo	UST	UST	–	ADA
Braço	1. Risanquizumabe: 150mg 2. Ustequinumabe : 45/90mg 3. Placebo	1. Risanquizumabe: 150mg 2. Ustequinumabe : 45/90mg 3. Placebo	1. Risanquizumabe: 150mg 2. Placebo	1. Risanquizumabe: 150mg 2. ADA: 40 mg
Duração do Estudo	52 semanas	52 semanas	104 semanas	48 semanas
Desfechos primários	PASI 90 e sPGA 0/1 na sem 16 (vs pbo)	PASI 90 e sPGA 0/1 na sem 16 (vs pbo)	PASI 90 e sPGA 0/1 na sem 16 (vs pbo)	PASI 90 e sPGA 0/1 na sem 16 (vs ADA)
Desfechos Secundários Principais	<u>Semana 16 (ou 12 se alcançado)</u> PASI 90 (vs ust) sPGA 0/1 (vs ust) PASI 100 (vs ust) PASI 75 (vs ust) @ sem12 sPGA 0/1 (vs ust) @ sem 12 PSS total score (vs pbo) DLQI 0/1 (vs pbo) PSS 0 (vs pbo) DLQI 0/1 (vs uste) <u>Semana 52</u> PASI 90 (vs ust) PASI 100 (vs ust)	<u>Semana 16 (or 12 se alcançado)</u> PASI 90 (vs ust) sPGA 0/1 (vs ust) PASI 100 (vs ust) PASI 75 (vs ust) @ sem12 sPGA 0/1 (vs ust) @ sem12 PSS total score (vs pbo) DLQI 0/1 (vs pbo) PSS 0 (vs pbo) DLQI 0/1 (vs uste) <u>Semana 52</u> PASI 90 (vs ust) PASI 100 (vs ust)	<u>Semana 16</u> PASI 75 (vs pbo) PASI 100 (vs pbo) sPGA 0 (vs pbo) DLQI 0/1 (vs pbo) <u>Semana 52 (em re-randomização)</u> sPGA 0/1(vs pbo)	<u>Semana 16</u> PASI 75 (vs ADA) PASI 100 (vs ADA) <u>Semana 44 (em re-randomização)</u> PASI 90
Tamanho da Amostra	506	491	507	605

Figura 6. Visão geral dos estudos clínicos completos de Fase 3 (1, 64, 65)

3.5.2. ESTUDOS ULTIMMA-1 & ULTIMMA-2

DESENHO DOS ESTUDOS

Os estudos UltIMMa-1 e UltIMMa-2 são dois ensaios clínicos de fase III com duração de 52 semanas, controlados por placebo e comparador ativo, duplo-cegos, *double-dummy*, randomizados, que analisaram a eficácia e segurança do risanquizumabe em relação a placebo e a ustequinumabe em indivíduos com psoríase moderada a grave (64).

Os pacientes foram randomizados na proporção de 3:1:1 para risanquizumabe, ustequinumabe ou placebo, respectivamente. O risanquizumabe 150 mg foi administrado como injeção subcutânea na semana 0, 4, 16, 28, 40. O ustequinumabe 45 mg ou 90 mg, com base no peso corporal basal, foi administrado por injeção subcutânea nas semanas 0, 4, 16, 28, 40.

RESULTADOS

UltIMMa-1

PASI 90: A proporção de 75,3% dos pacientes tratados com risanquizumabe atingiram resposta PASI 90 no final da parte A (semana 16) ($p < 0,0001$), em comparação com 4,9% dos pacientes tratados com placebo usando o método de imputação de não resposta (NRI - do inglês *non responder imputation*) (64).

sPGA 0/1: 87,8% dos pacientes tratados com risanquizumabe obtiveram um escore sPGA (do inglês *Static Physician's Global Assessment*) de pele sem lesões ou quase sem lesões (sPGA 0/1), comparado a 7,8% dos pacientes tratados com placebo no final da parte A (semana 16, NRI) ($p < 0,001$). No final da Parte B (semana 52), 86,2% atingiram PASI 90 e 90,7% dos doentes inicialmente tratados com placebo, que mudaram na semana 16 para o risanquizumabe, atingiram PASI 90 em comparação com os 7,8% dos pacientes anteriormente tratados com placebo (NRI) (64).

UltIMMa-2

PASI 90: 74,8% dos pacientes tratados com risanquizumabe obtiveram PASI 90 no final da parte A (NRI semana 16) em comparação com 2,0% dos pacientes tratados com placebo (NRI) ($p < 0,001$) (64).

sPGA 0/1: 83,7% dos pacientes tratados com risanquizumabe atingiram PGA sem lesões ou quase sem lesões (0/1) na semana 16, versus apenas 5,1% dos pacientes tratados com placebo ($p < 0,001$). No final da Parte B (semana 52), 83,3% atingiram sPGA 0/1 e 87,2 % dos

doentes tratados inicialmente com placebo, que mudaram na semana 16 para o risanquizumabe, atingiram sPGA 0/1 (NRI) (64).

DESFECHOS SECUNDÁRIOS CLASSIFICADOS

PASI 90 – 52 semanas: No final da Parte B, na semana 52 do ensaio UltIMMa-1, 81,9% atingiram PASI 90 em comparação com 44,0% dos pacientes tratados com ustequinumabe ($p < 0,001$). Dos pacientes inicialmente tratados com placebo, que mudaram na semana 16 para o risanquizumabe, 78,4% atingiram resposta PASI90 em comparação com os anteriores 4,9% dos pacientes tratados com placebo. No UltIMMa-2, no final da Parte B, 80,6% dos doentes tratados com risanquizumabe atingiram resposta PASI 90 em comparação com 50,5% dos tratados com ustequinumabe ($p < 0,001$; NRI). Dos doentes inicialmente tratados com placebo, que mudaram na semana 16 para o risanquizumabe, 85,1% atingiram um PASI 90 (64).

PASI 100: No estudo UltIMMa-1, na semana 16, 35,9% dos pacientes tratados com risanquizumabe atingiram PASI 100 em comparação com 12,0% dos tratados com ustequinumabe ($p < 0,001$) e 0,0% dos tratados com placebo (NRI) ($p < 0,001$). Na parte B (semana 52), 56,3% atingiram PASI 100 em comparação com 21,0% dos pacientes tratados com ustequinumabe ($p < 0,001$). Dos pacientes inicialmente tratados com placebo, que mudaram na semana 16 para risanquizumabe, 54,6% atingiram PASI 100 (64).

Nos resultados do ensaio UltIMMa-2, 50,7% dos doentes tratados com risanquizumabe atingiram PASI 100 às 16 semanas em comparação com 24,2% dos doentes tratados com ustequinumabe ($p < 0,001$) e 2,0% com placebo ($p < 0,001$). No final da Parte B, na semana 52, 59,5% dos doentes tratados com risanquizumabe atingiram PASI 100, em comparação com 30,3% dos doentes tratados com ustequinumabe ($p < 0,001$; NRI). Dos doentes inicialmente tratados com placebo, que mudaram na semana 16 para risanquizumabe, 67,0% atingiram PASI 100 (64).

O dobro de doentes que recebeu risanquizumabe atingiu PASI 100 na semana 52 em comparação com os que receberam ustequinumabe, tanto no ultIMMa-1 como no ultIMMa-2 (64), o que significa que até 6 a cada 10 pacientes tratados com risanquizumabe terão uma pele totalmente sem lesões.

RESULTADOS DE SEGURANÇA

O perfil de segurança do risanquizumabe nos ensaios clínicos UltIMMa-1 e UltIMMa-2 foi consistente com os demais estudos clínicos com a droga.

UltIMMa-1

Os pacientes tratados com risanquizumabe apresentaram taxas semelhantes de eventos adversos emergentes do tratamento (TEAE) aos tratados com ustequinumabe e placebo no estudo UltIMMa-1 parte A (49,7%; 50,0% e 51,0%, respectivamente) e parte B (61,3%; 66,7% e 67,0%, respectivamente). Taxas semelhantes de eventos adversos sérios (EAS) foram observadas nesse ensaio em todos os braços de tratamento, com os pacientes tratados com risanquizumabe demonstrando as menores taxas (Tabela 3 e Tabela 4) (64).

Tabela 3. TEAE nos estudos UltIMMa-1 e UltIMMa-2 Parte A. (64)

	UltIMMa-1			UltIMMa-2		
	Risanquizumabe (n = 304)	Ustequinumabe (n = 100)	Placebo (n = 102)	Risanquizumabe (n = 294)	Ustequinumabe (n = 99)	Placebo (n = 98)
Todos os eventos adversos	151 (49,7%)	50 (50,0%)	52 (51,0%)	134 (45,6%)	53 (53,5%)	45 (45,9%)
Eventos adversos sérios	7 (2,3%)	8 (8,0%)	3 (2,9%)	6 (2,0%)	3 (3,0%)	1 (1,0%)
Eventos adversos graves	6 (2,0%)	3 (3,0%)	5 (4,9%)	7 (2,4%)	6 (6,1%)	1 (1,0%)
Eventos adversos que levaram à descontinuação em fármaco em estudo	2 (0,7%)	2 (2,0%)	4 (3,9%)	1 (0,3%)	0	1 (1,0%)
Infecções	75 (24,7%)	20 (20,0%)	17 (16,7%)	56 (19,0%)	20 (20,2%)	9 (9,2%)
Infecções graves	1 (0,3%)	3 (3,0%)	0	3 (1,0%)	1 (1,0%)	0
Tuberculose ativa	0	0	0	0	0	0
Tuberculose latente	0	0	0	0	0	0
Evento adverso cardiovascular importante adjudicado	0	0	0	0	0	0
Neoplasias malignas	1 (0,3%)	0	1 (1,0%)	1 (0,3%)	0	0
Neoplasias malignas, exceto câncer de pele não melanoma	0	0	0	0	0	0
Hipersensibilidade grave	0	0	0	0	0	0
Óbitos (inclusive emergentes do tratamento)	0	0	0	1 (0,3%)*	0	0

Qualquer evento adverso de grau 3 ou 4 de acordo com a classificação de gravidade dos Critérios Comuns de Toxicidade em Reumatologia foi considerado grave. *Um óbito de causa desconhecida ocorreu no dia 189 do estudo, 161 dias após a última dose do fármaco em estudo e fora da janela de eventos emergentes do tratamento.

Tabela 4. TEAE nos estudos UltIMMa-1 e UltIMMa-2 Parte B. (64)

	UltIMMa-1			UltIMMa-2		
	Risanquizumabe (n = 297)	Ustequinumabe (n = 99)	Placebo para risanquizumabe (n = 97)	Risanquizumabe (n = 291)	Ustequinumabe (n = 94)	Placebo para risanquizumabe (n = 94)
Todos os eventos adversos	182 (61,3%)	66 (66,7%)	65 (67,0%)	162 (55,7%)	70 (74,5%)	61 (64,9%)
Eventos adversos sérios	16 (5,4%)	4 (4,0%)	3 (3,1%)	13 (4,5%)	4 (4,3%)	3 (3,2%)
Eventos adversos graves	13 (4,4%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)	5 (1,7%)	1 (1,1%)	5 (5,3%)
Eventos adversos que levaram à descontinuação do fármaco em estudo	0	0	0	2 (0,7%)	2 (2,1%)	2 (2,1%)
Infecções	112 (37,7%)	41 (41,4%)	34 (35,1%)	101 (34,7%)	46 (48,9%)	34 (36,2%)
Infecções graves	2 (0,7%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)	2 (0,7%)	0	0
Tuberculose ativa	0	0	0	0	0	0
Tuberculose latente	1 (0,3%)*	0	0	1 (0,3%)†	0	0
Evento adverso cardiovascular importante adjudicado	0	0	0	2 (0,7%)‡§	0	0
Neoplasias malignas	0	0	1 (1,0%)	1 (0,3%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)
Neoplasias malignas, exceto câncer de pele não melanoma	0	0	0	0	1 (1,1%)	1 (1,1%)
Hipersensibilidade grave	0	0	0	0	0	0
Óbitos (inclusive emergentes do tratamento)	0	0	0	1 (0,3%)‡	0	0

Qualquer evento adverso de grau 3 ou 4 de acordo com a classificação de gravidade dos Critérios Comuns de Toxicidade em Reumatologia foi considerado grave. *Um paciente com tuberculose latente, reportado no dia 365 do estudo e tratado com rifampicina. †Um paciente com soroconversão, sem evidência de doença ativa, reportado durante triagem anual para TB. ‡Um paciente com morte súbita de causa cardíaca no dia 385 do estudo (101 dias após a última dose do fármaco em estudo; o evento não foi considerado relacionado ao fármaco em estudo pelo pesquisador). §Um paciente com infarto do miocárdio tipo 1 no dia 168 do estudo (o evento não foi considerado relacionado ao fármaco em estudo pelo pesquisador).

UltIMMA-2

Taxas semelhantes de TEAE foram observadas no UltIMMa-2. Esses resultados são consistentes com estudos de fase II e III do programa de estudos clínicos de risanquizumabe em psoríase em placas moderada a grave (64). Os pacientes tratados com risanquizumabe demonstraram taxas de eventos adversos comparáveis aos tratados com ustequinumabe e placebo das semanas 0 a 16 (parte A) (45,6%; 53,5% e 45,9%, respectivamente) e das semanas 16 a 52 (55,7%, 74,5% e 64,9%, respectivamente). As taxas de eventos adversos também foram consistentes com resultados de segurança do programa clínico de risanquizumabe (Tabela 3 e Tabela 4).

CONCLUSÕES

Risanquizumabe foi superior ao ustequinumabe e ao placebo em termos de proporcionar melhora substancial das lesões cutâneas com início rápido de ação e manutenção duradoura, em todos os desfechos estudados, incluindo PASI 75, PASI 90 e PASI 100, reforçando a viabilidade da estratégia de abordagem mais direcionada. O perfil global de segurança do risanquizumabe foi similar aos perfis dos grupos placebo e ustequinumabe ao longo de toda a duração dos estudos (64).

3.5.3. ESTUDO IMMVENT

O estudo IMMvent (1) foi incluído na revisão sistemática realizada nesse parecer e é amplamente descrito em sessão posterior.

3.5.4. ESTUDO IMMSTANCE

DESENHO DOS ESTUDOS

O ensaio clínico de fase III IMMstance é um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com duração de 104 semanas, com 88 semanas de tratamento e 16 semanas de acompanhamento (65).

Este estudo avaliou a eficácia e a segurança do risanquizumabe para o tratamento de psoríase em placas crônica moderada a grave em pacientes adultos. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da suspensão e retratamento com o risanquizumabe. Após a suspensão da droga, foi avaliada a manutenção da resposta e resposta ao retratamento (65).

Na fase de tratamento do estudo, os pacientes foram randomizados 4:1 para risanquizumabe ou placebo. Os pacientes que foram originalmente randomizados para placebo mudaram para o risanquizumabe na semana 16 (65).

Na fase de acompanhamento (semana 28 a semana 104), os pacientes do braço risanquizumabe que atingiram sPGA 0/1 na semana 28 foram re-randomizados para continuar com risanquizumabe ou para placebo na proporção de 1:2. A partir da semana 32, qualquer paciente que apresentou recidiva (definida como uma sPGA moderado a grave [> 3]) foi realocado para risanquizumabe imediatamente (65).

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Ambos os desfechos primários da parte A do estudo foram alcançados.

PASI 90: 73,2% dos pacientes tratados com risanquizumabe atingiram PASI 90 na semana 16, em comparação com 2,0% dos pacientes que receberam placebo, usando análises de NRI ($p < 0,001$) (65).

sPGA: 83,5% dos pacientes tratados com risanquizumabe atingiram sPGA 0/1 (pele sem lesões ou quase sem lesões), em comparação com 7,0% dos pacientes tratados com placebo ($p < 0,001$) na semana 16, usando análises de NRI (65).

DESFECHOS SECUNDÁRIOS

PASI 100: 47,2% dos pacientes tratados com risanquizumabe atingiram resposta PASI 100 na 16ª semana em relação a 1,0% dos tratados com placebo, por meio de análises de NRI ($p < 0,001$) (65).

PASI 75: 88,7% dos pacientes tratados com risanquizumabe atingiram PASI 75 na semana 16 versus 8,0% dos tratados com placebo utilizando análises de NRI ($p < 0,001$) (65).

DLQI: 65,4% dos pacientes tratados com risanquizumabe atingiram um escore de DLQI 0/1 na 16ª semana em relação a 3,0% dos pacientes tratados com placebo usando as análises de NRI (65).

MANUTENÇÃO DA RESPOSTA PASI 90 E PASI 100

Entre os pacientes re-randomizados na semana 28, 81,1%, que continuaram o tratamento com risanquizumabe, mantiveram uma resposta de sPGA 0/1 na semana 104. A resposta PASI 90, alcançada por 93,7% dos pacientes tratados com risanquizumabe, foi mantida por 78,4% dos pacientes re-randomizados que continuaram o tratamento, assim como houve incremento de resposta PASI 100 para 61,3% na avaliação de 104 semanas em relação à avaliação prévia em 28 semanas (57,7%), sendo a última dose de risanquizumabe administrada durante o estudo, na semana 88. Essas melhoras foram observadas na maioria dos pacientes com administração contínua de risanquizumabe, demonstrando a durabilidade da resposta ao tratamento com a terapia. O tempo médio até sPGA \geq 3 foi significativamente diferente entre os pacientes re-randomizados para continuar o tratamento com risanquizumabe na semana 28 (tempo não determinado), em comparação àqueles que passaram para o tratamento com placebo (288 dias) ($p < 0,001$), ressaltando a resposta sustentada fornecida pela terapia continuada com o medicamento (66, 67, 110).

RESULTADOS DE SEGURANÇA

Os resultados de eficácia detectados durante o estudo IMMhance foram consistentes com os observados em estudos anteriores com risanquizumabe. Neste estudo, dos 31 pacientes com tuberculose latente que não receberam tratamento específico para a infecção, nenhum desenvolveu tuberculose ativa durante o acompanhamento médio de 55 semanas (67, 111).

CONCLUSÕES IMMhANCE

Os resultados do estudo IMMhance foram consistentes com estudos clínicos de fase III anteriores. O risanquizumabe foi superior ao placebo no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, conforme demonstrado pelos desfechos primários e apoiado por todos os parâmetros secundários classificados na Semana 16.

Os resultados demonstraram o potencial do risanquizumabe em melhorar lesões psoriásicas e em alcançar a remissão das lesões de pele em uma população com psoríase moderada a grave. Este estudo também fornece uma visão abrangente sobre a sustentabilidade do tratamento com risanquizumabe, com melhora das lesões de pele e redução da gravidade da Psoríase sendo alcançada por até 104 semanas (67, 110).

O perfil de segurança do risanquizumabe foi consistente com as observações de estudos anteriores e, portanto, não surgiram achados inesperados. Este estudo enfatiza ainda mais o potencial de risanquizumabe em pacientes adultos com psoríase moderada a grave no alívio dos sintomas da doença (67).

3.6. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS DE ATS

Foram buscados relatórios de avaliação submetidos a agências de avaliação de tecnologias em saúde. Foram analisadas as submissões do risanquizumabe (Skyrizi®) feitas ao *Canadian Agency for Drugs and Technology in Health* (CADTH), ao *National Institute for Health Care Excellence* (NICE) e ao *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), agências do Canadá, Reino Unido e Austrália, respectivamente (68, 69). A PBAC ainda não finalizou a análise de risanquizumabe e, portanto, nenhuma recomendação foi encontrada para esta agência.

Canadian Agency for Drugs and Technology in Health (CADTH)

A CADTH publicou o relatório final, revisado em 24 de junho de 2019, recomendando a utilização e o reembolso de risanquizumabe (Skyrizi®) no tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos (70).

A recomendação e reembolso são válidos desde que o custo do tratamento com risanquizumabe (Skyrizi®) não exceda o custo do tratamento da terapia biológica menos onerosa reembolsada para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave. Outra condição é que o tratamento deve ser descontinuado se a resposta ao risanquizumabe (Skyrizi®) não tiver sido demonstrada em até 16 semanas (70).

National Institute for Health Care Excellence (NICE)

Na Inglaterra, o processo de recomendação do risanquizumabe (Skyrizi®) para o tratamento de psoríase moderada a grave foi encerrado em processo de *Fast Track Appraisal* (FTA) no dia 21 de agosto de 2019. O comitê de avaliação reconheceu que, com as evidências apresentadas pela empresa, o risanquizumabe (Skyrizi®) forneceu benefícios clínicos semelhantes ao guselcumabe e que os custos totais associados ao risanquizumabe (Skyrizi®) foram semelhantes ou inferiores aos custos totais associados ao guselcumabe (71).

Sendo assim, o risanquizumabe (Skyrizi®) foi recomendado como uma opção para o tratamento da psoríase em placas em adultos, em caso de doença grave, definida por PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 10 e um DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) > 10 . Esses são os mesmos critérios de inclusão considerados no PCDT do MS vigente, para psoríase moderada a grave (35).

O uso do medicamento foi recomendado em caso de ausência de resposta a outros tratamentos sistêmicos, incluindo ciclosporina, metotrexato e fototerapia, e ainda em caso de contraindicação ou não tolerância a essas opções terapêuticas. Por fim, o uso foi condicionado ao fornecimento do medicamento pela empresa em um acordo comercial com o *National Health Service* (NHS) (71).

4. DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

De acordo com o Relatório de Recomendação de adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquimumabe e ustequimumabe para psoríase moderada a grave, publicado pelo Ministério da Saúde em 2018 (12), e com o PCDT atualizado recentemente (35), recomenda-se o uso de adalimumabe na primeira etapa de tratamento biológico de pacientes portadores de psoríase moderada a grave após falha, intolerância ou mesmo contraindicação ao uso de terapia padrão, com metotrexato, acitretina e ciclosporina. Secuquimumabe e ustequimumabe foram recomendados como opções de segunda etapa de tratamento biológico, após falha tanto à terapia sistêmica não biológica quanto ao adalimumabe. Assim, considerando o intuito do presente dossiê, de avaliar a incorporação de risanquizumabe (Skyrizi®) em primeira linha de tratamento com medicamento biológico na perspectiva do SUS, o comparador escolhido como tecnologia alternativa foi o adalimumabe.

Adalimumabe é um anticorpo monoclonal humano com ação inibidora do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF) com aprovação de uso no Brasil para dez indicações, incluindo psoríase em placas moderada a grave com indicação de terapia sistêmica. Sua posologia consiste em aplicações subcutâneas de 80 mg (duas injeções) na dose inicial, seguida de doses de 40 mg administradas em semanas alternadas, começando na semana seguinte à dose inicial. Após 16 semanas de tratamento, os pacientes que não apresentam uma resposta adequada podem se beneficiar de um aumento da frequência de dose para 40 mg por semana. Se for obtida uma resposta adequada com o aumento da frequência de dose, esta pode ser reduzida, subsequentemente, para 40 mg em semanas alternadas (61).

5. REVISÃO SISTEMÁTICA

5.1. OBJETIVO

Este documento faz parte do projeto do dossiê para Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) do risanquizumabe (Skyrizi®) para tratamento da psoríase moderada a grave. Nele, apresentamos a revisão sistemática da literatura quanto à eficácia e segurança do risanquizumabe (Skyrizi®).

5.2. MÉTODOS

Realizamos uma revisão sistemática da literatura a fim de identificar todas as evidências disponíveis provenientes de estudos clínicos randomizados de fase III e revisões sistemáticas da literatura, com ou sem metanálise, de avaliação da eficácia do risanquizumabe (Skyrizi®) no tratamento da psoríase moderada a grave para responder a seguinte pergunta de pesquisa:

O risanquizumabe (Skyrizi®) é mais eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave, que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia sistêmica não biológica (metotrexato, acitretina e ciclosporina) em comparação ao tratamento com adalimumabe para o mesmo fim?

5.2.1. PICOT

Para avaliar eficácia do risanquizumabe (Skyrizi®) no tratamento da psoríase moderada a grave, uma pergunta foi desenvolvida com base no acrônimo PICOT (Paciente, Intervenção, Comparadores, *Outcome* [desfecho], *Type of study* [desenho do estudo]).

Tabela 5. Pergunta de Pesquisa - PICOT

População de interesse	Pacientes adultos (≥18 anos) portadores de psoríase em placas moderada a grave, com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento sistêmico (metotrexato, acitretina e ciclosporina) - em primeira linha de tratamento com biológicos.
Intervenção estudada	Risanquizumabe (Skyrizi®)
Comparadores	Adalimumabe (Humira®)
Desfechos de interesse	Desfechos de eficácia clínica: escore PASI (Psoriasis Area and Severity Index) 75, 90 e 100, perfil de toxicidade, e dados de qualidade de vida.
Desenho de estudo	Estudos clínicos de fase III, revisões sistemáticas de literatura e estudos observacionais (dados de mundo real)

5.2.2. Bases de dados e estratégia de busca

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura e ampla busca nas bases de dados computadorizadas Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e The Cochrane Library (CENTRAL) em 18 de julho de 2019.

De maneira geral, a estratégia de busca usou descritores e combinações pertinentes com o tema da revisão: *risankizumab* e *psoriasis* (Tabela 6).

Tabela 6. Estratégia de busca nas bases de dados eletrônicas

("BI 655066"[All Fields] OR "risankizumab"[All Fields]) AND ("psoriasis"[MeSH Terms] OR "psoriasis"[All Fields])

A combinação desses termos forneceu o conjunto de referências consideradas para análise. A busca foi restrita para artigos em humanos e com os seguintes tipos: estudos clínicos randomizados (ECR), revisões sistemáticas e estudos observacionais. Não foi restrita a data de busca nem o idioma.

Foram também revisadas todas as referências dos artigos encontrados, a fim de identificar demais estudos relevantes.

5.2.3. Análise e apresentação dos dados

Os dados foram apresentados de forma descritiva e em tabelas, com avaliação individual dos resultados de cada estudo. O delineamento do estudo foi avaliado criticamente conforme os critérios descritos em formulários recomendados pelo Ministério da Saúde, segundo a Diretriz de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos (72).

5.2.4. Análise da qualidade da evidência

A avaliação geral da qualidade das evidências científicas foi realizada utilizando o sistema de classificação GRADE (Graus de Recomendação, Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação do Grupo de Trabalho). Esta ferramenta foi desenvolvida para revisões e diretrizes, e considera amplas questões clínicas que vão desde o diagnóstico e rastreamento até a prevenção e terapia. A metodologia GRADE é a mais flexível entre as ferramentas existentes, uma vez que permite aumentar ou diminuir os níveis de evidência de acordo com as limitações dos desenhos dos estudos. Os motivos para reduzir a qualidade da evidência incluem graves risco de parcialidade, inconsistência entre os estudos, grave imprecisão dos resultados e provável viés de publicação. As razões para a aumento da qualidade da evidência incluem tamanho de efeito com grande variabilidade e fatores de confundimento plausíveis. O risco de viés das evidências científicas pode ser classificado em alto ou baixo (7).

5.2.5. Resultados

No total, 45 estudos foram identificados na base de dados pesquisada, os quais foram rastreados quanto aos critérios de elegibilidade. Desses, 37 foram excluídos por serem revisões não sistemáticas da literatura, diretrizes de tratamento, análises farmacocinéticas e opiniões de experts, e um artigo foi excluído por se tratar de referência duplicada. Sete artigos completos foram submetidos à análise, sendo cinco excluídos (estudos de fase II, estudos de fase III com comparador uestequinumabe ou placebo). Desta forma, 1 artigo foi selecionado para análise qualitativa (Figura 7 e Tabela 7).

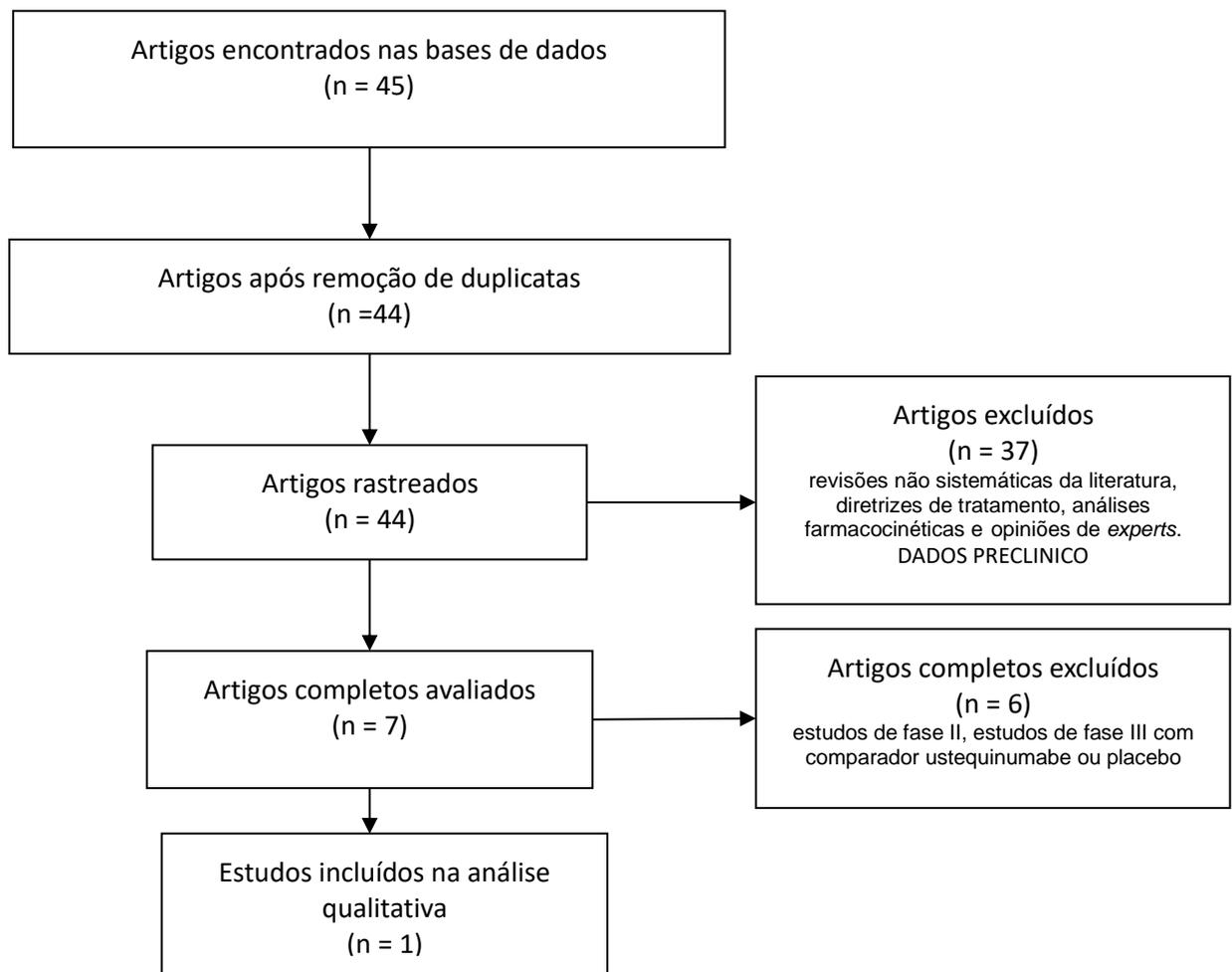


Figura 7. Diagrama do Fluxo de Identificação de Estudos (PRISMA).

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*. Adaptado de Moher *et al.*, 2010 (73).

Tabela 7. Artigo selecionado para análise qualitativa.

Referência	Desenho do estudo	Amostra (n)
Reich K <i>et al.</i> , 2019 IMMvent (1)	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado (por comparador ativo: adalimumabe)	n = 605

5.2.6. Resumo das evidências clínicas

IMMvent (1)

Objetivos do estudo

Comparar a eficácia e a segurança do risanquizumabe em relação ao adalimumabe no tratamento de psoríase em placa moderada a grave.

Desenho do estudo e metodologia

Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e *double-dummy*, com comparador ativo (adalimumabe), constituído de duas partes distintas: a parte A (semanas 0 a 16), que avaliou a superioridade do risanquizumabe sobre o adalimumabe; e a parte B (semanas 16 a 44), que investigou a eficácia do risanquizumabe em pacientes atingindo resposta intermediária (Psoriasis Area and Severity Index [PASI] ≥ 50 a < 90) ao adalimumabe durante a parte A do estudo.

Os pacientes foram randomizados 1:1 para risanquizumabe ou adalimumabe na parte A do estudo. Na semana 16 (ao início da parte B), os pacientes que primeiramente foram alocados para adalimumabe e atingiram ao menos 90% de melhora do PASI em relação ao início do tratamento (PASI 90) permaneceram com o medicamento. Os pacientes que atingiram menos de 50% de melhora (PASI 50) foram alocados para o braço risanquizumabe. Por fim, aqueles que atingiram resposta intermediária ao adalimumabe – isto é, entre 50 e 90% (\geq PASI 50 e $<$ PASI 90) – foram re-randomizados 1:1 para risanquizumabe ou para seguir com adalimumabe na parte B do estudo. Os pacientes inicialmente randomizados para risanquizumabe permaneceram alocados nesse braço de tratamento na parte B.

Além disso, os pacientes foram estratificados de acordo com o peso (≤ 100 kg versus > 100 kg) e o uso prévio de inibidores de TNF-alfa (0 versus ≥ 1).

Durante toda a condução do estudo, pacientes, investigadores e todos os envolvidos nos centros de pesquisa permaneceram cegos. Para tanto, utilizou-se a estratégia de estudo *double-dummy*, em que todos os pacientes recebem o mesmo número de aplicações, e com a mesma aparência.

Desfechos

Na parte A do estudo, os desfechos coprimários foram PASI 90 e escore de avaliação estática global do médico, *Static Physician's Global Assessment* (sPGA) sem lesão ou quase sem lesão (escore de 0 ou 1). Os desfechos secundários incluíram alcançar redução de 75% e 100% na semana 16 (PASI 75 e PASI 100).

Já na parte B, entre o grupo de resposta intermediária de pacientes que foram re-randomizados, o desfecho primário foi o PASI 90 na semana 44. Os desfechos secundários incluíram a proporção de pacientes que alcançaram PASI 50, 75, 90 e 100, além de escores sPGA de 0 ou 1 e mudança no DLQI e escore de avaliação de limitação ao trabalho (*Work Limitations Questionnaire* - WLQ) nas semanas 16 e 44.

População do estudo

Pacientes adultos (idade ≥ 18 anos), diagnosticados com psoríase crônica em placas moderada a grave (com ou sem artrite psoriásica) e estável por no mínimo seis meses, com acometimento de ao menos 10% da superfície corpórea, com PASI ≥ 12 e escore sPGA ≥ 3 . Esses pacientes deveriam ser candidatos à terapia sistêmica ou fototerapia e elegíveis para tratamento com adalimumabe.

Resultados

Foram randomizados 605 pacientes para receber risanquizumabe (n=301) ou adalimumabe (n=304). No total, 585 pacientes (97%) completaram a parte A do estudo e destes 550 (94%) completaram a parte B.

Para a análise dos desfechos coprimários da parte A, os dados dos 605 pacientes foram incluídos. Para a análise do desfecho primário da parte B, foram incluídos os 109 pacientes re-randomizados na semana 16, 53 pacientes re-randomizados para risanquizumabe e os 56 pacientes re-randomizados para continuar com adalimumabe na semana 16.

As características basais da população do estudo, tanto demográficas quanto em relação à própria psoríase, estavam balanceadas entre os grupos (Tabela 8). A maior parte dos pacientes era do sexo masculino, com idade média de 46 anos (desvio padrão [DP] 13) e peso médio de 90 kg (DP 24). A média observada de PASI basal foi 20 (DP: 7) e a média de envolvimento de superfície cutânea foi de 26% (DP: 17). As proporções de 39% dos pacientes alocados para receber risanquizumabe e 37% dos randomizados para adalimumabe relataram realização de qualquer terapia biológica prévia. Dessa forma, mais de 60% dos pacientes incluídos em cada grupo era de primeira linha de terapia biológica, os quais se enquadram na pergunta de pesquisa deste dossiê. De forma geral, entre os pacientes re-randomizados na parte B do estudo, os grupos permaneceram equilibrados.

Tabela 8. Características demográficas e clínicas basais da população do estudo.

	Risanquizumabe (n=301)	Adalimumabe (n=304)
--	---------------------------	------------------------

Idade (anos)	45,3 (13,8)	47,0 (13,1)
Sexo		
Mulher	91 (30%)	92 (30%)
Homem	210 (70%)	212 (70%)
Etnicidade		
Branco	245 (81%)	263 (87%)
Asiático	41 (14%)	35 (11%)
Negro ou Afro-americano	11 (4%)	6 (2%)
Outro	4 (1%)	-
Peso, kg	88,8 (23,1)	91,4 (24,6)
Peso >100kg	82 (27%)	87 (29%)
IMC, kg/m²	30,2 (7,9)	30,8 (7,4)
Diagnóstico de artrite psoriásica	23 (7,6)	37 (12,2)
PASI	20,0 (7,5)	19,7 (7,5)
sPGA de gravidade	58 (19%)	58 (19%)
Envolvimento da área corpórea, %	26,5% (17)	25,5% (17)
Qualquer terapia biológica prévia	118 (39%)	111 (37%)
Terapia TNFi prévia (excluindo adalimumabe)	44 (15%)	45 (15%)
Terapia não TNFi prévia	95 (32%)	83 (27%)
Terapia com inibidor IL-12 e IL-23	35 (12%)	21 (7%)
Terapia com inibidor IL-17	60 (20%)	64 (21%)

IMC: índice de massa corpórea; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; sPGA: *Static Physician's Global Assessment*

Neste estudo, todos os desfechos primários e secundários foram atingidos (Tabela 9). Na semana 16, foi observada uma maior proporção de pacientes do grupo risanquizumabe que alcançou PASI 90 e escores sPGA de 0 ou 1, assim como PASI 75 e PASI 100 em relação aqueles do grupo adalimumabe.

Entre os pacientes considerados respondedores intermediários ao adalimumabe e que foram re-randomizados para risanquizumabe na parte B do estudo, evidenciou-se uma maior proporção de pacientes que atingiram PASI 90 e PASI 100 na semana 44, quando comparado aos pacientes re-randomizados para seguir com adalimumabe. Em concordância com esses dados encontrados, uma maior parte dos pacientes que receberam risanquizumabe alcançaram escores sPGA de 0 tanto na parte A quanto na parte B do estudo.

Tabela 9. Desfechos primários e secundários observados.

	Semana 16		Diferenças absolutas ajustadas (IC 95%)	P
	Risanquizumabe (n=301)	Adalimumabe (n=304)		
PASI 90	218 (72%)	144 (47%)	24,9% (17,5-32,4)	<0,0001
sPGA 0 ou 1	252 (84%)	183 (60%)	23,3% (16,6-30,1)	<0,0001
PASI 100	120 (40%)	70 (23%)	16,7% (9,5-23,9)	<0,0001
sPGA 0	124 (41%)	71 (23%)	17,7 (10,4-24,9)	<0,0001
PASI75	273 (91%)	218 (72%)	18,9% (13,0-24,9)	<0,0001
	Semana 44			

	Adalimumabe para risanquizumabe (n=53)	Adalimumabe para adalimumabe (n=56)	Diferenças absolutas ajustadas (IC 95%)	P
PASI 90	35 (66%)	12 (21%)	45,0% (28,9-61,1)	<0,0001
sPGA 0 ou 1	39 (74%)	19 (34%)	38,9% (22,0-55,8)	<0,0001
PASI 100	21 (40%)	4 (7%)	32,8% (18,8-46,9)	<0,0001
sPGA 0	21 (40%)	4 (7%)	32,8% (18,8-46,9)	<0,0001
PASI75	48 (91%)	26 (46%)	44,2% (29,2-59,2)	<0,0001

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; sPGA: *Static Physician's Global Assessment*

A proporção de pacientes que alcançaram PASI 90 foi significativamente maior no grupo risanquizumabe em comparação ao grupo adalimumabe, superioridade já observada a partir da semana 8 (Figura 8A). Em relação ao escore sPGA, uma maior proporção de pacientes do grupo risanquizumabe atingiu escores 0 ou 1 a partir da semana 4, quando comparados com o grupo adalimumabe (Figura 8B).

No que se refere à proporção de pacientes que atingiu PASI 100 e escores sPGA igual a 0 (Figura 8C e D), foram evidenciadas diferenças significativas entre os grupos desde a semana 8, favorecendo o risanquizumabe.

Entre os pacientes considerados respondedores intermediários ao adalimumabe na parte A do estudo e que foram re-randomizados para risanquizumabe, na semana 4 da parte B foi demonstrada uma maior proporção de pacientes que atingiu PASI 90 em relação aqueles re-randomizados para seguir com adalimumabe (Figura 9A). Além disso, foi observada uma maior proporção de PASI 100 (Figura 9C) e escores sPGA de 0 (Figura 9D) na semana 8 da parte B do estudo. Durante a parte B, os respondedores intermediários realocados para risanquizumabe demonstraram média de melhora de 93% em relação ao PASI quando comparados aos pacientes re-randomizados para continuar com adalimumabe (média de melhora de 72% do PASI) na semana 44 ($p < 0,0001$).

Tais diferenças observadas entre os grupos foram constantes durante toda a condução do estudo.

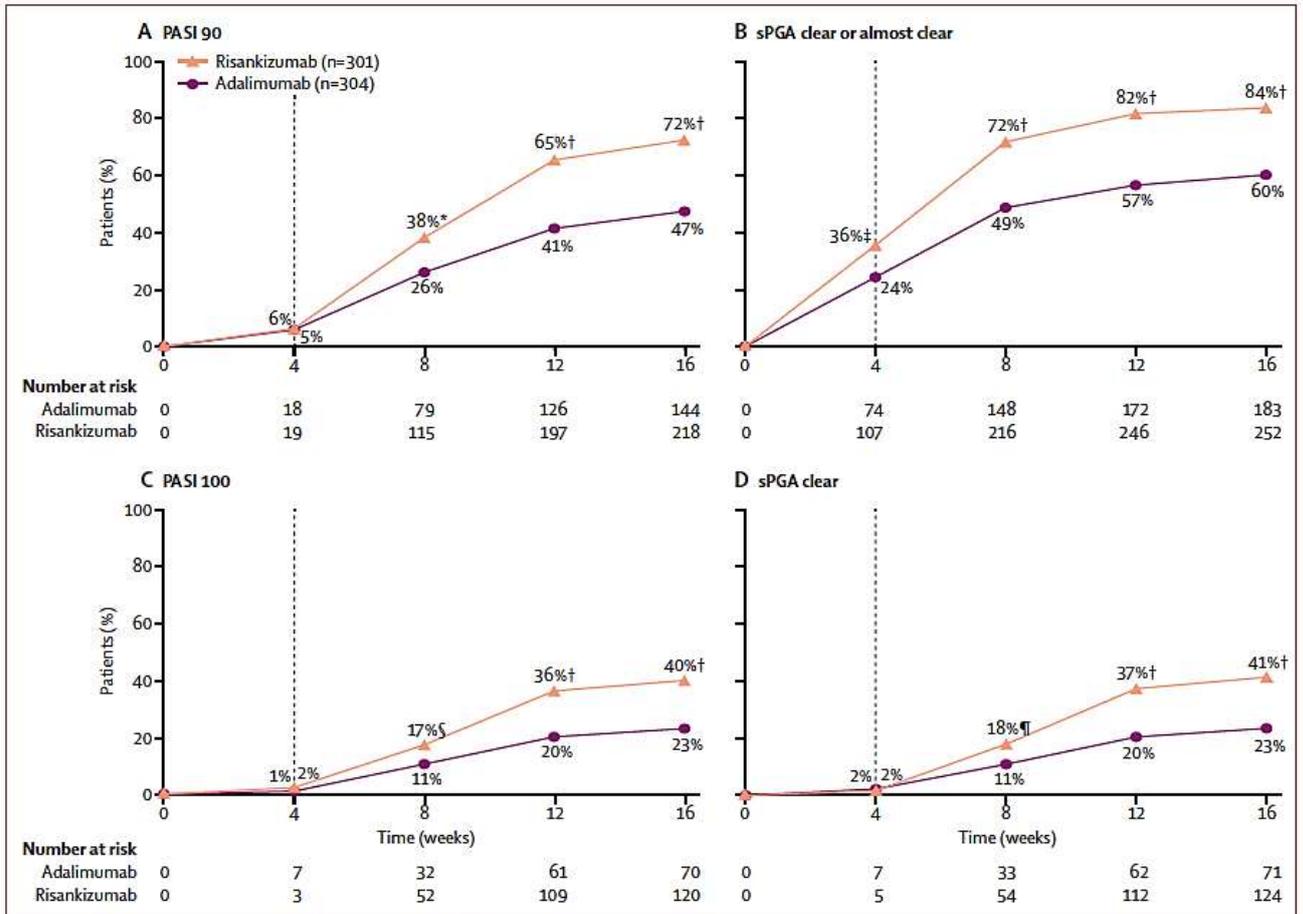


Figura 8. Proporção de pacientes (imputação de não respondedores) atingindo (A) PASI 90, (B) sPGA sem lesão ou quase sem lesão (0 ou 1), (C) PASI 100 e (D) sPGA sem lesão (0) desde a linha de base até o final da semana 16.

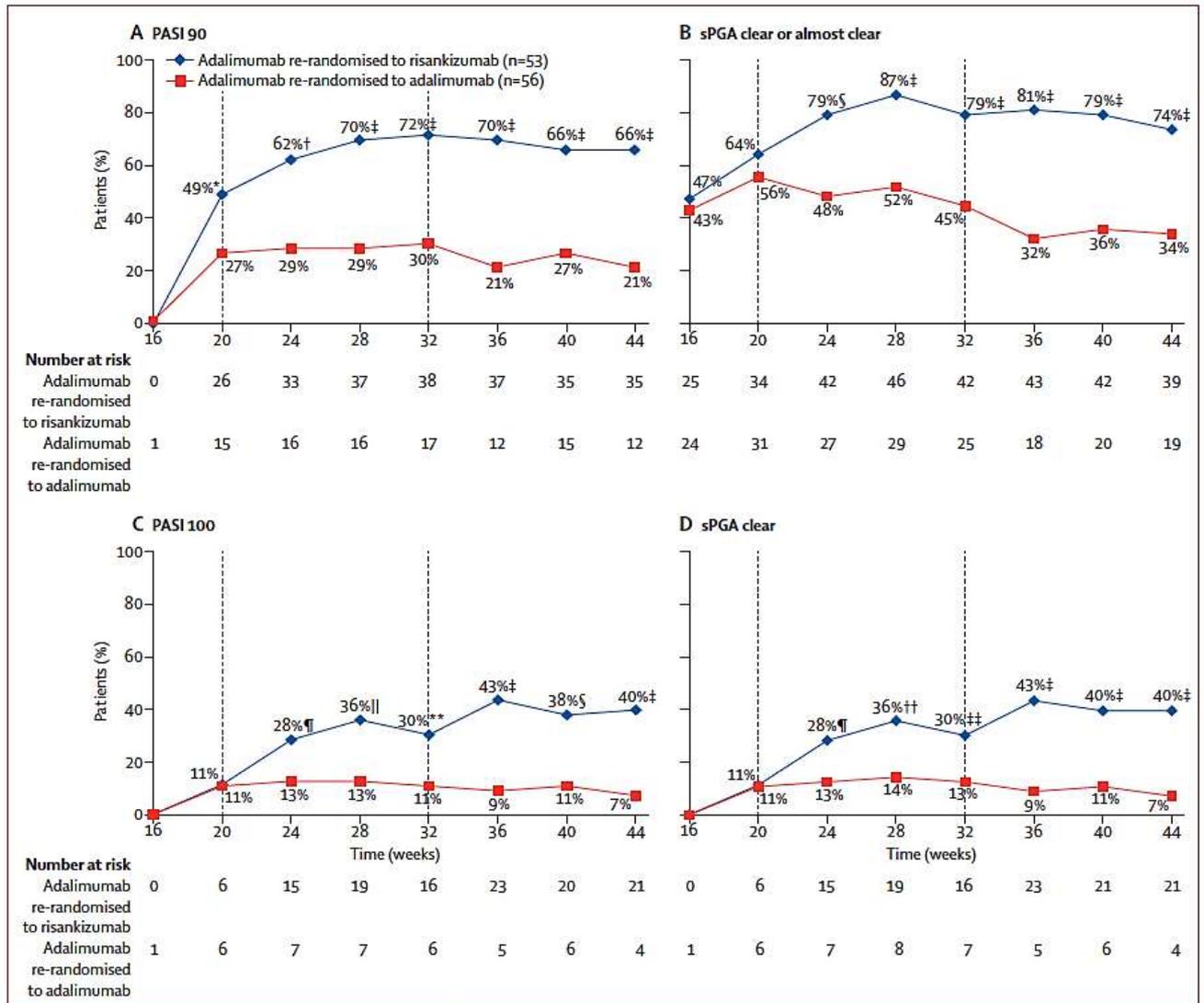


Figura 9. Proporção de pacientes re-randomizados (imputação de não respondedores) atingindo (A) PASI 90, (B) sPGA sem lesão ou quase sem lesão (0 ou 1), (C) PASI 100 e (D) sPGA sem lesão desde a linha de base até o final da semana 44.

Em relação à qualidade de vida, observou-se uma maior proporção de pacientes com escore DLQI de 0 ou 1 (sem impacto na vida do paciente) no grupo risankizumabe do que no grupo adalimumabe (198 [66%] *versus* 148 [49%]; $p < 0,0001$). Tal observação também foi realizada no grupo de respondedores intermediários re-randomizados para risankizumabe em comparação aos realocados para adalimumabe (35 [66%] *versus* 16 [29%]; $p < 0,0001$). Quanto aos escores WLQ, maiores mudanças em relação à linha de base foram observadas na semana 16 no grupo de pacientes tratados com risankizumabe ($p = 0,0123$).

Respostas clínicas importantes foram observadas em outros grupos de tratamento. Pacientes tratados com adalimumabe e que alcançaram menos do que PASI 50 na semana 16

demonstraram benefício clínico ao serem re-randomizados para risanquizumabe, com 21 (61%) pacientes desse grupo alcançando PASI 90 e 24 (63%) pacientes alcançando escores sPGA 0 ou 1 na semana 44.

Adicionalmente, entre os pacientes que receberam risanquizumabe continuamente durante todo o estudo, o benefício avaliado na semana 16 (PASI 90 e sPGA de 0 ou 1) foi consistente até a semana 44.

Dados de Segurança

As frequências de eventos adversos relacionados ao tratamento, eventos adversos sérios e eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento foram baixas em ambos os braços de tratamento, mesmo nos grupos re-randomizados (Tabela 10 e Tabela 11).

Os eventos adversos mais frequentemente reportados ($\geq 5\%$ dos pacientes de cada grupo) na parte A do estudo foram infecção de vias aéreas superiores (IVAS) e cefaleia. Um evento adverso sério de depressão foi relatado no grupo risanquizumabe e uma infecção grave ocorreu em um ($<1\%$) paciente de cada grupo: abscesso abdominal e sepse no grupo adalimumabe e abscesso perirretal no grupo risanquizumabe. Não foram relatados casos de retocolite ulcerativa ou doença de Crohn, tuberculose, ou reação de hipersensibilidade em nenhum dos grupos.

Neoplasia foi reportada em um paciente de cada grupo durante a parte A: uma paciente com carcinoma lobular invasivo de mama no grupo risanquizumabe e um paciente com neoplasia maligna de vesícula biliar estágio clínico IV no grupo adalimumabe, essa última culminando em óbito.

Durante a parte B do estudo, os eventos adversos ocorreram em 40 (75%) pacientes realocados para risanquizumabe e em 37 (66%) pacientes re-randomizados para continuar com adalimumabe. Eventos adversos sérios aconteceram em três (6%) pacientes realocados para risanquizumabe e em dois (4%) que permaneceram recebendo adalimumabe. Os eventos adversos mais frequentemente reportados foram IVAS, bronquite, infecção do trato urinário, artralgia, dorsalgia e cefaleia. Infecções sérias foram reportadas em dois (4%) pacientes realocados para risanquizumabe (influenza e infecção de trato urinário) e em nenhum paciente do grupo adalimumabe. Nenhum evento cardiovascular maior, tuberculose ativa, reação de hipersensibilidade, neoplasia ou óbito foi reportado durante a parte B do estudo.

Tabela 10. Visão geral dos eventos adversos emergentes do tratamento até o final da semana 16.

	Risanquizumabe (n=301)	Adalimumabe (n=304)
Qualquer evento adverso	168 (56%)	173 (57%)
Eventos relacionados ao medicamento	55 (18%)	61 (20%)
Eventos adversos sérios	10 (3%)	9 (3%)
Eventos adversos sérios relacionados ao medicamento	2 (1%)	4 (1%)
Eventos adversos graves	10 (3%)	10 (3%)
Evento adverso levando a descontinuação do medicamento	4 (1%)	6 (2%)
Infecção	88 (29%)	74 (24%)
Infecção séria	1 (<1%)	1 (<1%)
Infecção oportunista	0	1 (<1%)
Tuberculose ativa	0	0
Tuberculose latente	0	0
Hipersensibilidade séria	0	0
Evento cardiovascular adverso maior adjudicado	1 (<1%)	0
Eventos hepáticos	5 (2%)	3 (1%)
Neoplasia	1 (<1%)	1 (<1%)
Neoplasia excluindo câncer de pele não melanoma	1 (<1%)	1 (<1%)
Mortes (incluindo não emergentes do tratamento)	1 (<1%)	2 (1%)

Tabela 11. Visão geral dos eventos adversos emergentes do tratamento da semana 16 até a semana 44 (população de segurança)

	Risanquizumabe (semana 0-16) para risanquizumabe (semana 16-44) (n=294)	Pacientes re-randomizados		Adalimumabe NR (semana 0-16) e <PASI 50 (semana 16) para risanquizumab e (semana 16-44) (n=38)	Adalimumabe (semana 0-16) e <PASI 90 (semana 16) para adalimumabe (semana 16-44) (n=144)
		Adalimumabe (semana 0-16) e PASI 50 para <PASI 90 (semana 16) para risanquizumab e (semana 16-44) (n=53)	Adalimumabe (semana 0-16) e PASI 50 para <PASI 90 (semana 16) para adalimumabe (semana 16-44) (n=56)		
Qualquer evento adverso	66 (22%)	16 (30%)	12 (21%)	8 (21%)	28 (19%)
Evento adverso relacionado ao medicamento	188 (64%)	40 (75%)	37 (66%)	23 (61%)	98 (68%)
Evento adverso sério	4 (1%)	1 (2%)	0	2 (5%)	1 (1%)
Evento adverso sério relacionado ao medicamento	12 (4%)	3 (6%)	2 (4%)	4 (11%)	5 (3%)
Evento adverso grave	14 (5%)	3 (6%)	5 (9%)	4 (11%)	6 (4%)
Evento adverso levando à descontinuação	5 (2%)	0	3 (5%)	1 (3%)	1 (1%)
Infecção	119 (40%)	25 (47%)	18 (32%)	15 (39%)	68 (47%)
Infecção séria	3 (1%)	2 (4%)	0	2 (5%)	2 (1%)
Infecção oportunista	2 (1%)	0	0	0	0
Tuberculose ativa	0	0	0	0	0
Tuberculose latente	1 (<1%)	1 (2%)	0	1 (3%)	0
Hipersensibilidade séria	0	0	0	0	0

Evento cardiovascular adverso maior adjudicado	0	0	0	1 (3%)	0
Eventos hepáticos	8 (3%)	1 (2%)	4 (7%)	0	6 (4%)
Neoplasia	2 (1%)	0	0	0	0
Neoplasia excluindo câncer de pele não melanoma	1 (<1%)	0	0	0	0
Mortes (incluindo não emergentes do tratamento)	0	0	0	0	0

NR: Não respondedores

Eventos hepáticos foram relatados em cinco pacientes tratados com risanquizumabe e em três com adalimumabe, sendo que um dos pacientes do grupo risanquizumabe, o qual fazia uso concomitante de isoniazida como profilaxia para reativação de tuberculose, foi descontinuado do estudo por tal motivo.

O estudo reportou um óbito no grupo risanquizumabe por infarto agudo do miocárdio no dia 73 de tratamento e dois no grupo adalimumabe (abscesso abdominal, sepse e perfuração gástrica no pós-operatório de colecistectomia e um por câncer de vesícula biliar, supramencionado). Nenhum dos óbitos foram considerados relacionados ao tratamento pelos investigadores.

Discussão

Neste estudo de Fase III, risanquizumabe foi superior ao adalimumabe para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos, com ou sem artrite psoriásica e em maioria *naïves* ao tratamento com medicamentos biológicos. Foi demonstrada a superioridade tanto nos desfechos coprimários quanto nos secundários avaliados.

A resposta foi observada precocemente e se manteve consistente durante toda a condução do estudo. Vale notar que mesmo os respondedores intermediários (\geq PASI 50 a $<$ PASI 90) e não respondedores ($<$ PASI 50) ao adalimumabe, quando realocados para receber risanquizumabe demonstraram eficácia similar àqueles randomizados para tal na parte A do estudo.

Eventos adversos relacionados ao tratamento foram similares entre os grupos e não houve nenhum evento adicional naqueles pacientes que foram re-randomizados de adalimumabe para risanquizumabe. Esses pacientes o fizeram sem nenhum período de *washout* (tempo para

que um medicamento seja excretado do corpo antes do início de outro) do adalimumabe e a frequência de eventos adversos, assim como a gravidades destes permaneceram similares ao observado na parte A do estudo.

A eficácia e o perfil de segurança do risanquizumabe evidenciados nesse estudo é consistente com os reportados em dois outros estudos de fase III (UltIMMa-1 e UltIMMa-2) (74), validando e reiterando o papel do risanquizumabe no tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos. Quanto ao perfil de eficácia e toxicidade observado com o adalimumabe, também é consistente com o já reportado em estudos de fase III (75, 76).

O PASI 75 era a definição anteriormente utilizada para se considerar resposta ao tratamento da psoríase em placas (77), e ele foi considerado – porém a resposta PASI 90 é uma realidade com o advento das novas terapias biológicas e está comprovadamente relacionada a uma maior qualidade de vida para os pacientes. Assim sendo, esse rigoroso desfecho foi adotado nesse estudo do risanquizumabe e deverá ser considerado o novo padrão de resposta no tratamento da psoríase em placas moderada a grave.

Conclusão

O tratamento com risanquizumabe (Skyrizi®) demonstra superioridade clínica e estatisticamente significativa em relação ao adalimumabe, resultando em melhora substancial da pele em pacientes adultos portadores de psoríase em placas moderada a grave. Essa superioridade foi avaliada por estudo clínico multicêntrico, randomizado e de fase III, que selecionou rigorosos desfechos coprimários: PASI 90 e escore sPGA 0 ou 1, bem como utilizou-se de métodos estatísticos conservadores (NRI) para a análise de superioridade.

O estudo atingiu os seus desfechos primários de PASI 90 (risnquizumabe vs. adalimumabe, 72,4% vs 47,4%; $p < 0,001$) e sPGA 0/1 (risnquizumabe vs. adalimumabe, 83,7% vs 60,2%; $p < 0,001$) na 16ª semana. Todos os desfechos secundários do estudo também alcançaram significância estatística com valores de $p < 0,001$.

A parte B do ensaio IMMvent demonstrou a resposta duradoura de melhora das lesões de pele com risanquizumabe (com base no PASI 90 e PASI 100) na semana 44 (risnquizumabe vs. adalimumabe, 66% e 39,6% vs 21,4% e 7,1%; $p < 0,001$).

Tal resposta obtida com risanquizumabe (Skyrizi®) foi rápida e duradoura, o que se traduziu em melhor qualidade de vida (escore DLQI 0 ou 1) em comparação ao adalimumabe. Esse dado corrobora a significância clínica dos achados de superioridade do risanquizumabe (Skyrizi®) em relação ao adalimumabe.

Análise da Qualidade da Evidência

O risco de viés do estudo IMMvent foi em geral baixo e não foi identificado viés que comprometesse a credibilidade dos achados do estudo (Tabela 12). A graduação da qualidade dos desfechos está descrita na Tabela 13.

Tabela 12. Risco de viés do estudo IMMvent

Referência	Sequência randomizada	Allocation concealment	Cegamento dos pacientes e dos envolvidos na condução do estudo	Cegamento da avaliação dos resultados	Dados incompletos	Reporte seletivo de dados	Outros vieses
Reich K et al., 2019 IMMvent (1)	+	+	+	?	+	+	+

6. (+) Baixo risco de viés

7. (-) Alto risco de viés

8. (?) Risco de viés desconhecido

9. Nota: Estudo financiado pela AbbVie e Boehringer Ingelheim.

Tabela 13. Avaliação da qualidade de evidência pelo sistema GRADE.

Desfecho	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Qualidade da evidência GRADE
PASI 90	não grave	não grave	não grave	não grave	Alta
sPGA	não grave	não grave	não grave	não grave	Alta
PASI 75	não grave	não grave	não grave	não grave	Alta
PASI 100	não grave	não grave	não grave	não grave	Alta
PASI 50	não grave	não grave	não grave	não grave	Alta
DLQI	não grave	não grave	não grave	não grave	Alta
WLQ	não grave	não grave	não grave	não grave	Alta

Nota: PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; sPGA: *Static Physician's Global Assessment* DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; WLQ: *Work Limitations Questionnaire*.

6. EVIDÊNCIAS ADICIONAIS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

Nesta seção serão descritos os resultados relevantes de risanquizumabe (Skyrizi®) obtidos de estudos que foram encontrados durante a revisão sistemática, porém não se enquadravam na estratégia PICOT.

ARMSTRONG ET AL. (78)

Objetivos do estudo

Estimar a taxa relativa de resposta dos novos tratamentos para psoríase durante os períodos de resposta primária e manutenção, por meio dos desfechos PASI 90 e PASI 100.

Desenho do estudo e metodologia

Revisão sistemática da literatura dos dados de estudos clínicos randomizados de fase II ou III de tratamentos e dosagens aprovados pela *European Medicines Agency* (EMA) para o tratamento de psoríase moderada a grave em pacientes adultos.

Os tratamentos analisados incluíram:

- **Agentes anti-TNF:** adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte e infliximabe
- **Agentes anti-IL:** brodalumabe, guselcumabe, ixequizumabe, risanquizumabe, secuquinumabe, tildraquizumabe e ustequinumabe
- **Agentes anti-PDE4:** apremilast
- **Esteres de ácido fumárico:** dimetil fumarato

Os desfechos analisados incluíram probabilidade de obter PASI 90 ou PASI 100 ao fim do período de resposta primária (10-16 semanas) e ao fim do período de manutenção (44-60 semanas).

As taxas de resposta PASI em 10 a 16 semanas de cada tratamento foram estimadas por meio de uma meta-análise em rede (NMA) Bayesiana, com um modelo de efeitos aleatórios de Dersimonian-Laird (79). Um modelo ordinário com ajuste por resposta do braço de referência do estudo foi aplicado para o ajuste da variabilidade entre os estudos clínicos.

As taxas de resposta PASI em 44 a 60 semanas foram estimadas por meio de dados de estudos clínicos em que não houve mudança do esquema de tratamento durante o período de manutenção. Na ausência de braços de referência em comum, uma NMA de efeitos aleatórios foi aplicada para estimar as taxas de resposta relativa.

Tabela 14. Estudos incluídos na meta-análise de Armstrong *et al.* (78)

Tratamento	Estudo	Fase	Braço	Tempo (semanas)	N	
Período de resposta primária						
Adalimumabe	Asahina	2/3	Placebo	16	46	
	Asahina	2/3	Adalimumab 80 mg at week 0, then 40 mg EOW starting at week 1	16	43	
	Bissonnette	4	Placebo	16	10	
	Bissonnette	4	Adalimumab 80 mg at week 0, then 40 mg EOW starting at week 1	16	20	
	REVEAL	3	Placebo	16	39 8	
	REVEAL	3	Adalimumab 80 mg at week 0, then 40 mg EOW starting at week 1	16	81 4	
	CHAMPION	3	Placebo	16	53	
	CHAMPION	3	Adalimumab 80 mg at week 0, then 40 mg EOW starting at week 1	16	10 8	
	Gordon 2006	2	Placebo	12	52	
	Gordon 2006	2	Adalimumab 80 mg at week 0, then 40 mg EOW starting at week 1	12	45	
	Cai 2017	3	Placebo	12	87	
	Cai 2017	3	Adalimumab 80 mg at week 0, then 40 mg EOW starting at week 1	12	33 8	
	Etanercepte	Leonardi	3	Placebo	12	16 6
		Leonardi	3	Etanercept 25 mg BIW / 50 mg QW	12	16 2
Papp		3	Placebo	12	19 3	
Papp		3	Etanercept 25 mg BIW / 50 mg QW	12	19 6	
van de Kerkhof		3	Placebo	12	46	
van de Kerkhof		3	Etanercept 25 mg BIW / 50 mg QW	12	96	
Gottlieb		2	Placebo	12	55	
Gottlieb		2	Etanercept 25 mg BIW / 50 mg QW	12	57	
Infliximabe	EXPRESS	3	Placebo	10	77	
	EXPRESS	3	Infliximab 5 mg/kg at weeks 0, 2 and 6, then Q8W	10	30 1	
	EXPRESS II	3	Placebo	10	20 8	
	EXPRESS II	3	Infliximab 5 mg/kg at weeks 0, 2 and 6, then Q8W	10	31 4	
	SPIRIT	2	Placebo	10	51	
	SPIRIT	2	Infliximab 5 mg/kg at weeks 0, 2 and 6, then Q8W	10	99	
	Chaudhari		Placebo	10	11	

Tratamento	Estudo	Fase	Braço	Tempo (semanas)	N
	Chaudhari		Infliximab 5 mg/kg at weeks 0, 2 and 6, then Q8W	10	11
	Torii	3	Placebo	10	19
	Torii	3	Infliximab 5 mg/kg at weeks 0, 2 and 6, then Q8W	10	35
	Yang		Placebo	10	45
	Yang		Infliximab 5 mg/kg at weeks 0, 2 and 6, then Q8W	10	84
Ixequizumabe	UNCOVER 1	3	Placebo	12	43
	UNCOVER 1	3	Ixekizumab 160 mg at week 0, then 80 mg Q2W	12	43
	UNCOVER 2	3	Placebo	12	16
	UNCOVER 2	3	Ixekizumab 160 mg at week 0, then 80 mg Q2W	12	35
	UNCOVER 3	3	Placebo	12	19
	UNCOVER 3	3	Ixekizumab 160 mg at week 0, then 80 mg Q2W	12	38
	IXORA-S	3	Ixekizumab 160 mg at week 0, then 80 mg Q2W	12	13
	IXORA-S	3	Ustekinumab 45 mg < 100 kg, 90 mg > 100 kg at weeks 0 and 4, then Q12W	12	16
	Reich 2017	3	Ixekizumab 160 mg at week 0, then 80 mg Q2W	12	54
	Secuquinumabe	ERASURE	3	Placebo	12
ERASURE		3	Secukinumab 300 mg at weeks 0, 1, 2, and 3, then monthly starting at week 4	12	24
FEATURE		3	Placebo	12	59
FEATURE		3	Secukinumab 300 mg at weeks 0, 1, 2, and 3, then monthly starting at week 4	12	58
FIXTURE		3	Placebo	12	32
FIXTURE		3	Secukinumab 300 mg at weeks 0, 1, 2, and 3, then monthly starting at week 4	12	32
JUNCTURE		3	Placebo	12	61
JUNCTURE		3	Secukinumab 300 mg at weeks 0, 1, 2, and 3, then monthly starting at week 4	12	60
CLEAR		3	Ustekinumab 45 mg < 100 kg, 90 mg > 100 kg at weeks 0 and 4, then Q12W	12	33
CLEAR		3	Secukinumab 300 mg at weeks 0, 1, 2, and 3, then monthly starting at week 4	12	33
Ustequinumabe	CLARITY	3	Ustekinumab 45 mg < 100 kg, 90 mg > 100 kg at weeks 0 and 4, then Q12W	12	55
	CLARITY	3	Secukinumab 300 mg at weeks 0, 1, 2, and 3, then monthly starting at week 4	12	55
	ACCEPT	3	Ustekinumab 45 mg at weeks 0 and 4, then Q12W	12	20
	ACCEPT	3	Ustekinumab 90 mg at weeks 0 and 4, then Q12W	12	34
	LOTUS	3	Placebo	12	16
	LOTUS	3	Ustekinumab 45 mg at weeks 0 and 4, then Q12W	12	16
	PEARL	3	Placebo	12	60
	PEARL	3	Ustekinumab 45 mg at weeks 0 and 4, then Q12W	12	61

Tratamento	Estudo	Fase	Braço	Tempo (semanas)	N
	PHOENIX 1	3	Placebo	12	255
	PHOENIX 1	3	Ustekinumab 45 mg at weeks 0 and 4, then Q12W	12	255
	PHOENIX 1	3	Ustekinumab 90 mg at weeks 0 and 4, then Q12W	12	256
	PHOENIX 2	3	Placebo	12	410
	PHOENIX 2	3	Ustekinumab 45 mg at weeks 0 and 4, then Q12W	12	409
	PHOENIX 2	3	Ustekinumab 90 mg at weeks 0 and 4, then Q12W	12	411
	Igarashi	2/3	Placebo	12	31
	Igarashi	2/3	Ustekinumab 45 mg at weeks 0 and 4, then Q12W	12	64
	Igarashi	2/3	Ustekinumab 90 mg at weeks 0 and 4, then Q12W	12	62
	VIP-U	4	Placebo	12	21
	VIP-U	4	Ustekinumab 45 mg < 100 kg, 90 mg > 100 kg at weeks 0 and 4, then Q12W	12	22
Guselcumabe	VOYAGE-1	3	Placebo	16	174
	VOYAGE-1	3	Adalimumab 80 mg at week 0, then 40 mg EOW starting at week 1	16	334
	VOYAGE-1	3	Guselkumab 100 mg at weeks 0, 4, then Q8W	16	329
	VOYAGE-2	3	Placebo	16	248
	VOYAGE-2	3	Adalimumab 80 mg at week 0, then 40 mg EOW starting at week 1	16	248
	VOYAGE-2	3	Guselkumab 100 mg at weeks 0,4, then Q8W	16	496
	ORION	3	Placebo	16	16
	ORION	3	Guselkumab 100 mg at weeks 0, 4, then Q8W	16	62
	Ohtsuki 2018	3	Placebo	16	64
	Ohtsuki 2018	3	Guselkumab 100 mg at weeks 0, 4, then Q8W	16	63
Brodalumabe	Nakagawa 2016	2	Placebo	12	38
	Nakagawa 2016	2	Brodalumab 210 mg at weeks 0, 1, and 2, then Q2W	12	37
	Papp 2012	2	Placebo	12	38
	Papp 2012	2	Brodalumab 210 mg at weeks 0, 1, and 2, then Q2W	12	40
	AMAGINE-1	3	Placebo	12	220
	AMAGINE-1	3	Brodalumab 210 mg at weeks 0, 1, and 2, then Q2W	12	222
	AMAGINE-2	3	Placebo	12	309
	AMAGINE-2	3	Ustekinumab 45 mg < 100 kg, 90 mg > 100 kg at weeks 0 and 4, then Q12W	12	300
	AMAGINE-2	3	Brodalumab 210 mg at weeks 0, 1, and 2, then Q2W	12	612
	AMAGINE-3	3	Placebo	12	315
	AMAGINE-3	3	Ustekinumab 45 mg < 100 kg, 90 mg > 100 kg at weeks 0 and 4, then Q12W	12	313

Tratamento	Estudo	Fase	Braço	Tempo (semanas)	N
Certolizumabe pegol	AMAGINE-3	3	Brodalumab 210 mg at weeks 0, 1, and 2, then Q2W	12	62 4
	CIMPASI-1	3	Placebo	16	51
	CIMPASI-1	3	Certolizumab pegol 400 mg at weeks 0, 2, and 4, then 200 mg Q2W	16	95
	CIMPASI-1	3	Certolizumab pegol 400 mg Q2W	16	88
	CIMPASI-2	3	Placebo	16	49
	CIMPASI-2	3	Certolizumab pegol 400 mg at weeks 0, 2, and 4, then 200 mg Q2W	16	91
	CIMPASI-2	3	Certolizumab pegol 400 mg Q2W	16	87
	CIMPACT	2	Placebo	12	57
	CIMPACT	2	Certolizumab pegol 400 mg at weeks 0, 2, and 4, then 200 mg Q2W	12	16 5
	CIMPACT	2	Certolizumab pegol 400 mg Q2W	12	16 7
Tildrakizumab	NCT00245765	2	Placebo	12	59
	NCT00245765	2	Certolizumab pegol 400 mg at week 0, then 200 mg Q2W	12	59
	NCT00245765	2	Certolizumab pegol 400 mg Q2W	12	58
	reSURFACE-1	3	Placebo	12	15 4
	reSURFACE-1	3	Tildrakizumab 100 mg at weeks 0, 4, then Q12W	12	30 9
	reSURFACE-1	3	Tildrakizumab 200 mg at weeks 0, 4, then Q12W	12	30 8
	Papp 2015	2	Placebo	16	45
	Papp 2015	2	Tildrakizumab 100 mg at weeks 0, 4, then Q12W	16	89
	Papp 2015	2	Tildrakizumab 200 mg at weeks 0, 4, then Q12W	16	86
	reSURFACE-2	3	Placebo	12	15 6
Risanquizumabe	reSURFACE-2	3	Tildrakizumab 100 mg at weeks 0, 4, then Q12W	12	30 7
	reSURFACE-2	3	Tildrakizumab 200 mg at weeks 0, 4, then Q12W	12	31 4
	UltIMMa1	3	Placebo	16	10 2
	UltIMMa1	3	Ustekinumab 45 mg < 100 kg, 90 mg > 100 kg at weeks 0 and 4, then Q12W	16	10 0
	UltIMMa1	3	Risankizumab 150 mg at weeks 0, and 4, then Q12W	16	30 4
	UltIMMa2	3	Placebo	16	98
	UltIMMa2	3	Ustekinumab 45 mg < 100 kg, 90 mg > 100 kg at weeks 0 and 4, then Q12W	16	99
	UltIMMa2	3	Risankizumab 150 mg at weeks 0, and 4, then Q12W	16	29 4
	IMMvent	3	Adalimumab 80 mg at week 0, then 40 mg EOW starting at week 1	16	30 4
	IMMvent	3	Risankizumab 150 mg at weeks 0, and 4, then Q12W	16	30 1
Apremilaste	IMMhance	3	Placebo	16	10 0
	IMMhance	3	Risankizumab 150 mg at weeks 0, and 4, then Q12W	16	40 7
	PSOR-008 / ESTEEM-1	3	Placebo	16	28 2

Tratamento	Estudo	Fase	Braço	Tempo (semanas)	N
	PSOR-008 / ESTEEM-1	3	Apremilast 30 mg twice daily after initial titration schedule	16	56 2
	PSOR-010 / LIBERATE	3b	Placebo	16	84
	PSOR-010 / LIBERATE	3b	Etanercept 25 mg BIW / 50 mg QW	16	83
	PSOR-010 / LIBERATE	3b	Apremilast 30 mg twice daily after initial titration schedule	16	83
	PSOR-005	2b	Placebo	16	88
	PSOR-005	2b	Apremilast 30 mg twice daily after initial titration schedule	16	88
	Ohtsuki 2017	2b	Placebo	16	84
	Ohtsuki 2017	2b	Apremilast 30 mg twice daily after initial titration schedule	16	85
Período de manutenção					
Apremilaste	LIBERATE	3b	Apremilast 30 mg BID	52	74
	Ohtsuki 2017	2b	Apremilast 30 mg BID	52	85
	PSOR-005/PSOR-005E	2	Apremilast 30 mg BID	52	58
Etanercepte	Trying 2007	3	Etanercept 50 mg BIW	48	30 4
Infliximabe	EXPRESS	3	Infliximab 5 mg/kg at week 0, 2, and 6, then Q8W	50	28 1
	EXPRESS II	3	Infliximab 5 mg/kg at week 0, 2, and 6, then Q8W	50	13 4
Adalimumabe	ADACCESS	3	Adalimumab 80 mg at week 0, then 40 mg Q2W	51	11 5
	Gordon 2006	2	Adalimumab 80 mg at week 0, then 40 mg Q2W	60	45
	VOYAGE 1	3	Adalimumab 80 mg at week 0, then 40 mg Q2W	48	33 4
Ustekinumabe	AMAGINE-2	3	Ustekinumab 45 mg or 90 mg at week 0, 4, then Q12W	52	30 0
	AMAGINE-3	3	Ustekinumab 45 mg or 90 mg at week 0, 4, then Q12W	52	31 3
	CLEAR	3b	Ustekinumab 45 mg or 90 mg at week 0, 4, then Q12W	52	33 5
	IXORA-S	3	Ustekinumab 45 mg or 90 mg at week 0, 4, then Q12W	52	16 6
	PSTELLAR	3	Ustekinumab 45 mg or 90 mg at week 0, 4, then Q12W	52	69
	UltIMMa1	3	Ustekinumab 45 mg or 90 mg at week 0, 4, then Q12W	52	10 0
	UltIMMa2	3	Ustekinumab 45 mg or 90 mg at week 0, 4, then Q12W	52	99
Secuquinumabe	CLEAR	3b	Secukinumab 300 mg at week 0, 1, 2, and 3, then Q4W	52	33 4
	Pooled analysis of four trials (ERASURE, FEATURE, FIXTURE, and JUNCTURE)	3	Secukinumab 300 mg at week 0, 1, 2, and 3, then Q4W	52	68 6
Ixequizumabe	IXORA-S	3	Ixekizumab 160 mg at week 0, 80 mg Q2W until week 12, then 80 mg Q4W	52	13 6

Tratamento	Estudo	Fase	Braço	Tempo (semanas)	N
	UNCOVER 3	3	Ixekizumab 160 mg at week 0, 80 mg Q2W until week 12, then 80 mg Q4W	60	38 5
Brodalumabe	AMAGINE-2	3	Brodalumab 210 mg at week 0, 1, 2, then Q2W	52	18 9
	AMAGINE-3	3	Brodalumab 210 mg at week 0, 1, 2, then Q2W	52	19 4
Guselcumabe	Ohtsuki 2018	3	Guselkumab 100 mg at week 0, 4, then Q8W	52	63
	VOYAGE 1	3	Guselkumab 100 mg at week 0, 4, then Q8W	48	32 9
Risanquizumabe	IMMvent	3	Risankizumab 150 mg at week 0, 4, then Q12W	44	30 1
	UltIMMa1	3	Risankizumab 150 mg at week 0, 4, then Q12W	52	30 4
	UltIMMa2	3	Risankizumab 150 mg at week 0, 4, then Q12W	52	29 4

Resultados

Um total de 83 estudos foram analisados. Desses, 60 estudos foram incluídos na NMA de resposta primária (10 -16 semanas) e 23 estudos foram incluídos na NMA de manutenção (44-60 semanas).

Na análise do período de resposta primária (10-16 semanas), risanquizumabe apresentou as maiores taxas de respostas PASI 90/100 dentre os tratamentos analisados (71,6% e 40,4%, respectivamente), seguido de ixekizumabe, brodalumabe e guselcumabe. Não houve diferença estatística entre as respostas com os quatro tratamentos. Por sua vez, adalimumabe apresentou taxas de resposta PASI 90/100 iguais a 43,7% e 16,5%, respectivamente. As taxas de resposta estão disponíveis na Figura 10.

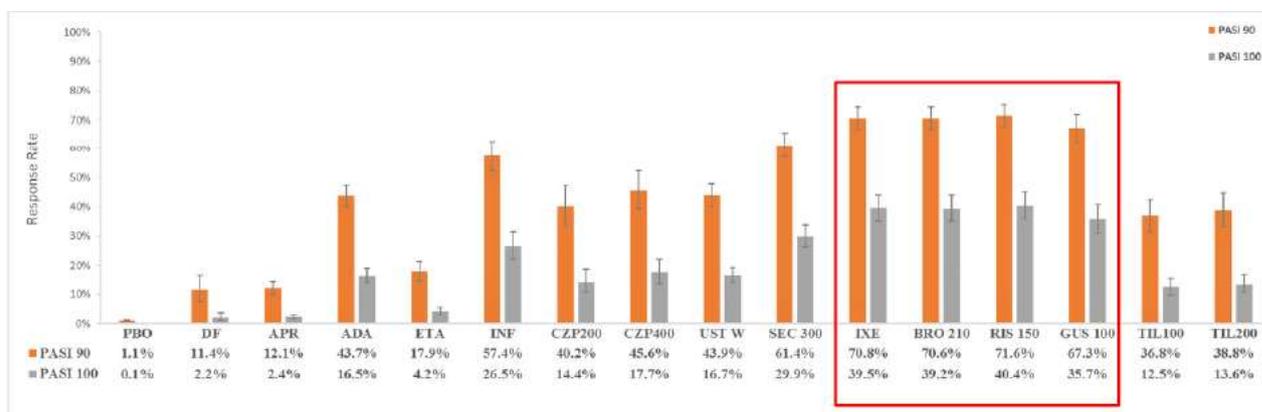


Figura 10. Taxas de resposta PASI 90/100 em 10 a 16 semanas.

Na análise do período de manutenção (44-60 semanas), risanquizumabe novamente apresentou as maiores taxas de respostas PASI 90/100 dentre os tratamentos analisados (79,4% e 56,2%, respectivamente), seguido de brodalumabe, ixequizumabe, guselcumabe e secuquinumabe. Dentre os cinco biológicos, risanquizumabe apresentou resposta PASI 90 significativamente maior que ixequizumabe e secuquinumabe ($p<0,05$). Adicionalmente, risanquizumabe e ixequizumabe apresentaram respostas PASI 100 significativamente maiores que secuquinumabe e guselcumabe ($p<0,05$). As taxas de resposta estão disponíveis na Figura 11.

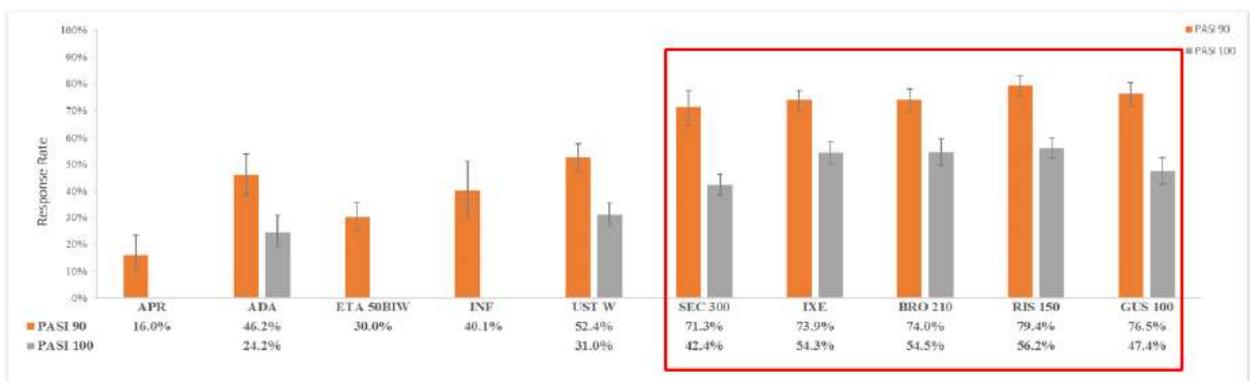


Figura 11. Taxas de resposta PASI 90/100 em 44 a 60 semanas.

LEE ET AL. (80)

Objetivos do estudo

Realização de uma revisão sistemática da literatura dos dados de fase III publicados para ixequizumabe, brodalumabe, bimequizumabe, guselcumabe, tildraquizumabe, risanquizumabe e certolizumabe pegol.

Desenho do estudo e metodologia

Revisão sistemática da literatura realizada na base de dados MEDLINE, restrita para artigos publicados em inglês entre 1 de janeiro de 2012 a 15 de outubro de 2017. Foi utilizada a seguinte combinação de termos: *IL-23 AND psoriasis*; *IL-17 AND psoriasis*; *tumor necrosis 59ator AND psoriasis*; *[drug name] AND psoriasis*.

Na indisponibilidade de dados provenientes de artigos de fase III, foram incluídos estudos de fase II nessa revisão. Foram também revisadas as referências de cada artigo a fim de identificar fontes relevantes de informação.

Resultados

Por se tratar de uma revisão sistemática publicada em março de 2018 que limitou a data de publicação dos artigos em até outubro de 2017, foram incluídos os dados de estudos de fase II do risanquizumabe (Tabela 15) e os da dos preliminares dos estudos de fase III que estavam em andamento à época.

Tabela 15 - Dados dos desfechos do estudo na semana 12 nos estudos de variação de dose (estudos de fases 2 e 3 do inibidor de IL-23 risanquizumabe)

Estudo (n. pacientes)	Intervenção	Esquema	Pacientes, %					
			Resposta PASI 75	Resposta PASI 90	IGA de 0 (sem lesão) ou 1 (mínimo)	PGA de 0 (sem lesão) ou 1 (quase claro)	Qualquer evento adverso	Qualquer evento adverso sério
Papp et al., 2017 (fase 2) (n=166)	Ustequinumabe 45 mg ou 90 mg	Semana 0, 4 e 16	72,0	40,0	62,0	NR	72,0	10,0
	Risanquizumabe 18 mg	Semana 0	63,0	33,0	58,0	NR	81,0	9,0
	Risanquizumabe 90 mg	Semana 0, 4 e 16	98,0	73,0	90,0	NR	80,0	10,0
ultiIMMa-1 (n=506)	Risanquizumabe 180 mg	Semana 0, 4 e 16	88,0	81,0	88,0	NR	69,0	2,0
	Placebo		NR	5,0	NR	8,0	NR	3,0
	Ustequinumabe 45 mg ou 90 mg	Semana 0, 4 e 16	NR	42,0	NR	63,0	NR	8,0
ultiIMMa-1 (n=491)	Risanquizumabe 150 mg	Semana 0, 4 e 16	NR	75,0	NR	88,0	NR	2,0
	Placebo		NR	2,0	NR	5,0	NR	1,0
	Ustequinumabe 45 mg ou 90 mg	Semana 0, 4 e 16	NR	48,0	NR	62,0	NR	3,0

IMMvent (n=605)	Risanquizumabe 150 mg	Semana 0, 4 e 16	NR	75,0	NR	84,0	NR	2,0
	Adalimumabe	80 mg na semana 0, então 40 mg a cada semana	NR	47,0	NR	60,0	NR	3,0
	Risanquizumabe 150 mg	Semana 0, 4 e 16	NR	72,0	NR	84,0	NR	3,0

PASI: psoriasis area and severity index; IGA: investigator global assessment; PGA: physician global assessment; NR: not reported

Os estudos ultIMMa-1 e ultIMMa-2 incluíram 506 e 491 pacientes respectivamente, os quais foram randomizados para receber risanquizumabe (150 mg nas semanas 0, 4 e 16), ustequinumabe (45 mg ou 90 mg nas semanas 0, 4 e 16) ou placebo. Os desfechos coprimários foram PASI 90 e escore sPGA de 0 ou 1 na semana 16.

Observou-se que 75% dos pacientes no braço risanquizumabe alcançaram PASI 90 em ambos os estudos em comparação a 42% e 48% daqueles randomizados para ustequinumabe, assim como 5% e 2% dos pacientes recebendo placebo na semana 16 nos estudos ultIMMa-1 e ultIMMa-2, respectivamente ($p < 0,001$ entre placebo e ustequinumabe em ambos os estudos). Também se reportou uma maior proporção de pacientes que atingiu escores sPGA de 0 ou 1 na semana 16 alocados no braço risanquizumabe: 88% e 84% em comparação a 63% e 62% para ustequinumabe e 8% e 5% para placebo, nos estudos ultIMMa-1 e ultIMMa-2, respectivamente.

Na semana 16, 2% dos pacientes do grupo risanquizumabe relataram eventos adversos sérios em ambos os estudos, enquanto 8% e 3% do grupo ustequinumabe e 3% e 1% do grupo placebo reportaram eventos adversos sérios nos estudos ultIMMa-1 e ultIMMa-2, respectivamente.

Em relação aos dados do IMMvent, foram reportados também os dados preliminares nessa revisão sistemática (pela data de publicação). O reporte dos dados finais publicados em 2019 foram supra explicitados.

O tratamento com risanquizumabe (Skyrizi®) demonstrou superioridade clínica e estatisticamente significativa em relação ao adalimumabe e ustequinumabe, resultando em melhora substancial das lesões de pele em pacientes adultos portadores de psoríase em placas moderada a grave. Essa superioridade foi avaliada por estudo clínico multicêntrico, randomizado e de fase III, que selecionou rigorosos desfechos coprimários: PASI 90 e escore sPGA 0 ou 1.

Tal resposta obtida com risankizumabe (Skyrizi®) foi rápida e duradoura, o que se traduziu em melhor qualidade de vida (escore DLQI 0 ou 1). Esse dado corrobora a significância clínica dos achados de superioridade do risankizumabe (Skyrizi®) em relação aos demais medicamentos biológicos analisados.

7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1. ESTUDOS ECONÔMICOS

7.1.1. Métodos

Uma revisão da literatura foi realizada nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *National Institute for Health Research* (NIHR) *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) *Database*, *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS), *Cochrane Library* e *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) *Scientific Presentations Database* para encontrar estudos de avaliação econômica de risanquizumabe (Skyrizi®) no tratamento da psoríase em placas moderada a grave .

7.1.2. Resultados

Não foram encontrados estudos econômicos, avaliações econômicas parciais ou completas ou estudos de impacto orçamentário que avaliassem o uso de risanquizumabe (Skyrizi®) no tratamento da psoríase em placas moderada a grave. Entretanto, descrevemos a seguir dois estudos econômicos que avaliaram o custo por resposta de opções terapêuticas disponíveis para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave, sob a perspectiva do sistema público brasileiro. Apesar de não incluírem o risanquizumabe (Skyrizi®) em suas respectivas análises, tais estudos podem contribuir para o racional metodológico do desenvolvimento do modelo deste dossiê, uma vez que fornecem o panorama do que tem sido realizado em estudos econômicos no Brasil, para a indicação de interesse. As características e os resultados estão descritos nas Tabelas 16 e 17.

Tabela 16 - Análises econômicas completas e parciais na literatura para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave – características

Autor e país (perspectiva)	Análise	Comparador e indicação	Tipo de modelo	Tempo horizonte	Tipo de custos (ano)	Tipos e fonte de parâmetros de eficácia/segurança
Fioratti <i>et al.</i> , 2018 Brasil (81)	Custo por resposta; análise de orçamento fixo	Guselcumabe vs. Adalimumabe , etanercepte, infliximabe, ixequizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe	Custo por resposta	52 semanas	Custos diretos (apenas medicamentos)	Comparação indireta (razão de risco de metanálise; dado de guselcumabe do estudo VOYAGE 1)

Scaccabarozzi <i>et al.</i> , 2016 Brasil (82)	Custo por resposta	Adalimumabe , etanercepte, infliximabe e ustequinumabe	Custo por resposta	52 semanas	Custos diretos (apenas medicamentos)	Revisão sistemática com metanálise
--	--------------------	---	--------------------	------------	--------------------------------------	------------------------------------

Tabela 17. Análises econômicas completas e parciais na literatura para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave – resultados

Autor e país (perspectiva)	Comparador	Custo do ano de indução (BRL)	Custo por resposta (BRL/PASI)	Custo do ano de manutenção (BRL)	Custo por resposta (BRL/PASI)
Fioratti <i>et al.</i> , 2018 Brasil* (81)	Guselcumabe (100 mg)	75.256,16	98.642,54	64.505,28	84.550,75
	Adalimumabe (40 mg)	107.574,74	208.686,42	99.890,83	193.780,25
	Etanercepte (50 mg)	90.800,58	639.123,94	90.800,58	639.123,94
	Infliximabe (100 mg)	123.036,16	208.038,95	92.277,12	156.029,21
	Ixequizumabe (80 mg)	85.900,15	112.549,22	65.688,35	86.101,46
	Secuquinumabe (150 mg)	103.173,12	160.929,51	77.379,84	120.697,14
	Ustequinumabe (45 mg)	60.294,00	124.078,33	48.235,20	99.262,66
Scaccabarozzi <i>et al.</i> , 2016 Brasil** (82)	Adalimumabe	61.551,00	97.237	57.155	90.292
	Etanercepte (sem indução)	63.695,00	130.523	63.695	130.523
	Etanercepte (com indução)	78.394,00	153.714	63.695	124.893
	Infliximabe	64.000,00	92.486	52.000	75.145
	Ustequinumabe	41.463,00	54.917	35.658	47.229

*Custo por resposta PASI 90; **Custo por resposta PASI 75.

De modo geral, ambos os estudos utilizaram o modelo de custo por resposta PASI, considerando um horizonte temporal de 52 semanas. Além disso, os estudos consideraram apenas os custos de aquisição do medicamento para realização da análise. Observou-se, ainda, que o estudo publicado mais recentemente utilizou a resposta PASI 90 como desfecho clínico.

Deste modo, verifica-se que análises de custo por respondedor com base nos desfechos de resposta PASI são considerados adequados pela literatura científica para tratamentos biológicos em psoríase moderada a grave. Também se verifica que, independente do caráter crônico da doença, as análises são feitas com menor horizonte temporal, dado a

indisponibilidade de dados comparativos confiáveis de mais longo prazo. Essa metodologia está, também, de acordo com as recentes recomendações publicadas pelas CONITEC que envolviam a avaliação de medicamentos biológicos para o tratamento de psoríase moderada a grave (12,60).

7.2. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

7.2.1. Pergunta de pesquisa

O objetivo desta análise econômica completa foi determinar o custo do tratamento com risanquizumabe (Skyrizi®) por paciente respondedor para o Sistema de Saúde Público brasileiro no tratamento de psoríase em placas moderada a grave. A seguinte pergunta de pesquisa orientou esta análise:

Pergunta de pesquisa: *Na perspectiva do Sistema de Saúde Público brasileiro, o risanquizumabe (Skyrizi®) é mais eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave em primeira linha de tratamento biológico, ou seja, que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia sistêmica não biológica (metotrexato, acitretina e ciclosporina) em comparação ao tratamento com adalimumabe para o mesmo fim?*

7.2.2. População alvo

A população considerada nesta análise, está de acordo com a submissão proposta por esse dossiê e é a mesma utilizada na revisão sistemática para avaliação das evidências científicas: pacientes adultos (≥ 18 anos) portadores de psoríase em placas moderada a grave, que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia sistêmica não biológica (metotrexato, acitretina e ciclosporina).

7.2.3. Desenho do estudo

O desenvolvimento da presente análise econômica seguiu a Diretriz para elaboração de Estudos de avaliação Econômica de Tecnologias do Ministério da Saúde no Brasil (83). Seguindo a literatura científica e os recentes relatórios de recomendação emitidos por este comitê, optou-se por elaborar um modelo de custo por respondedor.

7.2.4. Perspectiva da análise

O modelo considera a perspectiva do Sistema de Saúde Público brasileiro.

7.2.5. Comparadores

Uma vez que a solicitação de incorporação de risanquizumabe (Skyrizi®) é para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, após resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia sistêmica não biológica (metotrexato, acitretina e ciclosporina), outros possíveis comparadores existentes nessa indicação e na perspectiva considerada foram levantados através de uma busca na literatura.

Entre os estudos recuperados, foi identificado o “*Relatório de Recomendação de incorporação dos medicamentos biológicos adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave*”, na CONITEC. Segundo esse documento, o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia sistêmica não biológica (metotrexato, acitretina e ciclosporina), passa a ser realizado com determinados agentes biológicos, recém-incorporados no SUS. Recomenda-se o uso de adalimumabe em primeira linha de tratamento e, em caso de falha, intolerância e contraindicação a esse biológico, o uso de secuquinumabe ou ustequinumabe é indicado (84).

Desta forma, adalimumabe foi considerado a melhor opção de comparador para o cenário base da análise econômica, considerando que é a única opção disponível no SUS para o tratamento de psoríase moderada a grave na primeira linha com medicamento biológico de acordo com o PCDT recentemente publicado (35) e tendo em vista que o presente dossiê tem como objetivo propor e analisar a inclusão de risanquizumabe (Skyrizi®) em primeira linha de tratamento com medicamento biológico.

7.2.6. Taxa de desconto

A taxa de desconto de 5% foi atribuída aos custos e resultados de eficácia, em análises acima de um ano, de acordo com a diretriz brasileira de desenvolvimento de análises econômicas completas (83).

7.2.7. Horizonte temporal

O horizonte temporal da análise será de dois anos, seguindo padrão de estudos econômicos e clínicos de tratamentos imunobiológicos para psoríase moderada a grave.

7.2.8. Tipo de análise econômica

Nos últimos anos, novas opções terapêuticas com agentes biológicos têm surgido para o tratamento de psoríase moderada a grave (85). A eficácia e o benefício clínico desses medicamentos são comumente mensurados, em estudos clínicos randomizados ou em estudos de mundo real, pelas respostas PASI 75/90/100 alcançadas pelos participantes dos estudos. Em pacientes com psoríase em placas moderada a grave, a resposta PASI 75/90/100 correspondem à melhora de, ao menos, 75%, 90% e 100% do escore PASI basal do paciente em questão, respectivamente (86).

O alcance da resposta PASI 90 tem sido considerado por diretrizes de tratamento mais recentes (por exemplo: Sociedade Francesa de Dermatologia de 2019 [45]) como o desfecho de eficácia mais satisfatório a ser fornecido aos pacientes com psoríase moderada a grave (sucesso terapêutico) (29). Segundo o estudo IMMvent (1), risanquizumabe (Skyrizi®) mostrou-se altamente eficaz na resolução completa ou quase completa das lesões dos pacientes com psoríase em placas moderada a grave. O medicamento proporcionou o alcance da resposta PASI 90 na maioria dos pacientes em relação àqueles que receberam tratamento com comparador ativo (adalimumabe).

Nesse cenário, estudos que avaliem a melhor opção terapêutica, considerando o custo necessário para a obtenção e manutenção da resposta clínica, especialmente resposta PASI 90, tem se tornado relevantes. Análises econômicas utilizando a abordagem de custo por respondedor tem sido usadas em estudos econômicos que avaliaram opções terapêuticas para pacientes com psoríase em placas moderada a grave (85, 87), inclusive em estudos brasileiros na perspectiva do SUS (88, 89). Recentemente, esse modelo econômico foi utilizado como parte da avaliação econômica da submissão da categoria de medicamentos biológicos para psoríase moderada a grave na CONITEC, em outubro de 2018 (84). Ainda, evidências sugerem que o custo incremental por respondedor forneça uma medida de custo-efetividade que têm significância tanto clínica quanto econômica para os gestores e para os profissionais da saúde (85, 87). Assim, o modelo de custo por resposta foi a abordagem escolhida para realizar a análise econômica de risanquizumabe (Skyrizi®) na perspectiva do SUS, em comparação com o adalimumabe.

7.2.9. Estrutura do modelo

O modelo foi estruturado para verificar os custos e respostas clínicas de risanquizumabe (Skyrizi®) e seu comparador, adalimumabe, após o primeiro ano de tratamento e após o segundo ano de tratamento, o que leva em consideração o caráter crônico da psoríase em placas moderada a grave.

Para tal, foram considerados os custos diretos de aquisição e administração das drogas e custos de monitorização da doença, como exames laboratoriais, exames de imagem e consultas ambulatoriais. Para análise de resposta foram considerados os desfechos de PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) 75, PASI 90 e PASI 100, que respectivamente representam a diminuição de 75%, 90% e 100% do escore PASI basal.

7.2.10. Mensuração de parâmetros

Os parâmetros de eficácia utilizados foram derivados do estudo clínico IMMvent, que compara o tratamento usando risanquizumabe 150mg subcutâneo nas semanas 0 e 4, seguido por 150mg a cada 12 semanas, com o comparador ativo adalimumabe 80mg subcutâneo na semana 0, seguido de 40mg a cada 2 semanas após a primeira semana em um total de 605 pacientes adultos (idade ≥ 18 anos) com psoríase em placas crônica moderada a grave estáveis a pelo menos 6 meses envolvendo ao menos 10% da área corpórea (1). Os resultados foram averiguados na forma dos desfechos PASI¹ 75, PASI 90, PASI 100 e sPGA² em 16 e 44 semanas de tratamento.

7.2.11. Parâmetros clínicos

Os dados de eficácia foram derivados do estudo clínico IMMvent (1) que comparou adalimumabe e risanquizumabe em até 44 semanas.

A eficácia em 1 ano foi definida como aquela em 44 semanas de tratamento no estudo. Os mesmos resultados para os desfechos PASI 75/90/100, obtidos em 44 semanas, foram posteriormente extrapolados para 2 anos, com base na diferença absoluta de resposta entre os tratamentos. Essa extrapolação foi considerada conservadora tendo em vista que mantém as mesmas taxas de respostas para ambos os tratamentos, entretanto, estudos de mundo real demonstram um decaimento considerável da taxa de resposta para adalimumabe no decorrer dos

¹ PASI=Psoriasis Area Severity Index

² sPGA=static Physician's Global Assessment

anos (108), enquanto o estudo IMMhance demonstra que no braço de tratamento com risanquizumabe (Skyrizi®) a resposta se sustenta praticamente constante até a análise de 104 semanas, ou seja, dois anos (66).

As eficácias clínicas em 16 e 44 semanas estão descritas, respectivamente, na Tabela 18 e na Tabela 19. Os valores considerados de NNT (segundo Equação 2) estão na Tabela 20.

Tabela 18. Eficácia clínica em 16 semanas segundo estudo IMMvent (1)

	Risanquizumabe	Adalimumabe
PASI 75	91,0%	72,1%
	Diferença absoluta (95% CI): 18,9% (13,0%; 24,9%)	
PASI 90	72,0%	47,1%
	Diferença absoluta (95% CI): 24,9% (17,5%; 32,4%)	
PASI 100	40,0%	23,3%
	Diferença absoluta (95% CI): 16,7% (9,5%; 23,9%)	

Tabela 19. Eficácia clínica em 44 semanas segundo estudo IMMvent (1)

	Risanquizumabe	Adalimumabe
PASI 75	91,0%	46,8%
	Diferença absoluta (95% CI): 44,2% (29,2%; 59,2%)	
PASI 90	66,0%	21%
	Diferença absoluta (95% CI): 45,0% (28,9%; 61,1%)	
PASI 100	40,0%	7%
	Diferença absoluta (95% CI): 32,8% (18,8%; 46,9%)	

Tabela 20. Valores considerados de NNT (*number needed to treat*).

Período	Desfecho	Risanquizumabe	Adalimumabe
1 ano de tratamento	PASI 75	1,10	2,14
	PASI 90	1,52	4,76
	PASI 100	2,50	13,89
2 anos de tratamento	PASI 75	1,10	2,14
	PASI 90	1,52	4,76
	PASI 100	2,50	13,89

No estudo IMMvent a eficácia clínica mensurada para adalimumabe e risanquizumabe (Skyrizi®) na semana 44 se deu em um grupo de pacientes que primeiramente estavam no braço de adalimumabe e foram re-randomizados na semana 16 para o tratamento com risanquizumabe (Skyrizi®) ou adalimumabe. O grupo re-randomizado foi constituído de pacientes com resposta intermediária (resposta PASI entre 50 e 90%). Os pacientes com resposta PASI acima de 90% continuaram automaticamente o tratamento com adalimumabe e aqueles pacientes com resposta inadequada, abaixo de 50%, foram automaticamente para terapia mais efetiva e começaram o tratamento com risanquizumabe (Skyrizi®) (1). Para mais informações do desenho do estudo por favor veja a seção 5.2.6.

Apesar da análise de resposta PASI na semana 44 se dar apenas no grupo de pacientes respondedores intermediários, considerou-se que não trazia grande viés para o modelo econômico, uma vez que os dois extremos de respostas foram excluídos da análise (tanto os pacientes que primeiramente não responderam ao adalimumabe, quanto aqueles que tiveram alto nível de resposta). Assim, como a análise do modelo é comparativa, levando em consideração a magnitude de diferença de resposta, e não o valor absoluto e, considerando a presença de um estudo *head-to-head*, randomizado, duplo cego e *double dummy*, o qual fornece alto nível de evidência comparativa, optou-se por seguir com o estudo IMMvent como fonte dos dados clínicos.

7.2.11.1. Eventos adversos

Devido a não influência dos possíveis eventos adversos relacionados ao uso de risanquizumabe ou adalimumabe nos desfechos de resposta clínica estes não foram considerados no presente modelo.

Entretanto, os principais eventos adversos (eventos mais comuns, presentes em $\geq 10\%$ dos pacientes) relacionados ao uso dos medicamentos estão listados na Tabela 21.

Tabela 211. Eventos adversos mais comuns de risanquizumabe e adalimumabe.

Tratamento	Evento adverso muito comum ($\geq 10\%$)
Risanquizumabe	Infecções do trato respiratório superior
Adalimumabe	Infecções no trato respiratório
	Leucopenia
	Anemia
	Cefaleia
	Dor abdominal
	Nausea
	Rash
	Dor musculoesquelética
	Reação no local de injeção
	Aumento de lipídeos

7.2.12. Uso de recursos

Os custos de tratamento considerados foram divididos entre custos de tratamento e custos de monitorização da doença. Para os custos de tratamento foi considerada a posologia descrita em cada produto e um ano contendo 52 semanas. Com isso, o modelo estimou para risanquizumabe (Skyrizi®) 5 e 4,33 doses de 150 mg para o ano de indução e de manutenção, respectivamente, e 28 e 26 doses de 40 mg de adalimumabe, no ano de indução e manutenção, respectivamente.

Custos de tratamento – risanquizumabe (Skyrizi®)

O custo de aquisição da droga é uma proposição da empresa baseada no valor que o produto pode agregar ao SUS, tendo em vista que:

- As recentes recomendações deste comitê que analisaram medicamentos biológicos para o tratamento de psoríase moderada a grave consideraram o critério de custo por respondedor para a inclusão dos medicamentos no Sistema Único de Saúde brasileiro (12);
- O mais recente relatório de recomendação da CONITEC para psoríase moderada a grave reconheceu que PASI 90 representa o controle quase total ou total dos sintomas e pode ser considerado o desfecho crítico para a escolha do tratamento, além da importância da análise dos desfechos a longo prazo, considerando o caráter crônico da psoríase (60);
- Risanquizumabe é um medicamento inovador, pertencente a classe dos anti-IL23, que eleva o patamar de respostas e possibilita a maioria dos pacientes com psoríase moderada a grave viver uma vida sem lesões ou quase sem lesões (1);

A AbbVie propõe, como forma de parceria com o Ministério da Saúde, para viabilizar o tratamento da psoríase moderada a grave com os tratamentos mais inovadores, um preço baseado na análise de custo por respondedor que leva em consideração a taxa de resposta PASI 90 em um ano que risanquizumabe pode proporcionar aos pacientes brasileiros. Com isso, espera-se que o Ministério da Saúde possa disponibilizar para médicos e pacientes uma terapia com superioridade comprovada em estudo *head-to-head*, comparado a terapia hoje disponível, sem a necessidade de um pagamento incremental por paciente respondedor. Adicionalmente,

entendendo as incertezas envolvidas na incorporação de um medicamento inovador, a empresa oferece um preço com o qual o Ministério de Saúde poderá ter uma economia de 10% por paciente respondedor, quando comparador ao custo por respondedor de adalimumabe, de forma a endereçar qualquer incerteza relativa ao modelo ou aos dados de efetividade, que ainda possam permanecer.

Os preços unitários utilizados no modelo estão disponíveis na Tabela 22 Para o caso base foi considerado o preço proposto com impostos, que leva em consideração o PIS/COFINS e o ICMS (18%) que incidem sobre o produto. Um cenário alternativo de impacto orçamentário foi construído para analisar o impacto da isenção destes impostos na compra centralizada, o qual utilizou o preço proposto sem impostos.

Tabela 22. Preço unitário de risanquizumabe

Categoria de preço	Valor unitário	Desconto
Preço Fábrica ICMS 18%	R\$ 16.824,54	
Preço Proposto com impostos	R\$ 7.561,07	55%
Preço Proposto sem impostos	R\$ 5.387,26	

Custos de tratamento – Comparadores

Para o comparador adalimumabe foi considerado o preço de compra centralizada, segundo licitação do Ministério da Saúde em 2018 (93), conforme descrito na Tabela 23.

Tabela 23. Preços unitários de adalimumabe.

Categoria de preço	Valor unitário
Preço de compra centralizada (93)	R\$ 477,34

Custo de monitorização

Os recursos de monitorização utilizados durante o tratamento com risanquizumabe ou adalimumabe foram baseados nas recomendações do PCDT (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas) de psoríase de 2019 (35). Os recursos foram depois custeados segundo valores disponíveis na base de dados SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS), de competência em 08/2019.

Os recursos de monitorização de risanquizumabe foram considerados equivalentes aos de ustekinumabe por ambos terem mecanismo de ação que inibem interleucinas, mesmo

regime de dosagem e perfil de segurança semelhantes (64). Os recursos de monitorização de adalimumabe foram considerados segundo recomendações para classe terapêutica (drogas anti-TNF). Os recursos e valores destes estão disponíveis na Tabela 24.

Tabela 24. Valores e frequência de recursos de monitorização

Recurso	Valor unitário	Frequência	
		Risanquizumabe	Adalimumabe
Consulta médica	R\$ 10,00	Antes do início do tratamento, após 4 semanas e, em seguida, a cada 3 meses.	Antes do início do tratamento, após 4 e 12 semanas e, em seguida, a cada 3 meses.
Hemograma completo	R\$ 4,11		
TGP/ALT	R\$ 2,01		
TGO/AST	R\$ 2,01		
Creatinina sérica	R\$ 1,85		
Sedimento urinário	R\$ 3,70		
Urocultura	R\$ 5,62	A cada 3 meses em pacientes de risco	A cada 3 meses em pacientes de risco
FA (fosfatase alcalina)	R\$ 2,01	Antes do início do tratamento	Antes do início do tratamento
Gama-GT	R\$ 3,51		
Proteína C reativa	R\$ 2,83		
Sorologia para hepatite B	R\$ 18,55		
Sorologia anti-HBC	R\$ 18,55		
Sorologia para HIV	R\$ 10,00		
Sorologia para HCV	R\$ 18,55		
Teste de gravidez	R\$ 0,00		
Radiografia de tórax (PA e perfil)	R\$ 9,50		
PPD (derivado proteico purificado)	R\$ 0,00		

7.2.13. Cálculo dos resultados

O custo por respondedor (CPR) é calculado com base no custo, no período para tratamento e no número necessário para tratar (NNT, do inglês *number needed to treat*).

Equação 1: Cálculo de CPR (Custo por respondedor)

$$CPR = NNT * Custos$$

O número necessário para tratar é calculado como o oposto da probabilidade do desfecho PASI desejado.

Equação 2: Cálculo de NNT (*Number needed to treat*)

$$NNT = \frac{1}{Prob. Desfecho(\%)}$$

7.2.14. Robustez do modelo

Para verificação da robustez do modelo foram feitas análises de sensibilidade dos parâmetros utilizados.

Para ambas as análises de sensibilidade foram utilizados os intervalos de confiança de cada parâmetro. Quando um intervalo de confiança não foi identificado foi utilizada uma variação de 10% do valor original, segundo recomendação do Ministério da Saúde (94, 95). Um total de 36 parâmetros foram analisados.

Com base nos resultados de cada análise de sensibilidade foi calculado o intervalo de confiança dos resultados segundo a Equação 3.

Equação 3: Cálculo de intervalo de confiança (96, 97)

$$IC95\% = média \pm 1,96 \frac{Std. dev}{\sqrt{n}}$$

A lista de todos os parâmetros utilizados nas análises de sensibilidade, assim como seus valores, está disponível na Tabela 25.

Tabela 25. Parâmetros utilizados nas análises de sensibilidade

Parâmetro	Valor (IC 95%)
Administrações de adalimumabe no 1º ano	18 (16,200; 19,800)
Administrações de adalimumabe no 2º ano	26 (23,400; 28,600)
Administrações de risanzumabe no 1º ano	3 (2,700; 3,300)
Administrações de risanzumabe no 2º ano	4,33 (3,900; 4,767)
CAGR da população efetivamente em tratamento com biológicos no SUS entre 2020 e 2023	0,064 (0,058; 0,071)
Crescimento populacional em 2020	0,012 (0,011; 0,013)
Crescimento populacional em 2021	0,011 (0,010; 0,012)

Crescimento populacional em 2022	0,011 (0,010; 0,012)
Crescimento populacional em 2023	0,010 (0,009; 0,011)
Crescimento populacional em 2024	0,010 (0,009; 0,011)
Diferença absoluta de resposta PASI 100 em 16 semanas	0,167 (0,095; 0,239)
Diferença absoluta de resposta PASI 100 em 44 semanas	0,328 (0,188; 0,390)
Diferença absoluta de resposta PASI 75 em 16 semanas	0,189 (0,130; 0,249)
Diferença absoluta de resposta PASI 75 em 44 semanas	0,442 (0,292; 0,592)
Diferença absoluta de resposta PASI 90 em 16 semanas	0,249 (0,175; 0,324)
Diferença absoluta de resposta PASI 90 em 44 semanas	0,450 (0,289; 0,611)
Market share de risanquizumabe em 2020	0,200 (0,180; 0,300)
Market share de risanquizumabe em 2021	0,300 (0,270; 0,500)
Market share de risanquizumabe em 2022	0,400 (0,360; 0,700)
Market share de risanquizumabe em 2023	0,500 (0,450; 0,700)
Market share de risanquizumabe em 2024	0,500 (0,450; 0,700)
Média de peso feminina	62,232 (56,008; 68,455)
Média de peso masculina	72,396 (65,156; 79,635)
População efetivamente em tratamento com biológicos no SUS em 2020	7.096 (6.386,400; 7.805,600)
População efetivamente em tratamento com biológicos no SUS em 2021	7.744 (6.969,600; 8.518,400)
População efetivamente em tratamento com biológicos no SUS em 2022	8.152 (7.336,800; 8.967,200)
População efetivamente em tratamento com biológicos no SUS em 2023	8.559 (7.703,100; 9.414,900)

Análise de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade determinística consiste na verificação de impacto do desvio padrão de cada parâmetro utilizado sobre o resultado final. Para tal, o resultado final é calculado com cada parâmetro individualmente em seus valores máximo e mínimo. Os parâmetros são então ranqueados de acordo com seu impacto sobre o resultado final.

Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística consiste na verificação dos prováveis resultados finais dentro da variação de todos os parâmetros utilizados. Para tal, os parâmetros são todos concomitantemente variados aleatoriamente dentro de seus respectivos desvios padrão. Para diminuição da instabilidade da análise e maior convergência dos resultados, um total de 1000 simulações probabilísticas são feitas (98).

Para a visualização dos resultados da análise de sensibilidade probabilística, estes foram colocados em forma de gráfico boxplot. A Figura 12 demonstra como analisar este tipo de gráfico.

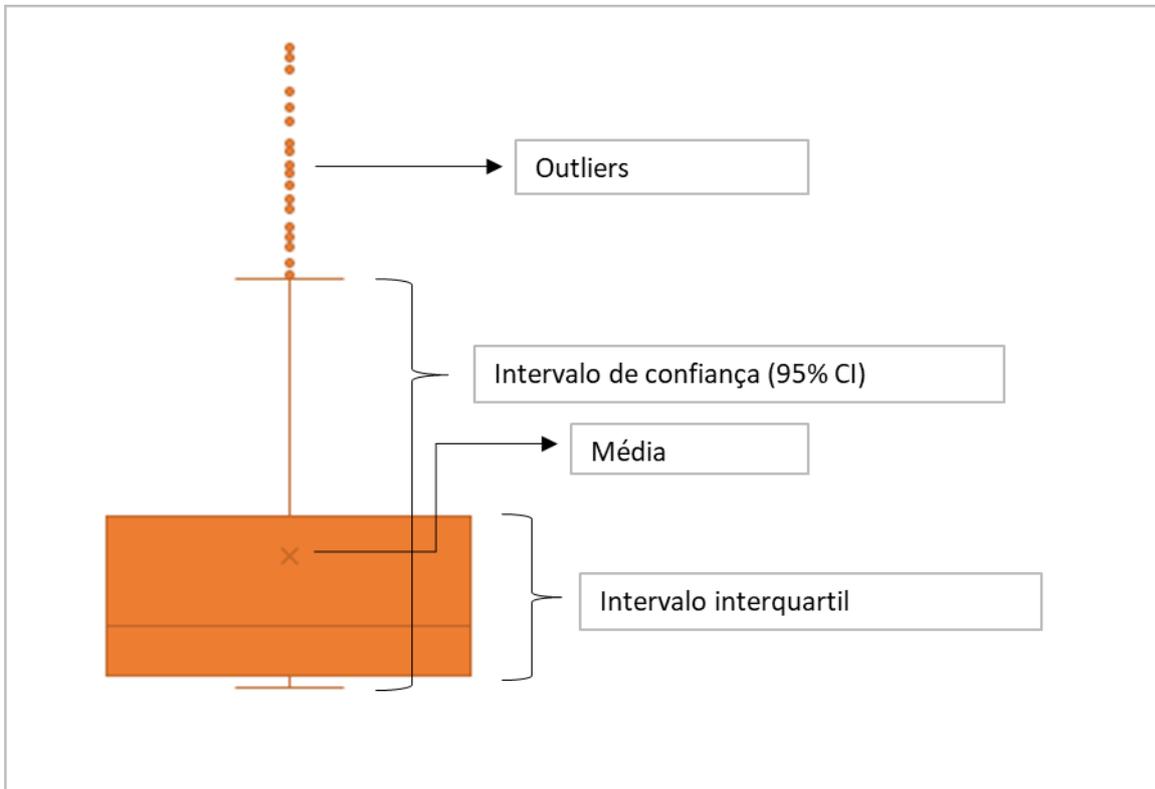


Figura 12. Explicação do gráfico boxplot.

7.2.15. Resultados

O custo estimado por paciente respondedor de risanquizumabe (Skyrizi®) para se atingir PASI 90 no período de tratamento de 1 ano foi de R\$ 57.281, comparado a um custo de R\$ 63.645 para seu comparador adalimumabe, no sistema público de saúde brasileiro. Isso significa que se considerarmos o custo de tratamento para que tenhamos 1 paciente com resposta PASI 90 por pelo menos um ano, este será 10% menor com a utilização de risanquizumabe (Skyrizi®), quando comparado a utilização de adalimumabe (Tabela 26).

Tabela 26. Custo por paciente respondedor para PASI 90 em um ano de tratamento

	PASI 90	
	<i>NNT</i>	<i>Custo por respondedor</i>
Risanquizumabe (Skyrizi®)	1,52	R\$ 57.280,80

Adalimumabe	4,76	R\$ 63.645,33
--------------------	------	---------------

Para o cenário de um ano de tratamento são apresentados o custo por respondedor na perspectiva do sistema público de saúde brasileiro de risanquizumabe (Skyrizi®) e adalimumabe para se atingir PASI 75 e PASI 100 (Tabela 27).

Tabela 27. Custo por respondedor para PASI 75 e 100 em um ano de tratamento

	PASI 75		PASI 100	
	<i>NNT</i>	<i>Custo por respondedor</i>	<i>NNT</i>	<i>Custo por respondedor</i>
Skyrizi® (risanquizumabe)	1,10	R\$ 41.544,32	2,50	R\$ 94.513,32
Adalimumabe	2,14	R\$ 28.558,80	13,89	R\$ 185.632,22

Os resultados comparativos em um ano estão disponíveis na Figura 13.

Custo por respondedor em 1 ano

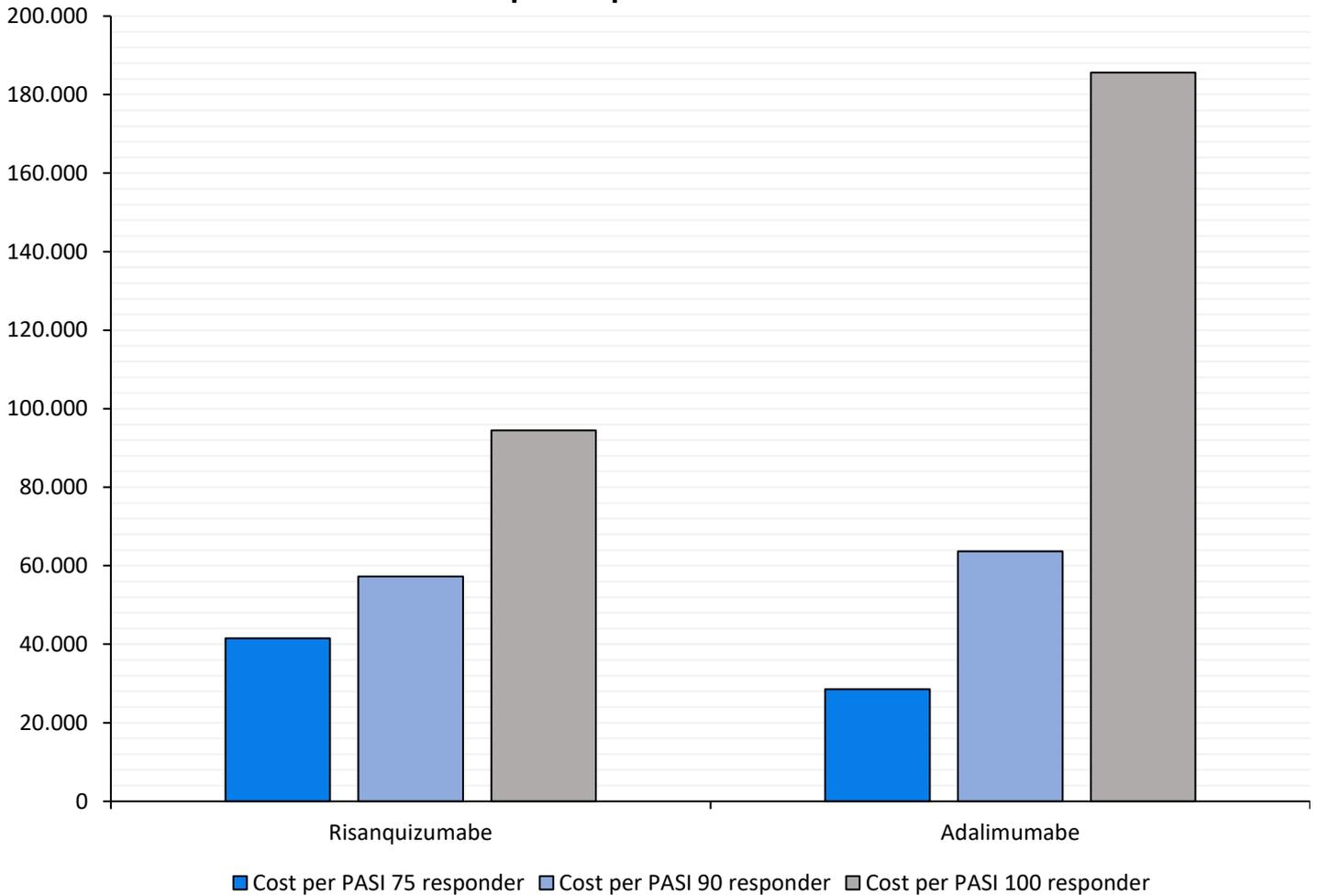


Figura 13. Custo por respondedor em 1 ano de tratamento

Extrapolando o tempo de tratamento com risanquizumabe (Skyrizi®) e seu comparador adalimumabe para 2 anos, mantendo de forma conservadora a mesma taxa de resposta, conforme explicado anteriormente, o custo por respondedor resultante é de R\$ 106.924 e R\$ 122.744, respectivamente, para se atingir PASI 90. Isso demonstra que, se levarmos em conta o caráter crônico da doença, para a qual os pacientes precisarão de tratamento por períodos mais longos, o Sistema Único de Saúde brasileiro estaria economizando cerca de R\$ 16 mil para obter um paciente com resposta PASI 90 sustentada por 2 anos se optar por tratar seu pacientes com risanquizumabe (Skyrizi®), em comparação ao adalimumabe (Tabela 28).

Tabela 28. Custo por respondedor para PASI 90 em dois anos de tratamento

PASI 90		
	<i>NNT</i>	<i>Custo por respondedor</i>
Skyrizi® (risanquizumabe)	1,52	R\$ 106.924,16
Adalimumabe	4,76	R\$ 122.744,57

Para o cenário de dois anos de tratamento, são apresentados nas tabelas a seguir o custo por paciente respondedor no sistema público de saúde brasileiro de risanquizumabe (Skyrizi®) e adalimumabe para se atingir PASI 75 e PASI 100.

Tabela 29. Custo por respondedor para PASI 75 e 100 em dois anos de tratamento

	PASI 75		PASI 100	
	<i>NNT</i>	<i>Custo por respondedor</i>	<i>NNT</i>	<i>Custo por respondedor</i>
Skyrizi® (risanquizumabe)	1,10	R\$ 77.549,39	2,50	R\$ 176.424,86
Adalimumabe	2,14	R\$ 55.077,69	13,89	R\$ 358.005,00

Os resultados extrapolados para 2 anos estão disponíveis na Figura 14.

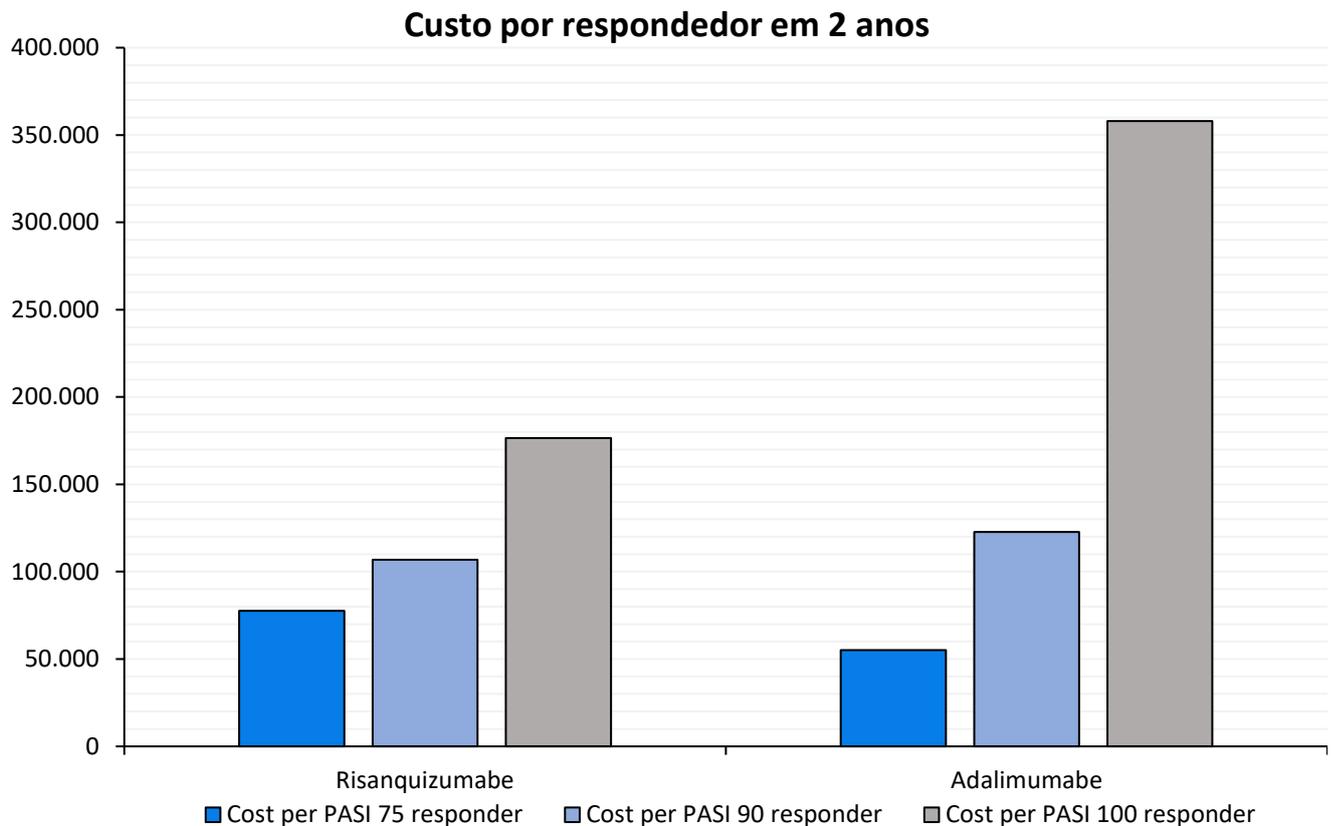


Figura 14. Custo por respondedor em 2 anos de tratamento.

7.3. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido para simular o impacto financeiro após a introdução de risanquizumabe (Skyrizi®) no mercado de saúde público brasileiro. O modelo foi desenvolvido em Microsoft Excel® seguindo as diretrizes do Ministério da Saúde (99).

7.3.1. Perspectiva da análise

A análise foi realizada tendo como perspectiva o sistema público de saúde brasileiro.

7.3.2. Horizonte temporal da análise

O horizonte de tempo estabelecido foi de cinco anos, de acordo com a diretriz do Ministério da Saúde (100).

7.3.3. Cenários

Neste modelo, um cenário simula o reembolso de risanquizumabe (Skyrizi®) para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave utilizando diferentes valores de adoção do mercado. Esse cenário foi comparado a outro, que representa a prática utilizada atualmente para a doença.

Cenário A – atual: Representa o cenário atual, em que o reembolso do novo tratamento não é realizado.

Cenário B – proposto: Considera o reembolso de risanquizumabe (Skyrizi®). Para refletir a realidade de uma possível incorporação, uma adoção progressiva foi incluída. A diferença entre os custos do cenário proposto e o cenário atual representa o impacto orçamentário adicional.

7.3.4. Comparadores

Foi considerado para a análise de impacto orçamentário o mesmo comparador do modelo de custo-responder: adalimumabe.

7.3.5. Adoção do Mercado

Para a adoção do mercado de risanquizumabe (Skyrizi®) no cenário de incorporação do produto foram usadas estimativas internas da AbbVie.

Dois cenários foram considerados: um cenário de adoção do mercado estimado e um cenário de adoção do mercado agressivo, considerado pelo modelo como máximo. Ambos os cenários estão descritos na Tabela 30.

Tabela 30. Cenários de adoção do mercado considerados para análise de impacto orçamentário

	2020	2021	2022	2023	2024
Adoção de mercado estimado	20%	30%	40%	50%	50%
Adoção de mercado agressivo	30%	50%	70%	70%	70%

7.3.6. População de interesse e dinâmicas da doença

Foi considerada como população de interesse a população brasileira de uso do SUS com psoríase em placas moderada a grave que faria uso da primeira linha de tratamento biológico, segundo o PCDT atualizado (35). Assim, foram utilizados os dados do CEAF (Componente

Especializado da Assistência Farmacêutica), conforme o relatório de medicamentos biológicos para psoríase moderada a grave da CONITEC, o qual demonstrou uma população que efetivamente trata a doença no SUS (84). A população delimitada pelo relatório está disponível na Tabela 31.

Tabela 31. População efetivamente tratada com imunobiológicos para psoríase em placas moderada a grave no SUS (84)

Ano	2020	2021	2022	2023
População em tratamento com biológicos	7.096	7.744	8.152	8.559

Para a extrapolação da população em tratamento com imunobiológicos para psoríase em placas moderada a grave em 2024 foi calculado o CAGR (do inglês *compound annual growth rate*) de 2020 a 2023 segundo a Equação 4.

Equação 4. Cálculo de CAGR (*compound annual growth rate*)

$$CAGR = \left(\frac{Valor_{final}}{Valor_{inicial}} \right)^{1/(Ano_{final} - Ano_{inicial})} - 1$$

Seguindo a metodologia citada foi calculado que o crescimento da população em tratamento com imunobiológicos para psoríase em placas moderada a grave no SUS entre 2020 e 2023 foi de 6,45% ao ano. Com base no crescimento anual no período, a população em 2024 foi estimada como 9.111. A população extrapolada de 2020 a 2024 está disponível na Tabela 32.

Tabela 32. Extrapolação da população efetivamente tratada com imunobiológicos para psoríase em placas moderada a grave no SUS

Ano	2020	2021	2022	2023	2024
População em tratamento com biológicos	7.096	7.744	8.152	8.559	9.111

No PCDT atual (35), adalimumabe é recomendado como único tratamento de 1ª linha imunobiológica para pacientes com psoríase em placas moderada a grave (35). Desse modo, para

este modelo foi considerado que todos os pacientes que entram em primeira linha de tratamento biológico estarão em tratamento com adalimumabe, exceto aqueles pacientes que já se encontram em tratamento com outro medicamento biológico. Assim, foi utilizada a estimativa reportada no Relatório de Recomendação de secuquinumabe para 1º linha de tratamento biológico para psoríase moderada a grave (60). Tal relatório assumiu que 20% dos pacientes entrariam no PCDT já na segunda linha de tratamento. Sendo assim, a população calculada elegível ao tratamento com adalimumabe seria de 80% do total de pacientes elegíveis a tratamento com imunobiológico, conforme estimativa disponível na Tabela 33.

Tabela 33. População estimada em primeira linha de tratamento biológico para psoríase em placas moderada a grave no SUS

Ano	2020	2021	2022	2023	2024
População em primeira linha de tratamento biológico	5.677	6.195	6.522	6.847	7.589

Com base nos cenários de *adoção do mercado* para risanquizumabe (Skyrizi®), foi calculado o número de pacientes para tratamento com o produto entre 2020 e 2024 dentre os pacientes elegíveis ao tratamento com adalimumabe. Os dados estão disponíveis na Tabela 34.

Tabela 34. Pacientes estimados para tratamento com risanquizumabe (Skyrizi®) entre 2020 e 2024

	2020	2021	2022	2023	2024
População elegível a usar risanquizumabe					
Cenário estimado	1.136	1.859	2.609	3.424	3.645
População máxima a usar risanquizumabe					
Cenário agressivo	1.704	3.098	4.566	4.794	5.103

Para simular a dinâmica da doença, considerando as diferentes linhas de tratamento propostas na atualização do PCDT (35), assumiu-se uma taxa de descontinuação ano a ano para os tratamentos, de forma a estimar o número de pacientes que passam para segunda linha de tratamento. Para o adalimumabe, assumiu-se as taxas de descontinuação reportadas no registro da Associação Britânica de Dermatologia, o qual contou com o seguimento de 3.523 pacientes em uso de primeira linha de tratamento biológico e estimou a taxa de descontinuação de adalimumabe em 21%, 33% e 41% para o primeiro, segundo e terceiro ano de tratamento, respectivamente.

Como para risanquizumabe (Skyrizi®) ainda não foram encontradas publicações de mundo real utilizou-se o dado do estudo IMMhance (66), no qual apenas 4% dos pacientes que atingiram PASI 90 perderam a resposta ao longo de 1 ano. De tal modo, assumiu-se para risanquizumabe (Skyrizi®), de forma conservadora, uma taxa de descontinuação constante ao longo dos anos, igual a 4%. A Tabela 35, apresenta a dinâmica da população considerada e demonstra a distribuição dos pacientes nas diferentes linhas de tratamento para o cenário estimado.

Tabela 35. População de pacientes considerada na AIO ano no tratamento e linha, a cada ano.

Adalimumabe					
	2020	2021	2022	2023	2024
1º Ano de tratamento	1.136	723	750	815	221
2º Ano de tratamento		897	571	593	644
3º Ano de tratamento			601	383	397
4º Ano de tratamento em diante				355	581
2ª linha - 1º Ano de tratamento		239	448	592	524
2ª Linha - 2º Ano de tratamento em diante			239	687	1.279
Risanquizumabe (Skyrizi®)					
	2020	2021	2022	2023	2024
1º Ano de tratamento	1.136	723	750	815	221
2º Ano de tratamento		1.091	694	720	782
3º Ano de tratamento			1.047	666	691
4º Ano de tratamento em diante				1.005	1.644
2ª linha - 1º Ano de tratamento		45	73	100	88
2ª Linha - 2º Ano de tratamento em diante			45	118	218

Para os pacientes que passaram para segunda linha de tratamento, assumiu-se que a distribuição entre as opções disponíveis no PCDT atualizado (35), secuquinumabe e ustequinumabe, seria igualitária, ou seja, 50% dos pacientes que chegassem na segunda linha de tratamento seriam tratados com ustequinumabe e 50% com secuquinumabe. Para o cálculo de custo de tratamento com essas drogas considerou-se o preço de compra centralizada para secuquinumabe, de R\$ 634,00 por 150 mg, e para ustequinumabe foi respeitado o preço proposto pela empresa, disponível no relatório de recomendação da CONITEC que analisou a incorporação dos medicamentos biológicos para psoríase moderada a grave (12), de R\$ 3.289,82 por 45 mg, já

que nenhuma compra centralizada foi identificada para uestequinumabe até o presente momento. Para o cálculo do custo anual de tratamento, tanto do ano de indução quanto do ano de manutenção, foram utilizadas as posologias dos produtos conforme a bula e considerado um ano composto por 52 semanas.

7.3.7. Análise de sensibilidade

Para testar a robustez da análise de impacto orçamentário foi utilizada uma análise de sensibilidade determinística. A análise de sensibilidade determinística consiste na verificação do impacto sobre o resultado final do desvio padrão de cada parâmetro utilizado. Para tal, o resultado final é calculado com cada parâmetro individualmente em seus valores máximo e mínimo. Os parâmetros são então ranqueados de acordo com seu impacto sobre o resultado final.

A lista de todos os parâmetros utilizados nas análises de sensibilidade, assim como seus valores, está disponível na Tabela 25.

7.3.8. Resultados – Impacto orçamentário

O impacto orçamentário decorrente da incorporação de risanquizumabe (Skyrizi®) no (SUS) no caso base variou de R\$ 27,7 milhões no primeiro ano, até R\$ 61,6 milhões no último ano, com base nos parâmetros e premissas acima descritos. Os dados por ano estão descritos na Tabela 36 e Figura 15.

Tabela 36. Impacto orçamentário entre 2020 e 2024 da incorporação de Risanquizumabe (Skyrizi®) em acordo tradicional

Ano	Impacto Orçamentário (R\$)
2020	R\$ 27.736.721,41
2021	R\$ 38.484.156,71
2022	R\$ 50.344.103,88
2023	R\$ 62.876.186,67
2024	R\$ 61.640.477,44
Total	R\$241.081.646,12

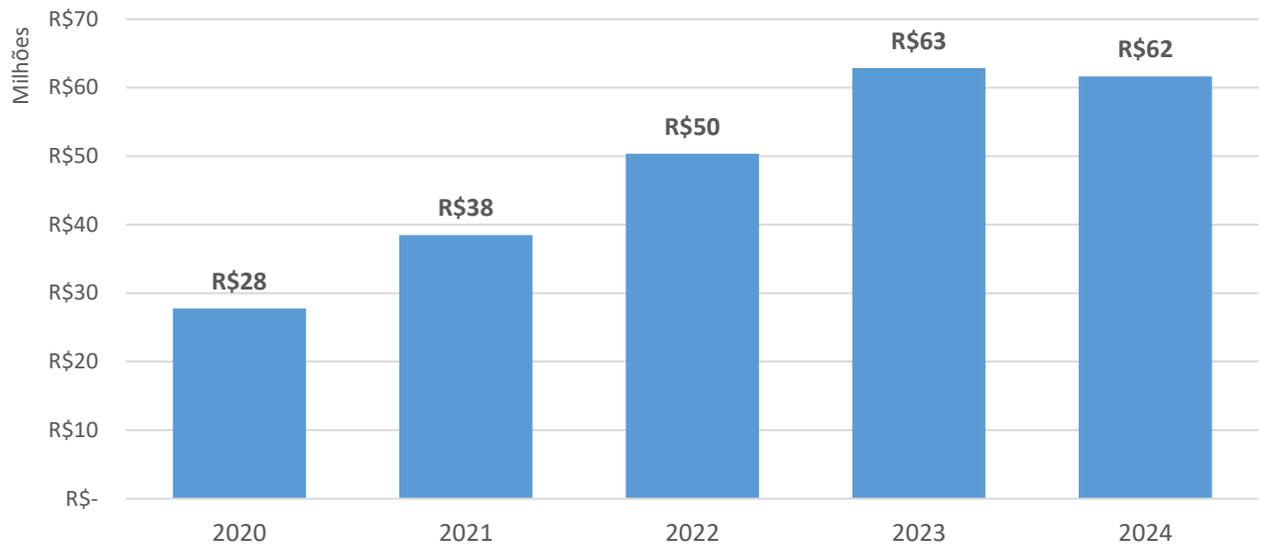


Figura 15. Gráfico do impacto orçamentário entre 2020 e 2024 no caso base.

Para o cenário com adoção de mercado agressiva, o impacto orçamentário decorrente da incorporação de risanquizumabe (Skyrizi®) no Sistema Único de Saúde (SUS) no caso base variou de R\$ 41,6 milhões no primeiro ano, até R\$ 84,2 milhões no último ano, conforme demonstrado na Tabela 37 e Figura 16.

Tabela 37. Impacto orçamentário entre 2020 e 2024 da incorporação de Risanquizumabe (Skyrizi®) considerando cenário agressivo de adoção de mercado

Ano	Impacto Orçamentário (R\$)
2020	R\$ 41.605.082,11
2021	R\$ 65.279.935,75
2022	R\$ 89.570.886,89
2023	R\$ 81.469.913,62
2024	R\$ 84.190.643,31
Total	R\$ 362.116.461,69

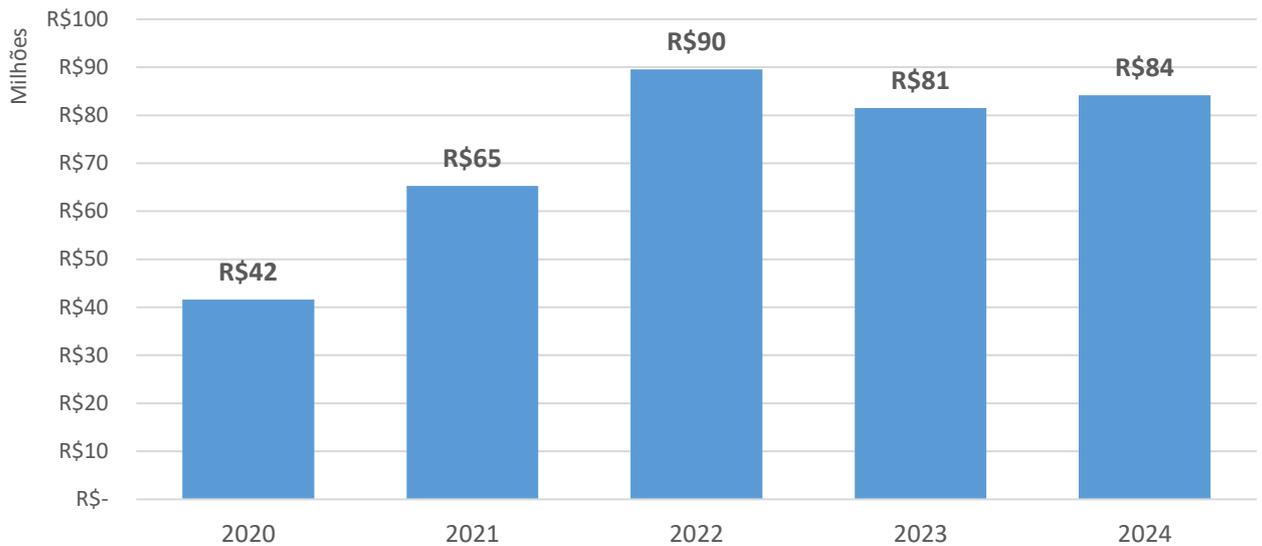


Figura 16. Gráfico de cachoeira do impacto orçamentário entre 2020 e 2024 considerando cenário agressivo de adoção de mercado.

Para avaliar o impacto da isenção de impostos na compra centralizada, foi realizada uma análise de cenário no qual se substituiu no caso base o preço proposto pelo preço proposto sem impostos. Com isso o impacto orçamentário foi reduzido para R\$ 15,4 milhões no primeiro ano e para R\$ 29,9 milhões no último ano conforme demonstrado ano a ano na Figura 17.



Figura 17. Impacto orçamentário entre 2020 e 2024 considerando o preço sem impostos de risanquizumabe (Skyrizi®)

Entretanto, a AbbVie gostaria ainda de propor um acordo de compartilhamento de risco, para afirmar a parceria com o Ministério da Saúde e diminuir as incertezas relacionadas a incorporação de um medicamento inovador. Assim a empresa devolveria os gastos decorrentes de pacientes que não utilizassem o produto por mais de 4 meses, de acordo com o DATASUS, sendo esse um indicativo de falha primária ao tratamento. Para estimar o impacto deste acordo foi calculada a potencial economia por ano do valor pago no período de resposta primária (3 doses) para a porcentagem da população elegível que não obteve resposta PASI 90 neste período, de acordo com o estudo IMMvent (1).

Considerando então o cenário do preço sem impostos e com o acordo de compartilhamento de risco, o impacto orçamentário resultante foi de R\$ 13,7 milhões no primeiro ano, chegando a R\$29,6 milhões no último ano, com uma economia total de quase R\$ 5 milhões para o Ministério da Saúde, nos 5 anos da análise. Os dados por ano estão descritos na Figura 18.

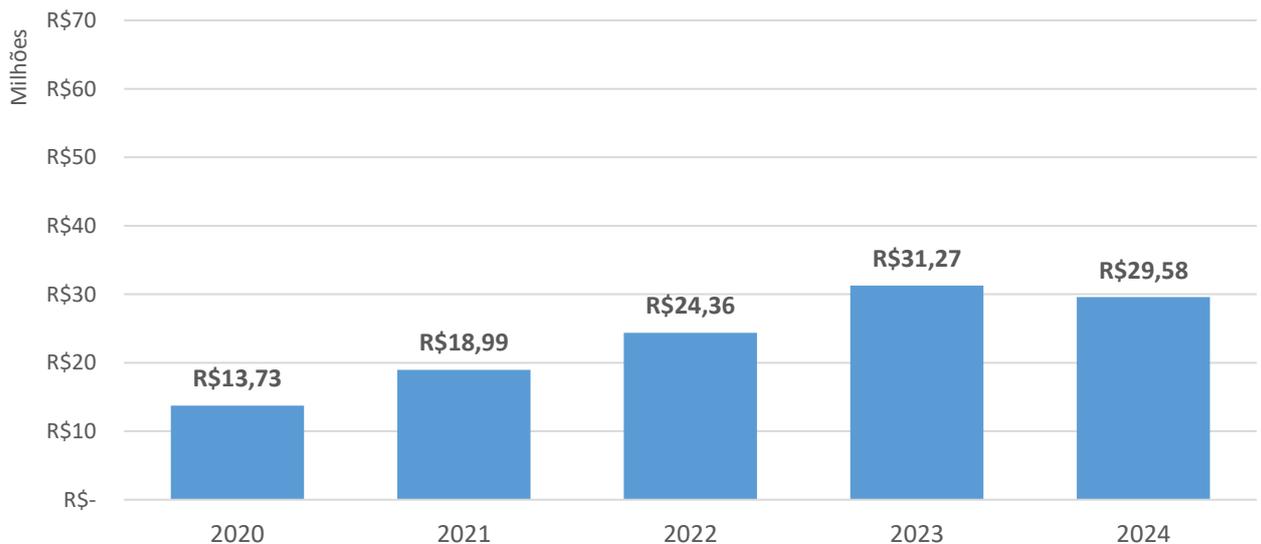


Figura 18. Impacto orçamentário entre 2020 e 2024 considerando o preço sem impostos de risanquizumabe (Skyrizi®) e o acordo de compartilhamento de risco

Além disso, para dar mais previsibilidade para o Ministério da saúde, a AbbVie propõe estabelecer um *capping* para o contrato do primeiro ano, no qual a AbbVie arcará com até 15% de pacientes adicionais ao máximo estimado nesse dossiê, sem custo ao Ministério. Com isso, se no primeiro ano houverem mais de 1704 pacientes em uso de risanquizumabe (Skyrizi®), até um teto de 1959 pacientes, os pacientes adicionais seriam tratados sem custo incremental para o Ministério da Saúde, podendo chegar em até 255 pacientes sendo tratados sem custo. Isso pode

gerar uma economia de até R\$ 9,6 milhões para o Ministério da Saúde, considerando o preço proposto com impostos de risanquizumabe (Skyrizi®).

O contrato de compartilhamento de risco aqui proposto, o qual visa dar previsibilidade para o Ministério da Saúde e possibilitar a incorporação de um tratamento mais eficaz para psoríase moderada a grave, pode gerar uma economia de até R\$ 12 milhões no primeiro ano de contrato, conforme demonstrado na Figura 19.

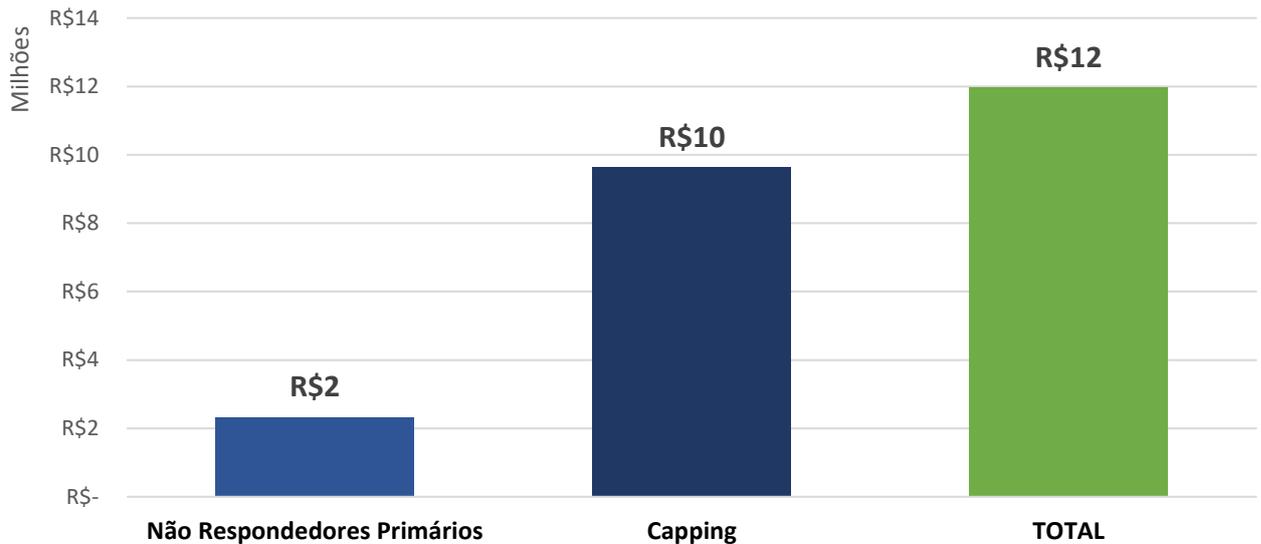


Figura 19. Economia potencial considerando o contrato de compartilhamento de risco proposto.

A título de comparação, vale ressaltar que no momento da recomendação de incorporação dos medicamentos biológicos para o tratamento de psoríase moderada a grave pela CONITEC (12), o impacto orçamentário estimado por este Comitê variou de R\$ 102.784.023 no primeiro ano cheio até R\$ 157.596.217 no quinto ano, se considerarmos o cenário de escolha para incorporação, o qual compreende o cenário 7. A Figura 20, retirada do relatório de recomendação da CONITEC (12), demonstra a estimativa de impacto orçamentário com a inclusão de medicamentos biológicos para o tratamento de psoríase moderada a grave em diferentes cenários .

TABELA 19. CENÁRIOS DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Linha de tratamento	Cenário 6	Cenário 7	Cenário 8	Cenário 9
1ª	adalimumabe	adalimumabe	adalimumabe (50%), secuquinumabe (25%) e ustequinumabe (25%)	adalimumabe, etanercepte, infiximabe, secuquinumabe e ustequinumabe (20% cada)
2ª	secuquinumabe	secuquinumabe e ustequinumabe	-	-

Para cada cenário foi calculado o impacto orçamentário no horizonte temporal de cinco anos (2019-2023) (Tabela 20).

TABELA 20. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Ano	CENÁRIO 6	CENÁRIO 7	CENÁRIO 8	CENÁRIO 9
2019	R\$ 15.656.331,68	R\$ 15.656.331,68	R\$ 18.842.279,98	R\$ 21.478.686,54
2020	R\$ 102.908.545,97	R\$ 102.784.023,15	R\$ 119.882.819,52	R\$ 136.158.354,88
2021	R\$ 116.775.116,07	R\$ 116.658.006,10	R\$ 118.889.252,77	R\$ 138.139.700,31
2022	R\$ 145.135.043,19	R\$ 147.628.126,83	R\$ 150.176.536,01	R\$ 169.446.856,05
2023	R\$ 154.722.040,44	R\$ 157.596.217,95	R\$ 160.057.628,52	R\$ 180.701.567,51
TOTAL	R\$ 535.197.077,34	R\$ 540.322.705,70	R\$ 567.848.516,79	R\$ 645.925.165,29

Figura 20. Impacto Orçamentário da inclusão dos medicamentos biológicos segundo estimativa da CONITEC

7.3.9. Análises de sensibilidade

Análise de sensibilidade determinística

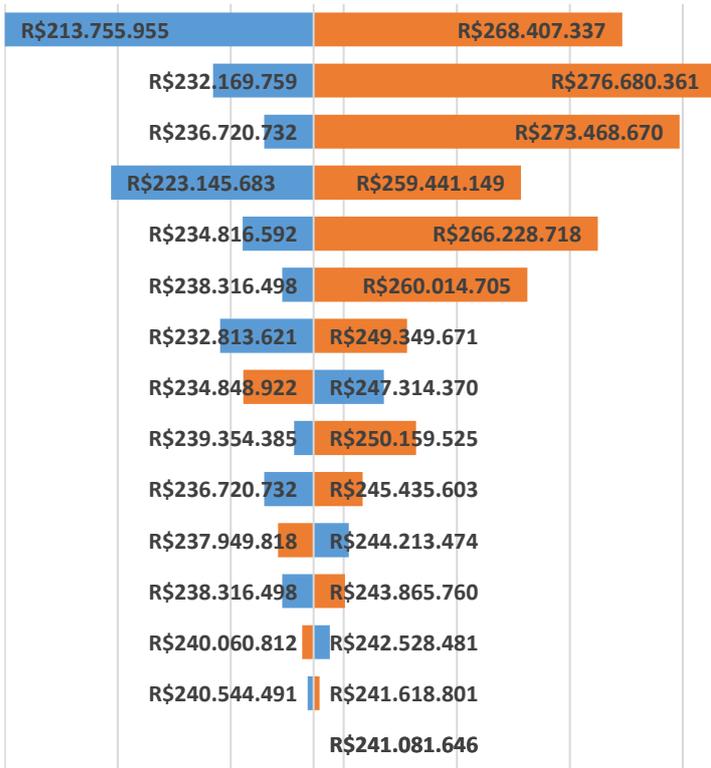
Os parâmetros mais sensíveis foram o número de administrações de risanquizumabe (Skyrizi®) e adalimumabe no segundo ano, as taxas de adoção de mercado adotadas e a população efetivamente em tratamento com medicamentos biológicos no SUS em 2023. Os valores determinísticos dos cinco parâmetros mais sensíveis, assim como a amplitude de impacto orçamentário derivada destes estão disponíveis na Tabela 38.

Tabela 38. Parâmetros mais sensíveis para impacto orçamentário segundo análise determinística

	Valor (IC 95%)	Amplitude do impacto orçamentário total em 5 anos (R\$)
Administrações de risanquizumabe no 2º ano	4,33 (3,9;4,77)	(R\$ 213.755.955; R\$ 268.407.337)
Market share de risanquizumabe em 2024	0,5 (0,45;0,70)	(R\$ 232.169.759; R\$ 276.680.360)
Market share de risanquizumabe em 2022	0,4 (0,36;0,70)	(R\$ 236.720.731; R\$ 273.468.669)
População efetivamente em tratamento com biológicos no SUS em 2023	8559 (7703,1;9414,9)	(R\$ 223.145.683; R\$ 259.441.148)
Market share de risanquizumabe em 2023	0,5 (0,45;0,7)	(R\$ 234.816.592; R\$ 266.228.718)

A Figura 21 mostra em gráfico de tornado o impacto dos 15 parâmetros de maior sensibilidade sobre o impacto orçamentário em 5 anos da incorporação de risanquizumabe (Skyrizi®).

A análise de sensibilidade demonstrou variações modestas no impacto orçamentário, corroborando com a robustez do modelo. Além disso, a adoção de mercado de risanquizumabe (Skyrizi®) ano a ano está entre os fatores que mais impactaram no modelo, para o qual uma análise de cenário avaliando números mais agressivos já havia sido desenvolvida.



- Administrações de risanquizumabe no 2º ano
- Market share de risanquizumabe em 2024
- Market share de risanquizumabe em 2022
- População efetivamente em tratamento com biológicos no SUS em 2023
- Market share de risanquizumabe em 2023
- Market share de risanquizumabe em 2021
- Administrações de risanquizumabe no 1º ano
- Administrações de Adalimumabe no 2º ano
- Market share de risanquizumabe em 2020
- População efetivamente em tratamento com biológicos no SUS em 2022
- Administrações de Adalimumabe no 1º ano
- População efetivamente em tratamento com biológicos no SUS em 2021
- População efetivamente em tratamento com biológicos no SUS em 2020
- CAGR da população efetivamente em tratamento com biológicos no SUS
- Diferença absoluta de resposta PASI 75 em 16 semanas

Figura 21. Gráfico de tornado dos 15 parâmetros de maior sensibilidade sobre impacto orçamentário

A Figura 22 demonstra o intervalo de confiança dos valores de custo por resposta por desfecho em 1 ano de tratamento adicionada aos resultados originais do modelo. Embora as respostas PASI 90 e PASI 100 tenham alta variabilidade de custo por resposta, os resultados de risanquizumabe (Skyrizi®) e adalimumabe não se sobrepõem.

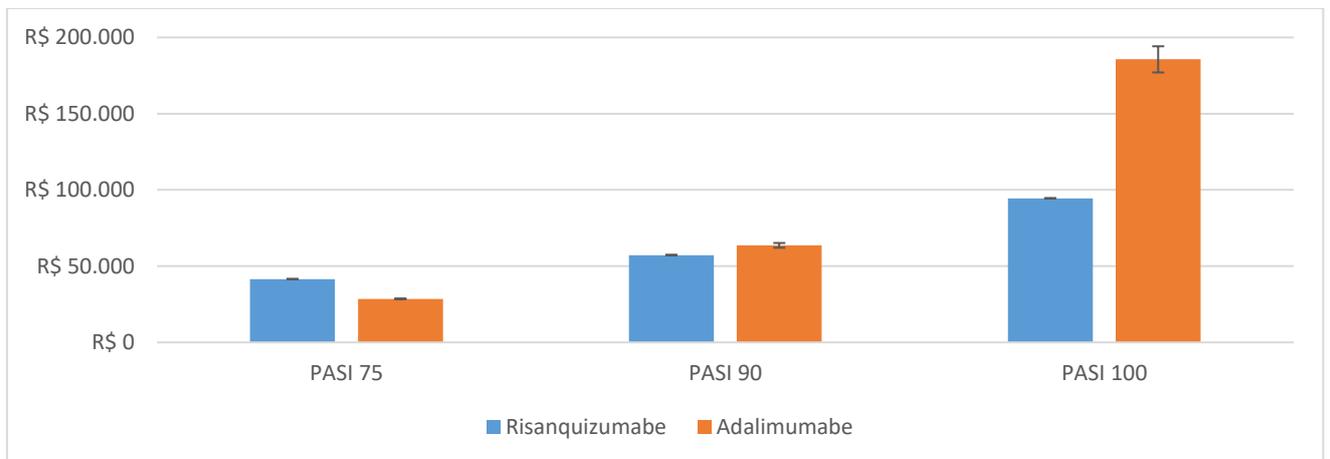


Figura 22. IC 95% dos valores de custo por resposta em 1 ano segundo análise de sensibilidade determinística.

Os intervalos de confiança dos resultados do modelo foram calculados com base nos resultados da análise de sensibilidade determinística. Os intervalos de confiança de custo por respondedor em 1 ano e impacto orçamentário estão, respectivamente, nas Tabelas 39 e 40.

Tabela 39. Resultados determinísticos de custo por respondedor em 1 ano

	PASI 75 (IC 95%)	PASI 90 (IC 95%)	PASI 100 (IC 95%)
Risanquizumabe	42k (42k; 42k)	57k (57k; 57k)	95k (94k; 95k)
Adalimumabe	29k (28k; 29k)	64k (62k; 65k)	186k (177k; 194k)

* k = mil ($\times 10^3$)

Tabela 40. Resultados determinísticos de impacto orçamentário em 5 anos

Impacto orçamentário em 5 anos (IC 95%)
241M (241 M; 242 M)

* M = milhão ($\times 10^6$)

Análise de sensibilidade probabilística

A Figura 23 representa, em formato boxplot, os resultados das 1.000 simulações probabilísticas de custo por resposta. Embora os resultados de custo por respondedor de adalimumabe tenham tido grande variação, os resultados de custo por respondedor de risanquizumabe (Skyrizi®) se mantiveram concentrados, demonstrando a robustez do modelo e qualidade dos dados utilizados.

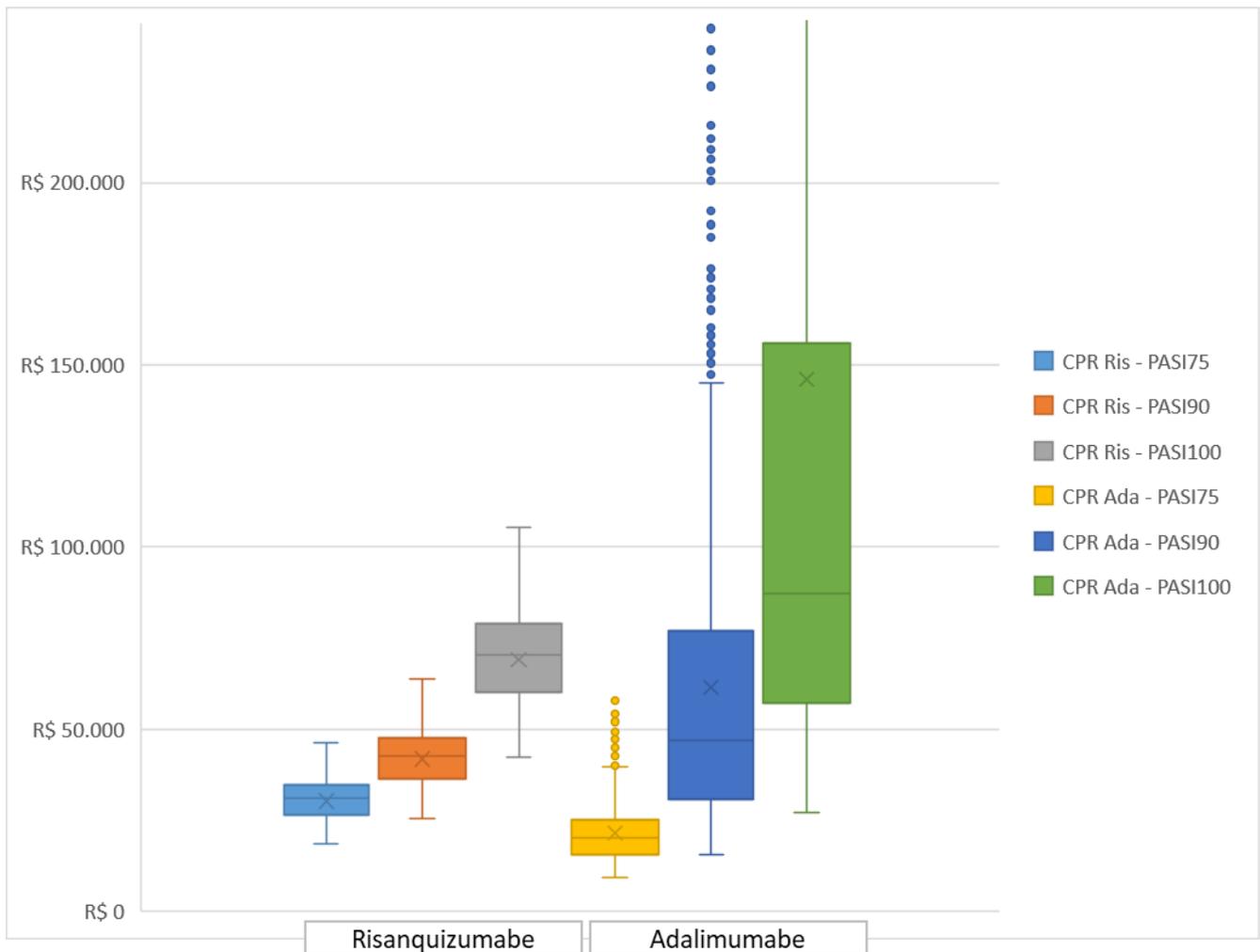


Figura 23. Gráfico boxplot de custo por resposta em 1 ano segundo análise de sensibilidade probabilística.

A grande variação dos resultados de sensibilidade de custo por respondedor de adalimumabe em relação a risanquizumabe (Skyrizi®) pode ser explicada, em parte, pela metodologia utilizada para eficácia clínica. Como o estudo IMMvent (1) possui apenas intervalo de confiança para a diferença absoluta de eficácia clínica entre os tratamentos, não foi possível verificar a variação de ambas as eficácias individualmente.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma revisão sistemática da literatura foi realizada para o presente dossiê, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de risanquizumabe (Skyrizi®) no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, após falha ou contraindicação ao tratamento sistêmico, em primeira linha de tratamento biológico. A comparação foi realizada com o uso de adalimumabe, como primeira opção terapêutica com biológicos no SUS. Apenas um estudo clínico randomizado foi incluído como evidência principal (Estudo IMMvent) (1). Adicionalmente, uma metanálise em rede que comparou a eficácia de risanquizumabe (Skyrizi®) frente ao adalimumabe e demais biológicos utilizados para o tratamento de psoríase, publicada no formato de pôster, foi incluída como evidência adicional.

O IMMvent (n=605 pacientes) consistiu em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e double-dummy com comparador ativo (adalimumabe). Observou-se que, na semana 16, uma maior proporção de pacientes do grupo risanquizumabe alcançou os desfechos co-primários PASI 90 e escores sPGA de 0 ou 1, assim como os desfechos secundários PASI 75 e PASI 100, em relação ao grupo adalimumabe. Na segunda parte do estudo, resultados similares foram observados nos pacientes considerados respondedores intermediários ao adalimumabe. Na semana 44, evidenciou-se uma maior proporção de pacientes re-randomizados para risanquizumabe que atingiu PASI 90 e PASI 100, quando comparado aos pacientes re-randomizados para seguir o tratamento com adalimumabe (1). Assim, a revisão sistemática da literatura forneceu por meio de um estudo *head-to-head*, um alto grau de evidência com relação à superioridade nas taxas de resposta de risanquizumabe (Skyrizi®) quando comparado a adalimumabe, atual opção no SUS para o tratamento com biológico em primeira linha, segundo atualização do PCDT de psoríase moderada a grave. Tal superioridade é ainda mais evidente quando considerada a resposta PASI 90 a longo prazo (44 semanas), a qual foi um desfecho considerado crítico pela CONITEC para a escolha do tratamento, por representar o controle quase total ou total das lesões (60).

Em relação à qualidade de vida, o tratamento com risanquizumabe resultou em uma proporção significativamente maior de pacientes com escore DLQI 0 ou 1 (sem impacto na vida do paciente), frente ao tratamento com adalimumabe ($p < 0,0001$). Resultados similares foram observados para o grupo de respondedores intermediários re-randomizados para risanquizumabe em comparação aos realocados para adalimumabe ($p < 0,0001$) na semana 44.

Adicionalmente, os resultados da metanálise em rede também demonstraram melhores desfechos de eficácia com risanquizumabe frente ao adalimumabe e demais biológicos

utilizados para o tratamento de psoríase, inclusive ustequinumabe e secuquinumabe, opções terapêuticas também disponíveis no SUS para outras linhas de tratamento. Nos períodos de resposta primária (10-16 semanas) e de manutenção (44-60 semanas), risanquizumabe apresentou as maiores taxas de respostas PASI 90/100 frente ao adalimumabe e demais biológicos analisados (85). O presente dossiê propõe, portanto, a incorporação de uma tecnologia altamente eficaz, em primeira linha de tratamento, o momento em que o paciente mais se beneficia já que a sobrevida dos medicamentos cai proporcionalmente a linha de tratamento em que o mesmo é utilizado (109).

As análises econômicas mostraram que o uso de risanquizumabe (Skyrizi®) é mais eficaz que o uso de adalimumabe, no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave no SUS, e resulta em um custo por resposta PASI 90 (semana 44) 10% menor no caso base. O risanquizumabe (Skyrizi®) obteve resultados de custo por resposta PASI 90 e 100 menores que seu comparador no 1º ano, que se intensificaram em 2 anos. Além disso, o acordo de compartilhamento de risco proposto pode gerar uma economia de até R\$12 milhões no primeiro ano. Com isso, o impacto orçamentário demonstrou estar dentro do estimado pela CONITEC na inclusão dos medicamentos biológicos para psoríase moderada a grave (12), principalmente ao considerar o custo do produto sem impostos.

As análises do modelo desenvolvido se mostraram robustas em ambas as análises de sensibilidade e as principais variações foram analisadas em cenários alternativos, dando maior confiabilidade a avaliação econômica desenvolvida.

O risanquizumabe (Skyrizi®) é considerado uma nova opção terapêutica biológica voltada ao tratamento de psoríase em placas moderada a grave, que apresenta um mecanismo de ação inovador frente as demais opções biológicas atualmente disponíveis no mercado público brasileiro (inibidor da p19), além de também oferecer maior eficácia, perfil de segurança favorável e resposta sustentada (71) que endereça uma necessidade médica não atendida importante, permitindo aos pacientes que vivam quase sem lesões ou sem lesões. Adicionalmente, a posologia de administração a cada 12 semanas contribui para maior adesão dos pacientes ao tratamento, uma vez que totaliza numa menor quantidade de administrações por ano, além de se adequar aos processos administrativos do SUS, que também ocorrem a cada 3 meses (107).

Desse modo, os resultados clínicos e econômicos do presente dossiê corroboram com a incorporação de risanquizumabe (Skyrizi®) para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave no SUS em primeira linha de medicamentos biológicos (na falha ou contra-indicação ao tratamento sistêmico (ciclosporina, metotrexato e acitretina)).

BIBLIOGRAFIA

1. Reich K, Gooderham M, Thaci D, Crowley JJ, Ryan C, Krueger JG, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet* (London, England). 2019.
2. World Health Organization. Global report on psoriasis. Geneva, Switzerland; 2016.
3. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *The Journal of investigative dermatology*. 2013;133(2):377-85.
4. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2017;31(2):205-12.
5. World Health Organization WHO. Global report on psoriasis 2016 [Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/204417>].
6. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(5):826-50.
7. Iskandar IY, Ashcroft DM, Warren RB, Yiu ZZ, McElhone K, Lunt M, et al. Demographics and disease characteristics of patients with psoriasis enrolled in the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register. *The British journal of dermatology*. 2015;173(2):510-8.
8. Boehncke WH, Menter A. Burden of disease: psoriasis and psoriatic arthritis. *American journal of clinical dermatology*. 2013;14(5):377-88.
9. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, Ioannides D. Targeting IL-23 in psoriasis: current perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2018;8:1-5.
10. Menter A. Psoriasis and psoriatic arthritis overview. *The American journal of managed care*. 2016;22(8 Suppl):s216-24.
11. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, Bachelez H, Barker J, Boehncke WH, et al. The role of IL-23 and the IL-23/TH 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2017;31(10):1616-26.
12. Brasil MdS. Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
13. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Censo dermatológico da SBD 2006. Rio de Janeiro (RJ)2006.
14. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso brasileiro de psoríase: SBD; 2012. Available from: http://formsus.datasus.gov.br/novoimgargq/24326/4057388_345331.pdf.
15. Romiti R, Amone M, Menter A, Miot HA. Prevalence of psoriasis in Brazil - a geographical survey. *International journal of dermatology*. 2017;56(8):e167-e8.
16. Boehncke WH, Schon MP. Psoriasis. *Lancet* (London, England). 2015;386(9997):983-94.
17. Schon MP. Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis and Other Inflammatory Disorders. *Frontiers in immunology*. 2019;10:1764.
18. Surace AEA, Hedrich CM. The Role of Epigenetics in Autoimmune/Inflammatory Disease. *Frontiers in immunology*. 2019;10:1525.
19. Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 1986;13(3):586-92.
20. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Genetics of psoriasis. *Dermatologic clinics*. 2015;33(1):1-11.

21. Bremmer S, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, et al. Obesity and psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;63(6):1058-69.
22. Pugliese D, Guidi L, Ferraro PM, Marzo M, Felice C, Celleno L, et al. Paradoxical psoriasis in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease receiving treatment with anti-TNF alpha: 5-year follow-up study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;42(7):880-8.
23. Qureshi AA, Dominguez PL, Choi HK, Han J, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident psoriasis in US women: a prospective study. *Archives of dermatology*. 2010;146(12):1364-9.
24. Orgaz-Molina J, Buendia-Eisman A, Arrabal-Polo MA, Ruiz JC, Arias-Santiago S. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67(5):931-8.
25. Napolitano M, Caso F, Scarpa R, Megna M, Patri A, Balato N, et al. Psoriatic arthritis and psoriasis: differential diagnosis. *Clinical rheumatology*. 2016;35(8):1893-901.
26. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9583):272-84.
27. Manalo IF, Gilbert KE, Wu JJ. Time to Raise the Bar to Psoriasis Area Severity Index 90 and 100. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2015;14(10):1086-8.
28. Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2015;29(4):645-8.
29. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(4):1029-72.
30. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;61(3):451-85.
31. Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, Bagel J, Blauvelt A, Duffin KC, et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Archives of dermatology*. 2012;148(1):95-102.
32. Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, Estes L, Woodworth TG, Gottlieb AB, et al. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nature medicine*. 1995;1(5):442-7.
33. Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski BE, Gottlieb AB. Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;62(5):838-53.
34. Lebwohl M, Drake L, Menter A, Koo J, Gottlieb AB, Zanolli M, et al. Consensus conference: acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45(4):544-53.
35. CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Psoríase. In: Secretaria de Ciência TeIE, editor.: Ministério da Saúde; 2019. Disponível em: <http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacoes>
36. Sbidian E, Chaimani A, Garcia - Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta - analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(12).
37. Torres T. Selective interleukin-23 p19 inhibition: another game changer in psoriasis? Focus on risankizumab. *Drugs*. 2017;77(14):1493-503.
38. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Archives of dermatological research*. 2007;298(7):321.
39. Romiti R, Fabrício LHZ, Souza CdS, Galvão LO, de Castro CCS, Terena AC, et al. Assessment of psoriasis severity in Brazilian patients with chronic plaque psoriasis attending outpatient clinics: a multicenter, population-based cross-sectional study (APPISOT). *Journal of Dermatological Treatment*. 2018;29(8):775-85.

40. Souza CS, de Castro CC, Carneiro FR, Pinto JM, Fabricio LH, Azulay - Abulafia L, et al. Metabolic syndrome and psoriatic arthritis among patients with psoriasis vulgaris: Quality of life and prevalence. *The Journal of dermatology*. 2019;46(1):3-10.
41. Khilji F. Clinical meaning of change in Dermatology Life Quality Index scores. *The British journal of dermatology*. 2002;147(62):50.
42. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;41(3 Pt 1):401-7.
43. Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PC, Chimenti S, Lotti T, et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *The British journal of dermatology*. 2006;155(4):729-36.
44. Strober BE, van der Walt JM, Armstrong AW, Bourcier M, Carvalho AV, Chouela E, et al. Clinical Goals and Barriers to Effective Psoriasis Care. *Dermatology and therapy*. 2019;9(1):5-18.
45. Amatore F, Villani AP, Tauber M, Viguier M, Guillot B, Dermatology PRGotFSo. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate - to - severe psoriasis in adults. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019;33(3):464-83.
46. Puig L, Bordas X, Carrascosa J, Daudén E, Ferrándiz C, Hernanz J, et al. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate to severe psoriasis. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2009;100(4):277-88.
47. Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez - Carazo J, Hernanz - Hermosa J, Dermatology SPGotSAo, et al. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate - to - severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016;30:1-18.
48. Pathirana D, Ormerod A, Saiag P, Smith C, Spuls P, Nast A, et al. European S3 - Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris: Supported by the EDF/EADV/IPC. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009;23:1-70.
49. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. S3–Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2012;10:S1-s95.
50. Nast A, Spuls P, van der Kraaij G, Gisondi P, Paul C, Ormerod A, et al. European S3 - Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris-Update Apremilast and Secukinumab-EDF in cooperation with EADV and IPC. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(12):1951-63.
51. Armstrong AW, Siegel MP, Bagel J, Boh EE, Buell M, Cooper KD, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: treatment targets for plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;76(2):290-8.
52. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2012;10 Suppl 2:S1-95.
53. Nast A, Spuls PI, van der Kraaij G, Gisondi P, Paul C, Ormerod AD, et al. European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in cooperation with EADV and IPC. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2017;31(12):1951-63.
54. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2009;23 Suppl 2:1-70.
55. Committee CPGA. 2016 addendum to the Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis 2009. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2016;20(5):375-431.

56. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Saurat JH, Harnam N, Kaul M. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2008;216(3):260-70.
57. Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2015;230(1):27-33.
58. Takeshita J, Callis Duffin K, Shin DB, Krueger GG, Robertson AD, Troxel AB, et al. Patient-reported outcomes for psoriasis patients with clear versus almost clear skin in the clinical setting. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(4):633-41.
59. Torres T, Puig L. Treatment goals for psoriasis: Should PASI 90 become the standard of care? *Actas dermo-sifiliograficas*. 2015;106(3):155-7.
60. Brasil, CONITEC. Secuquinumabe para Psoríase moderada a grave. In: DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE, editor.: Ministério da Saúde,; 2019.
61. Abbvie. SKYRIZI® risankizumabe 2019.
62. U.S. Food and Drug Administration FDA. SKYRIZI™ (risankizumab-rzaa) 2019 [
63. European Medicines Agency EMA. Skyrizi (risankizumab) 2019 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyrizi>].
64. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *The Lancet*. 2018;392(10148):650-61.
65. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen Y-K, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo-and active comparator–controlled VOYAGE 1 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;76(3):405-17.
66. Langley RG, Blauvelt A, Gooderham M, Papp K, Philipp S, Wu JJ, et al. Efficacy and Safety of Continuous Q12W Risankizumab versus Treatment Withdrawal: Results from the Phase 3 IMMhance Trial. *American Academy of Dermatology Annual Meeting*; March 1 – 5, 2019; Washington, DC2019.
67. Blauvelt A, Papp KA, Gooderham M, Langley RG, Leonardi C, Lacour J-P, et al., editors. Risankizumab efficacy/safety in moderate-to-severe plaque psoriasis: 16-week results from IMMhance. *ACTA DERMATO-VENEREOLOGICA*; 2018: TRADGARDSGATAN 14, UPPSALA, SE-753 09, SWEDEN.
68. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC. Cladribine Tablet, 10 mg, Mavenclad® , Merck Serono Australia 2018 [Available from: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/cladribine-psd-july-2018.pdf>].
69. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC. Public Summary Document. March 2018 PBAC Meeting. Cladribine tablet. In: Committee PBA, editor. 2018.
70. Canadian Agency for Drugs and Technology in Health CADTH. CADTH Canadian Drug Expert - Committee Recommendation for rizankizumab. In: pERC e, editor. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0583%20Skyrizi%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20May%2028%2C%202019%20For%20posting.pdf>: Health Do; ; 2019.
71. National Institute for Health Care Excellence NICE. Final appraisal document - Risankizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. In: NHS e, editor. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10349/documents/final-appraisal-determination-document>: Health Do; ; 2019.
72. Brasil MdS. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 82 p.

73. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *International journal of surgery (London, England)*. 2010;8(5):336-41.
74. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10148):650-61.
75. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(1):106-15.
76. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *The British journal of dermatology*. 2008;158(3):558-66.
77. Carlin CS, Feldman SR, Krueger JG, Menter A, Krueger GG. A 50% reduction in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;50(6):859-66.
78. Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Kalabina S, Williams D, et al. The Comparative Efficacy for Novel Treatments of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *AAD Annual Meeting; March 1-5, 2019; Washington2019*. p. 5.
79. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials*. 1986;7(3):177-88.
80. Lee EB, Amin M, Bhutani T, Wu JJ. Emerging therapies in psoriasis: a systematic review. *Cutis*. 2018;101(3s):5-9.
81. Fioratti C V-MA, Rachid ML, Rosim R, Junqueira M. Análise de custo por resposta de adalimumabe, etanercepte, guselcumabe, infliximabe, ixequizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe para tratamento de psoríase em placas moderada a grave sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. *JBES: Brazilian Journal of Health Economics/Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*. 2018;10(3).
82. Scaccabarozzi L DRC, Kim H, Murta Amaral L, Arinelli Fernandes R, Asano E, Genov I. Análise de custo por resposta dos medicamentos biológicos no tratamento da psoríase moderada a grave sob as perspectivas dos sistemas de saúde público e privado, no Brasil. *JBES: Brazilian Journal of Health Economics/Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* 2016;8(2).
83. Vianna CMM, Caetano R, Ugá MA. Diretrizes metodológicas para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde. 2009.
84. Brasil, Ministério da Saúde. Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
85. Armstrong AW, Betts KA, Signorovitch JE, Sundaram M, Li J, Ganguli AX, et al. Number needed to treat and costs per responder among biologic treatments for moderate-to-severe psoriasis: a network meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(7):1325-33.
86. Gisondi P, Del Giglio M, Girolomoni G. Treatment Approaches to Moderate to Severe Psoriasis. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(11).
87. Liu Y, Wu EQ, Bensimon AG, Fan CP, Bao Y, Ganguli A, et al. Cost per responder associated with biologic therapies for Crohn's disease, psoriasis, and rheumatoid arthritis. *Adv Ther*. 2012;29(7):620-34.
88. Fioratti C, Valencia-Mendoza A, Rachid ML, Rosim R, Junqueira M. Análise de custo por resposta de adalimumabe, etanercepte, guselcumabe, infliximabe, ixequizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe para tratamento de psoríase em placas moderada a grave sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*. 2018;10(3).
89. Scaccabarozzi L, Del Rey C, Kim H, Amaral LM, Fernandes RF, Asano E, et al. Análise de custo por resposta dos medicamentos biológicos no tratamento da psoríase moderada a grave sob as perspectivas dos sistemas de saúde público e privado, no Brasil. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*. 2016;8(2).

90. Abuabara K, Azfar R, Shin D, Neimann A, Troxel A, Gelfand J. Cause - specific mortality in patients with severe psoriasis: a population - based cohort study in the UK. *British Journal of Dermatology*. 2010;163(3):586-92.
91. CMED. PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS, PREÇO FÁBRICA (PF) E PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO (PMVG). ANVISA; 2019. p. 801.
92. BPS - Banco de Preços em Saúde [Internet]. Ministério da Saúde. 2019 [cited 02/08/2019]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf>.
93. Controladoria Geral da União. Licitação 00053/2018: AQUISIÇÃO DE ADALIMUMABE DE 40MG, NA APRESENTAÇÃO DE SERINGA PREENCHIDA E FRASCO-AMPOLA. In: Ministério da Saúde, editor. 2018.
94. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. In: Tecnologia DdCe, editor. 2ª edição ed2014.
95. Ribeiro RA, Neyeloff JL, Itria A, Santos VCC, Vianna C, Silva E, et al. Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. *J Bras Econ Saúde*. 2016;8(3):174-84.
96. Kiefer J. Conditional confidence statements and confidence estimators. *Journal of the American Statistical Association*. 1977;72(360a):789-808.
97. Hacking I. *Logic of Statistical Inference*. Cambridge: Cambridge University Press; 1965.
98. Zimmermann I, Santos M. Por que 1.000 simulações? Convergência na análise de sensibilidade probabilística de modelos de custo-efetividade. In: NATS-INC, editor. VII Fórum Brasileiro sobre Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia; Salvador, Brasil2019.
99. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário. Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 2014.
100. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência tele. Diretrizes metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário. Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília2012.
101. ANS. Taxa de cobertura (%) por planos privados de saúde (Brasil - 2009-2019) ANS2019 [Available from: <http://ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>].
102. IBGE. Projeção da população por sexo e idades simples, em 1º de julho - 2010/2060. 2018.
103. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(5):826-50.
104. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60(3):394-401.
105. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, Kavanaugh A, Langley RG, et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(5):871-81. e30.
106. Vanderpuye-Orgle J, Zhao Y, Lu J, Shrestha A, Sexton A, Seabury S, et al. Evaluating the economic burden of psoriasis in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72(6):961-7. e5.
107. Adherence to long-term therapies: evidence for action [press release]. WHO Library: Marketing and Dissemination, World Health Organization2013.
108. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN et al. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2015 Nov;135(11):2632-2640. doi: 10.1038/jid.2015.208. Epub 2015 Jun 8.
109. Iskandar IYK, Warren RB, Lunt M, et al. Differential Drug Survival of Second-Line Biologic Therapies in Patients with Psoriasis: Observational Cohort Study from the British Association of

Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2018 Apr;138(4):775-784. doi: 10.1016/j.jid.2017.09.044. Epub 2017 Dec 6.

110. Blauvelt A, Leonardi C, Gooderham M et al. Efficacy and Safety of Continuous Q12W Risankizumab versus Treatment Withdrawal: 2-Year Double-Blinded Results from the Phase 3 IMMhance Trial. Pôster 478. Apresentado no 24o Congresso Mundial de Dermatologia, Milão, Itália, 10 – 15 de junho de 2019.

111. Strober B, Blauvelt A, Alan Menter et al. Risankizumab Treatment Is Associated With Low and Consistent Infection Rates Over Time in Patients With Moderate to Severe Psoriasis: Analysis of Pooled Clinical Trial Data. Pôster 9878. Apresentado no 2019 American Academy of Dermatology Annual Meeting, em Washington, DC, Estados Unidos, 1 – 5 de março de 2019.

abbvie

SKYRIZI[®]
(risanquizumabe)

ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA.

SOLUÇÃO INJETÁVEL

75 MG / 0,83 ML

AbbVie Farmacêutica LTDA
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
Santo Amaro
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
Brooklin
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600
abbvie.com

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SKYRIZI®
risanquizumabe

APRESENTAÇÃO:

SKYRIZI® (risanquizumabe) solução injetável de 75 mg/0,83mL:

- 75 mg em seringa com 0,83 mL de dose única pronta para uso: embalagem com 2 seringas prontas para uso com 0,83 mL de solução injetável e 2 envelopes com lenço umedecido em álcool.

VIA SUBCUTÂNEA
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada seringa de 75 mg/0,83 mL contém:

risanquizumabe.....75 mg
Excipientes* qsp0,83 mL

*succinato dissódico hexaidratado, ácido succínico, sorbitol, polissorbato 20 e água para injetáveis.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

SKYRIZI® (risanquizumabe) é indicado para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos que são candidatos a terapia sistêmica ou fototerapia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e segurança de SKYRIZI® (risanquizumabe) foram avaliadas em 2.109 indivíduos com psoríase em placas moderada a grave em quatro estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos (ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, IMMANCE e IMMVENT). Os indivíduos admitidos tinham 18 anos de idade ou mais e apresentavam psoríase em placas com envolvimento da área de superfície corpórea (BSA) $\geq 10\%$, versão estática da Avaliação Global pelo Médico (sPGA) ≥ 3 na avaliação geral (espessura/endurecimento da placa, eritema e escamação) da psoríase em uma escala de gravidade de 0 a 4, e Índice de gravidade da psoríase por área (PASI) ≥ 12 .

Em geral, os indivíduos apresentaram uma pontuação PASI basal mediana de 17,8 e BSA mediana de 20%. A pontuação sPGA basal foi grave em 19,3% dos indivíduos. Um total de 9,8% dos indivíduos do estudo apresentaram histórico de artrite psoriásica diagnosticada.

Em todos os estudos, 30,9% dos indivíduos não haviam sido expostos previamente a terapias biológicas e terapias sistêmicas não biológicas, 38,1% dos indivíduos haviam recebido fototerapia prévia, 48,3% haviam recebido terapia sistêmica não biológica prévia, 42,1% haviam recebido terapia biológica, e 23,7% haviam recebido pelo menos um agente anti-TNF alfa para o tratamento da psoríase.

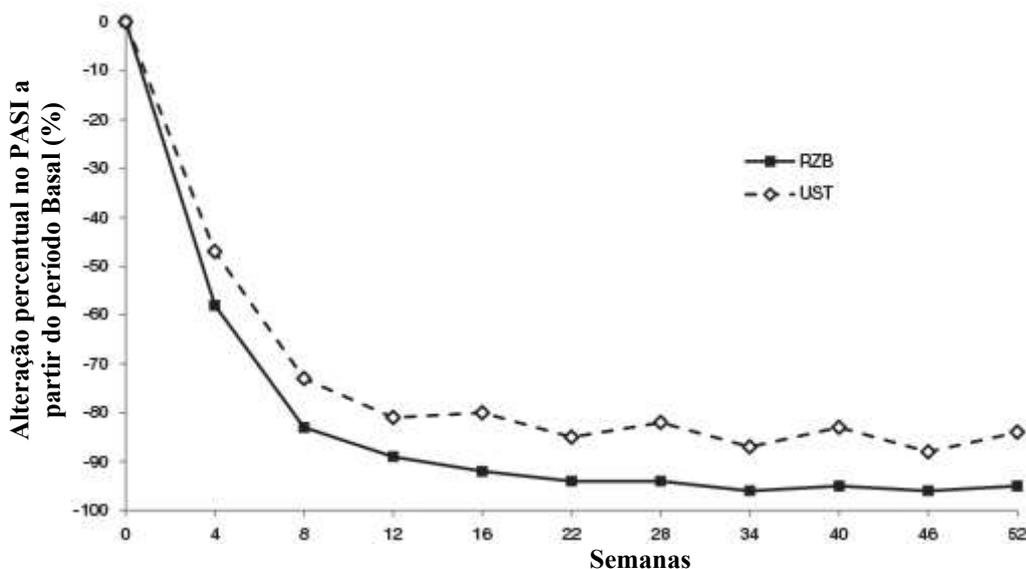
ULTIMMA-1 e ULTIMMA-2

Os estudos ULTIMMA-1 e ULTIMMA-2¹ admitiram 997 indivíduos (598 randomizados para SKYRIZI® (risanquizumabe) 150 mg, 199 para ustequinumabe 45 mg ou 90 mg e 200 para placebo). Os indivíduos receberam tratamento na semana 0, semana 4 e, posteriormente a cada 12 semanas, após as doses iniciais na semana 0 e semana 4. Os resultados são apresentados na Tabela 1 e Figura 1.

Tabela 1. Resultados de Eficácia em Adultos com Psoríase em Placas nos estudos ULTIMMA-1 e ULTIMMA-2

	ULTIMMA-1			ULTIMMA-2		
	SKYRIZI® (N=304) n (%)	ustequinumabe (N=100) n (%)	Placebo (N=102) n (%)	SKYRIZI® (N=294) n (%)	ustequinumabe (N=99) n (%)	Placebo (N=98) n (%)
SPGA pele sem lesões ou quase sem lesões (0 ou 1)						
Semana 12	250 (82,2)	65 (65,0)	9 (8,8)	242 (82,3)	64 (64,6)	9 (9,2)
Semana 16	267 (87,8) ^a	63 (63,0)	8 (7,8)	246 (83,7) ^a	61 (61,6)	5 (5,1)
Semana 52	262 (86,2)	54 (54,0)	—	245 (83,3)	54 (54,5)	—
SPGA pele sem lesões (0)						
Semana 16	112 (36,8)	14 (14,0)	2 (2,0)	150 (51,0)	25 (25,3)	3 (3,1)
Semana 52	175 (57,6)	21 (21,0)	—	175 (59,5)	30 (30,3)	—
PASI 75						
Semana 12	264 (86,8)	70 (70,0)	10 (9,8)	261 (88,8)	69 (69,7)	8 (8,2)
Semana 52	279 (91,8)	70 (70,0)	—	269 (91,5)	76 (76,8)	—
PASI 90						
Semana 16	229 (75,3) ^a	42 (42,0)	5 (4,9)	220 (74,8) ^a	47 (47,5)	2 (2,0)
Semana 52	249 (81,9)	44 (44,0)	—	237 (80,6)	50 (50,5)	—
PASI 100						
Semana 16	109 (35,9)	12 (12,0)	0 (0,0)	149 (50,7)	24 (24,2)	2 (2,0)
Semana 52	171 (56,3)	21 (21,0)	—	175 (59,5)	30 (30,3)	—
Todas as comparações de SKYRIZI® (risanquizumabe) <i>versus</i> ustequinumabe e placebo atingiram p <0,001, exceto para PASI 75 na Semana 52 no estudo ULTIMMA-2, onde p = 0,001						
^a Desfechos coprimários <i>versus</i> placebo						

Figura 1. Evolução da alteração percentual média a partir do período basal do PASI nos estudos ULTIMMA-1 e ULTIMMA-2



RZB = risanquizumabe
 UST = ustequinumabe
 p < 0,001 em cada *timepoint*

O exame de idade, sexo, raça, peso corporal (≤ 130 kg), pontuação PASI basal, artrite psoriásica concomitante, tratamento sistêmico não biológico prévio, tratamento biológico prévio e falha no tratamento com biológico prévio não identificou diferenças na resposta ao SKYRIZI® (risanquizumabe) entre esses subgrupos.

Foram observadas melhoras na psoríase envolvendo o couro cabeludo, as unhas e as palmas e plantas na Semana 16 e na Semana 52 em indivíduos tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe).

IMMHANCE

O estudo IMMHANCE² admitiu 507 indivíduos (407 randomizados para SKYRIZI® (risanquizumabe) 150 mg e 100 para placebo). Os indivíduos receberam tratamento na Semana 0, Semana 4 e a cada 12 semanas. Os indivíduos que estavam originalmente em tratamento com SKYRIZI® (risanquizumabe) e tiveram uma resposta sPGA de pele sem lesões ou quase sem lesões na Semana 28 foram randomizados novamente para continuar com SKYRIZI® (risanquizumabe) a cada 12 semanas ou ter o tratamento descontinuado.

Na Semana 16, SKYRIZI® (risanquizumabe) foi superior ao placebo nos desfechos coprimários de sPGA de pele sem lesões ou quase sem lesões (83,5% SKYRIZI® (risanquizumabe) vs 7,0% placebo) e PASI 90 (73,2% SKYRIZI® (risanquizumabe) vs 2,0% placebo). Mais indivíduos que utilizaram SKYRIZI® (risanquizumabe) apresentaram pele sem lesões [sPGA 0 (46,4% SKYRIZI® (risanquizumabe) vs 1,0% placebo) ou PASI 100 [47,2% SKYRIZI® (risanquizumabe) vs 1,0% placebo] na Semana 16. Os indivíduos que receberam SKYRIZI® (risanquizumabe) também apresentaram maior probabilidade de ter uma resposta PASI 75 quando comparada com placebo (88,7% SKYRIZI® (risanquizumabe) vs 8,0% placebo).

Dos 31 indivíduos do estudo IMMHANCE com tuberculose (TB) latente, que não receberam tratamento da infecção latente durante o estudo, nenhum desenvolveu TB ativa durante o acompanhamento médio de 55 semanas utilizando risanquizumabe.

IMMVENT

O estudo IMMVENT³ admitiu 605 indivíduos (301 randomizados para SKYRIZI® (risanquizumabe) e 304 para adalimumabe). Os indivíduos randomizados para SKYRIZI® (risanquizumabe) receberam 150 mg de tratamento na Semana 0, Semana 4 e a cada 12 semanas após a 2ª dose. Os indivíduos randomizados para adalimumabe receberam 80 mg na Semana 0, 40 mg na Semana 1 e 40 mg a cada duas semanas até a Semana 15. A partir da Semana 16, os indivíduos que receberam adalimumabe continuaram ou trocaram de tratamento com base na resposta:

- < PASI 50 foram trocados para SKYRIZI® (risanquizumabe);
- PASI 50 a < PASI 90 foram randomizados novamente para continuar com adalimumabe ou trocar para SKYRIZI® (risanquizumabe);
- PASI 90 continuaram a receber adalimumabe.

Resultados semelhantes para SKYRIZI® (risanquizumabe) na Semana 16 foram vistos tanto no estudo IMMVENT quando comparados aos demais estudos clínicos (Tabela 2 e Figura 2).

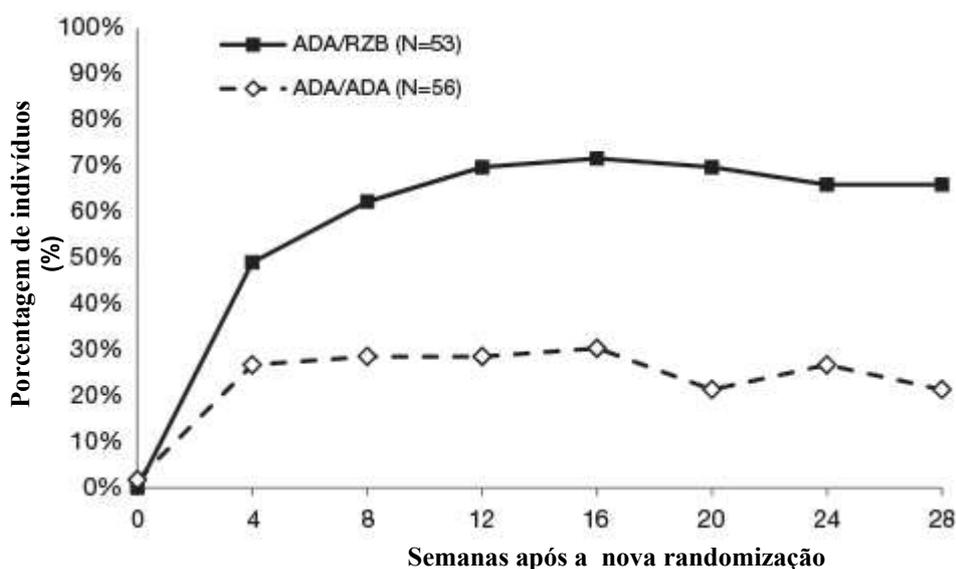
Tabela 2. Resultados de eficácia na Semana 16 em adultos com psoríase em placas no estudo IMMVENT

	SKYRIZI® (risanquizumabe) (N=301) n (%)	adalimumabe (N=304) n (%)

sPGA de pele sem lesões ou quase sem lesões ^a	252 (83,7)	183 (60,2)
PASI 75	273 (90,7)	218 (71,7)
PASI 90 ^a	218 (72,4)	144 (47,4)
PASI 100	120 (39,9)	70 (23,0)
Todas as comparações atingiram p < 0,001		
^a Desfechos coprimários		

Para indivíduos que tiveram PASI 50 a < PASI 90 com adalimumabe na Semana 16 e foram randomizados novamente, as diferenças nas taxas de resposta PASI 90 entre a troca para SKYRIZI® (risanquizumabe) e a continuação de adalimumabe foram observadas logo após 4 semanas da re-randomização (49,1% vs 26,8 %, respectivamente). Sessenta e seis por cento (35/53) dos indivíduos atingiram PASI 90 após 28 semanas de SKYRIZI® (risanquizumabe), em comparação com 21,4% (12/56) que continuaram a receber adalimumabe. Outros níveis de resposta também foram maiores após nova randomização para SKYRIZI® (risanquizumabe): 39,6% PASI 100, 39,6% sPGA sem lesões e 73,6% sPGA sem lesões ou quase sem lesões tiveram resposta após a troca para SKYRIZI® (risanquizumabe), em comparação com 7,1% PASI 100, 7,1% sPGA sem lesões e 33,9% sPGA sem lesões ou quase sem lesões que continuaram recebendo adalimumabe.

Figura 2. Evolução da PASI 90 após nova randomização no estudo IMVENT



ADA/ADA: Indivíduos randomizados para adalimumabe e que continuaram com adalimumabe
 ADA/RZB: Indivíduos randomizados para adalimumabe e que trocaram para SKYRIZI® (risanquizumabe)
 p<0,05 na Semana 4 e p < 0,001 em cada time point, a partir da Semana 8

Nos 270 pacientes que mudaram de adalimumabe para SKYRIZI® (risanquizumabe) sem um período de washout, o perfil de segurança foi semelhante àquele dos pacientes que iniciaram SKYRIZI® (risanquizumabe) após o washout de quaisquer terapias sistêmicas anteriores.

Manutenção e Duração da Resposta

Em uma análise integrada de indivíduos respondedores PASI 100 que receberam SKYRIZI® (risanquizumabe) nos estudos ULTIMMA-1 e ULTIMMA-2 na Semana 16, destes, 79,8% (206/258) dos indivíduos que continuaram com SKYRIZI® (risanquizumabe) mantiveram a resposta na Semana 52. Dentre os respondedores PASI 90 na Semana 16, 88,4% (398/450) dos indivíduos mantiveram a resposta na Semana 52.

Entre os indivíduos com resposta sPGA de pele sem lesões ou quase sem lesões na Semana 28 no estudo IMMANCE, 87,4% (97/111) dos indivíduos rerandomizados para continuar o tratamento com SKYRIZI® (risanquizumabe) mantiveram essa resposta na Semana 52 em comparação com 61,3% (138/225) dos que foram re-randomizados para retirada de SKYRIZI® (risanquizumabe).

Qualidade de Vida / Resultados Relatados pelo Paciente

Significativamente mais indivíduos tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) obtiveram pontuação 0 ou 1 [sem impacto na qualidade de vida relacionada à saúde] no Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) na Semana 16 em comparação ao placebo, ao adalimumabe ou ustequinumabe (Tabela 3). A melhora na qualidade de vida relacionada à saúde se manteve até a Semana 52 (estudos ULTIMMA-1 e ULTIMMA-2).

Tabela 3. Qualidade de vida relacionada à saúde nos estudos ULTIMMA-1, ULTIMMA-2 e IMMVENT

	ULTIMMA-1			ULTIMMA-2			IMMVENT	
	SKYRIZI® (risanquizumabe)	ustequinumabe	Placebo	SKYRIZI® (risanquizumabe)	ustequinumabe	Placebo	SKYRIZI® (risanquizumabe)	adalimumabe
	(N=304) n (%)	(N=100) n (%)	(N=102) n (%)	(N=294) n (%)	(N=99) n (%)	(N=98) n (%)	(N=301) n (%)	(N=304) n (%)
DLQI 0 ou 1								
Semana 16	200 (65,8)	43 (43,0)	8 (7,8)	196 (66,7)	46 (46,5)	4 (4,1)	198 (65,8)	148 (48,7)
Semana 52	229 (75,3)	47 (47,0)	--	208 (70,7)	44 (44,4)	--	--	--
Todas as comparações de SKYRIZI® (risanquizumabe) versus ustequinumabe, adalimumabe e placebo atingiram p < 0,001								

Nos estudos ULTIMMA-1 e ULTIMMA-2 foram demonstradas melhoras significativamente maiores nos sintomas de psoríase (coceira, dor, vermelhidão e queimação, conforme medido pela Pontuação de Sintomas de Psoríase [PSS]) com SKYRIZI® (risanquizumabe) comparado ao placebo na Semana 16. Uma proporção significativamente maior de indivíduos utilizando SKYRIZI® (risanquizumabe) atingiram índice PSS 0 (sem sintomas) na Semana 16 em comparação com ustequinumabe e com placebo. Na Semana 52, 55,7% (333/598) dos indivíduos utilizando SKYRIZI® (risanquizumabe) relataram ausência de coceira, dor, vermelhidão ou queimação.

Ansiedade e depressão, medidas pela Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS), melhoraram no grupo com SKYRIZI® (risanquizumabe) na Semana 16 em comparação com aqueles que receberam placebo nos estudos ULTIMMA-1 e ULTIMMA-2.

Uma melhora maior no Questionário de Limitações no Trabalho (WLQ) na Semana 16 foi alcançada em indivíduos que receberam SKYRIZI® (risanquizumabe) em comparação com aqueles que receberam adalimumabe no estudo IMMVENT.

Dados de Segurança Pré-Clinica

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para seres humanos, com base em estudos de toxicidade de doses repetidas, incluindo avaliações farmacológicas da segurança, em estudo de toxicidade reprodutora e no desenvolvimento em macacos cynomolgus com doses de até 50 mg/kg/semana (produzindo exposições de cerca de 70 vezes a exposição clínica na dose humana máxima recomendada [MRHD]).

Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade não foram realizados com SKYRIZI® (risankizumabe). Em um estudo de toxicologia crônica de 26 semanas em macacos cynomolgus com doses de até 50 mg/kg/semana (cerca de 70 vezes a exposição clínica na MRHD), não foram observadas lesões pré-neoplásicas ou neoplásicas.

Mutagenicidade

Não foram realizados estudos de mutagenicidade com SKYRIZI® (risankizumabe).

Comprometimento da fertilidade

Estudos em macacos cynomolgus com doses de até 50 mg/kg/semana (cerca de 70 vezes a exposição clínica na MRHD) com SKYRIZI® (risankizumabe) não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos na fertilidade masculina ou feminina. No estudo de toxicologia de doses repetidas de 26 semanas, a histopatologia dos órgãos reprodutores de macacos cynomolgus machos e fêmeas não revelou qualquer resultado adverso relevante. Em um estudo de doses repetidas de 26 semanas em macacos cynomolgus machos sexualmente maduros, não foram observados efeitos nos parâmetros de fertilidade masculina.

Farmacologia e/ou toxicologia animal

Em um estudo de toxicologia de 26 semanas com doses subcutâneas semanais de até 50 mg/kg, não foram observados efeitos adversos em macacos cynomolgus machos e fêmeas com exposições cerca de 70 vezes superiores à exposição clínica na MRHD.

Referências Bibliográficas

1. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018 Aug 7. pii: S0140-6736(18)31713-6. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31713-6
2. Blauvelt A, Papp KA, Gooderham M et al. RISANKIZUMAB EFFICACY/SAFETY IN MODERATE-TO-SEVERE PLAQUE PSORIASIS: 16-WEEK RESULTS FROM IMMANCE. *Acta Dermato-Venereologica*. Volume 98 2018 Supplement N0 216 (P066). Presented at 5th World Psoriasis & Psoriatic Arthritis Conference 2018 June 27–30, 2018 Stockholm, Sweden
3. Reich K, Gooderham M, Thaci D et al. Efficacy and Safety of Risankizumab Compared with Adalimumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Results from the Phase 3 IMMvent Trial. Poster presented at 27th European Academy of Dermatology and Venerology Congress; September 12-16, 2018; Paris, France. Poster P1813

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O risanquizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (imunoglobulina G1 [IgG1]) bloqueador da interleucina-23. Este ativo é produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO), utilizando a tecnologia de DNA recombinante.

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores da interleucina, código ATC L04AC16

Mecanismo de ação

O risanquizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 que se liga seletivamente com alta afinidade à subunidade p19 da citocina humana interleucina 23 (IL-23) e inibe sua interação com o complexo do receptor da IL-23. A IL-23 é uma citocina habitualmente presente no corpo humano que está envolvida em respostas inflamatórias e imunes. A IL-23 dá suporte ao desenvolvimento, manutenção e ativação de células Th17, que produzem IL-17A, IL-17F e IL-22, bem como outras citocinas pró-inflamatórias, e desempenha um papel fundamental na condução de doenças autoimunes inflamatórias, como a psoríase. A IL-23 é regulada positivamente na pele lesionada em comparação com a pele não lesionada de pacientes com psoríase em placas. Ao bloquear a ligação da IL-23 ao seu receptor, o risanquizumabe inibe a sinalização celular dependente de IL-23 e a liberação de citocinas pró-inflamatórias.

O risanquizumabe não se liga à IL-12 humana, que compartilha a subunidade p40 com a IL-23.

Farmacodinâmica

Em um estudo de indivíduos com psoríase, a expressão de genes associados ao eixo IL-23/IL-17 foi diminuída na pele após doses únicas de risanquizumabe. Reduções na espessura da epiderme, infiltração de células inflamatórias e expressão de marcadores da doença psoriásica também foram observadas nas lesões psoriásicas.

Farmacocinética

- Absorção

O risanquizumabe apresentou farmacocinética linear com aumento proporcional à dose na exposição em intervalos de dose de 18 a 300 mg e 0,25 a 1 mg/kg, administrados por via subcutânea e 200 a 1200 mg e 0,01 a 5 mg/kg administrados por via intravenosa.

Após administrações subcutâneas de risanquizumabe, as concentrações plasmáticas máximas foram atingidas entre 3-14 dias após a administração com biodisponibilidade absoluta estimada de 89%. Com o regime de administração em indivíduos com psoríase (150 mg na Semana 0, Semana 4 e após as duas doses iniciais, a cada 12 semanas), a concentração plasmática no estado de equilíbrio e a concentração plasmática máxima estimada são de 12 e 2 µg/mL, respectivamente.

- Distribuição

A média (\pm desvio padrão) do volume de distribuição no estado de equilíbrio (V_{ss}) foi de 11,4 ($\pm 2,7$) L, nos estudos de Fase 3 em pacientes com psoríase, indicando que a distribuição de risanquizumabe é limitada, principalmente aos espaços vascular e intersticial.

- Metabolismo

Em terapias com anticorpos monoclonais, as IgG são tipicamente degradadas em pequenos peptídeos e aminoácidos por meio de vias catabólicas, do mesmo modo que as IgG endógenas. Não se espera que risanquizumabe seja metabolizado pelas enzimas do citocromo P450.

- Excreção

A depuração sistêmica média (\pm desvio padrão) do risanquizumabe foi de 0,3 ($\pm 0,1$) L/dia nos estudos de Fase 3 em pacientes com psoríase. A meia-vida média de eliminação terminal de risanquizumabe variou de 28 a 29 dias nos estudos de Fase 3 em pacientes com psoríase.

Sendo um anticorpo monoclonal IgG1, não se espera que risanquizumabe passe por filtração glomerular nos rins ou seja excretado como uma molécula intacta na urina.

Linearidade / não-linearidade

O risanquizumabe exibiu uma farmacocinética linear com aumentos aproximadamente proporcionais à dose na exposição sistêmica (C_{max} e AUC) nos intervalos de dose avaliados de 18 a 300 mg ou 0,25 a 1mg / Kg na administração subcutânea em indivíduos saudáveis e indivíduos com psoríase.

Farmacocinética em populações especiais

- **Pacientes pediátricos:** a farmacocinética de risanquizumabe em pacientes pediátricos não foi estabelecida.

- **Idosos:** dos 2.234 indivíduos com psoríase em placas expostos ao SKYRIZI® (risanzumabe), 243 tinham 65 anos ou mais e 24 indivíduos tinham 75 anos ou mais. No geral, não foram observadas diferenças na exposição, segurança e eficácia de risanquizumabe entre indivíduos idosos e mais jovens que receberam SKYRIZI® (risanzumabe) (veja em “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**”).

- **Insuficiência renal ou hepática:** não foram realizados estudos específicos para determinar o efeito da insuficiência renal ou hepática na farmacocinética de risanquizumabe. Com base na análise de farmacocinética populacional, os níveis séricos de creatinina, clearance de creatinina ou dosagem de enzimas hepáticas (ALT/AST/bilirrubina), não apresentaram impacto significativo no clearance de risanquizumabe em indivíduos com psoríase.

Sendo um anticorpo monoclonal IgG1, o risanquizumabe é eliminado principalmente por meio de catabolismo intracelular e não se espera que sofra metabolismo via enzimas hepáticas do citocromo P450 ou eliminação renal (veja em “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**”).

- **Peso corporal:** o clearance de risanquizumabe e o volume de distribuição aumentam com o aumento do peso corporal, o que pode resultar em uma eficácia reduzida em indivíduos com peso corporal elevado (> 130 kg). No entanto, esta observação é baseada em um número limitado de indivíduos. Atualmente, não é recomendado ajuste da dose com base no peso corporal.

- **Sexo ou raça:** o clearance de risanquizumabe não foi significativamente influenciado pelo sexo ou raça em indivíduos adultos com psoríase em placas. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na exposição ao risanquizumabe em indivíduos chineses ou japoneses em comparação com indivíduos caucasianos em um estudo clínico de farmacocinética.

4. CONTRAINDICAÇÕES

SKYRIZI® (risanzumabe) não deve ser usado em pacientes alérgicos ao risanquizumabe ou a qualquer um dos componentes da formulação e em pacientes com infecções clinicamente ativas importantes (por ex: tuberculose ativa, veja em **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Com o objetivo de melhorar a rastreabilidade de produtos biológicos, o nome comercial e o lote do medicamento utilizado devem ser devidamente registrados.

Hipersensibilidade

Caso ocorra uma reação de hipersensibilidade grave, a administração de SKYRIZI® (risanzumabe) deve ser descontinuada imediatamente e deve ser iniciada terapia apropriada.

Infecções: SKYRIZI® (risanzumabe) pode aumentar o risco de infecções.

Em pacientes com infecção crônica ou histórico de infecção recorrente, os riscos e benefícios devem ser considerados antes de se prescrever SKYRIZI® (risanzumabe).

Pacientes devem ser instruídos a procurarem seu médico, caso desenvolvam sinais ou sintomas de infecção clinicamente importantes. Se um paciente desenvolver infecção ou não estiver

respondendo à terapia padrão para a infecção, o paciente deve ser monitorado cuidadosamente e SKYRIZI® (risanquizumabe) não deve ser administrado até que a infecção regrida.

Tuberculose: nos estudos clínicos de Fase 3 para psoríase, dos 72 indivíduos com tuberculose (TB) latente que foram tratados concomitantemente com SKYRIZI® (risanquizumabe) e receberam tratamento para a infecção latente de forma apropriada, nenhum desenvolveu TB ativa durante o acompanhamento médio de 61 semanas utilizando risanquizumabe. Em pacientes com TB latente, deve-se considerar terapia anti-TB antes de iniciar o tratamento com SKYRIZI® (risanquizumabe). O SKYRIZI® (risanquizumabe) não deve ser administrado a pacientes com TB ativa.

Imunizações: antes de iniciar a terapia com SKYRIZI® (risanquizumabe), a conclusão de todas as imunizações apropriadas deve ser considerada de acordo com as diretrizes atuais de imunização. Se um paciente tiver recebido vacinas vivas (viral ou bacteriana), é recomendado aguardar pelo menos 4 semanas antes de iniciar o tratamento com risanquizumabe. Os pacientes tratados com risanquizumabe não devem receber vacinas vivas durante o tratamento e por pelo menos 21 semanas após o tratamento.

Excipientes com efeito conhecido: este medicamento contém 68,0 mg de sorbitol por dose de 150 mg. O efeito aditivo de produtos administrados concomitantemente contendo sorbitol (ou frutose) e o consumo alimentar de sorbitol (ou frutose) deve ser levado em consideração.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 150 mg, ou seja, essencialmente “sem sódio”.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

O SKYRIZI® (risanquizumabe) não tem ou apresenta influência pouco significativa na capacidade de dirigir e utilizar máquinas.

Populações especiais:

Uso na gestação

Os dados limitados disponíveis com o uso de SKYRIZI® (risanquizumabe) em gestantes são insuficientes para informar quaisquer riscos associados ao medicamento.

- Dados em animais e/ou humanos: um estudo avançado de toxicidade no desenvolvimento pré e pós-natal foi realizado em macacos cynomolgus. Macacas cynomolgus grávidas receberam semanalmente doses subcutâneas de risanquizumabe de 5 e 50 mg/kg a partir do dia 20 de gestação até ao parto e os macacos cynomolgus (mãe e filhotes) foram acompanhados durante 6 meses (180 dias) após o parto. Estas doses produziram exposições até aproximadamente 70 vezes a exposição clínica da dose máxima recomendada em seres humanos (MRHD). Não foram observadas mortes nos fetos/filhotes e/ou malformações relacionadas ao medicamento. Não houve efeitos sobre o crescimento e desenvolvimento dos filhotes, incluindo avaliação de parâmetros externos, viscerais, esqueléticos e neurocomportamentais e parâmetros de imunotoxicologia do desenvolvimento. Nos filhotes, as concentrações séricas médias aumentaram de maneira dose-dependente e foram aproximadamente 20-90% das respectivas concentrações maternas. Após o parto, a maioria das macacas cynomolgus adultas e todos os filhotes dos grupos tratados com risanquizumabe apresentaram concentrações séricas mensuráveis de risanquizumabe até 91 dias após o parto. As concentrações séricas estavam abaixo dos níveis detectáveis em 180 dias após o parto.

Categoria B: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Mulheres em idade fértil: as mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e por pelo menos 21 semanas após a última dose do tratamento.

Uso na lactação: não há dados disponíveis sobre a presença de risanquizumabe no leite humano, sobre os efeitos no bebê amamentado ou sobre os efeitos na produção de leite. Embora a IgG humana seja secretada no leite humano, os dados publicados sugerem que os anticorpos no leite materno não entram na circulação neonatal e infantil em quantidades substanciais.

Uso em idosos: dos 2234 indivíduos com psoríase em placas, expostos ao risanquizumabe em estudos clínicos, 243 tinham 65 anos ou mais e 24 indivíduos tinham 75 anos ou mais. Portanto, há informações limitadas em indivíduos \geq 65 anos de idade. No geral, não foram observadas diferenças na exposição de risanquizumabe entre indivíduos idosos e mais jovens que receberam SKYRIZI® (risanquizumabe).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se espera que SKYRIZI® (risanquizumabe) seja metabolizado por enzimas hepáticas ou sofra eliminação renal. Não são esperadas interações medicamentosas entre SKYRIZI® (risanquizumabe) e inibidores, indutores ou substratos de enzimas que metabolizam medicamentos e ajustes de dose não são necessários.

Foi realizado um estudo de interação medicamentosa em indivíduos com psoríase em placas para avaliar o efeito da administração repetida de risanquizumabe na farmacocinética dos substratos de sondas sensíveis do citocromo P450 (CYP). A exposição da cafeína (substrato da CYP1A2), varfarina (substrato da CYP2C9), omeprazol (substrato da CYP2C19), metoprolol (substrato da CYP2D6) e midazolam (substrato da CYP3A), após o tratamento com risanquizumabe, foi comparável à exposição anterior ao tratamento com risanquizumabe, indicando ausência de interações medicamentosas clinicamente significativas por meio destas enzimas.

Análises de farmacocinética populacional indicaram que a exposição ao risanquizumabe não foi afetada por medicamentos concomitantes (metformina, atorvastatina, lisinopril, anlodipino, ibuprofeno, acetilsalicilato e levotiroxina) usados por alguns indivíduos com psoríase em placas durante os estudos clínicos.

Terapia imunossupressora concomitante: a segurança e eficácia de SKYRIZI® (risanquizumabe) em combinação com medicamentos imunossupressores, incluindo produtos biológicos, ou com fototerapia, não foram avaliadas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

SKYRIZI® (risanquizumabe) deve ser mantido em sua embalagem original, protegido da luz e armazenado entre 2 e 8°C (na geladeira). Não congelar.

Prazo de validade: se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

A solução de SKYRIZI® (risanquizumabe) é um líquido incolor a ligeiramente amarelo, límpido a ligeiramente opalescente, para administração subcutânea. O líquido pode conter pequenas partículas brancas ou translúcidas. SKYRIZI® (risanquizumabe) não deve ser usado se a solução estiver turva ou incolor, ou se contiver partículas grandes.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
 Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

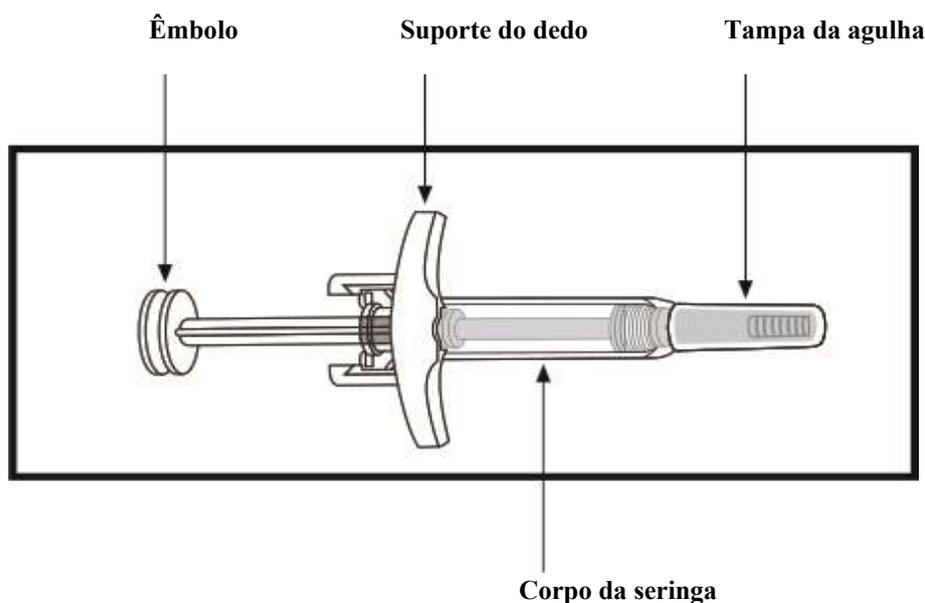
Modo de uso:

Este medicamento deve ser utilizado exatamente como indicado pelo médico, farmacêutico ou enfermeiro.

SKYRIZI® (risanquizumabe) é administrado na forma de 2 injeções.

O paciente e o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro decidirão se o paciente deve injetar SKYRIZI® (risanquizumabe) por conta própria. SKYRIZI® (risanquizumabe) não deve ser administrado a menos que o paciente tenha sido treinado por um médico, farmacêutico ou enfermeiro. Um cuidador do paciente também pode administrar as injeções de risanquizumabe após o treinamento.

Leia as instruções completas antes de usar SKYRIZI® (risanquizumabe):



Informações importantes para saber como aplicar SKYRIZI® (risanquizumabe)

- Leia atentamente as instruções sobre como aplicar SKYRIZI® (risanquizumabe) antes de administrar uma injeção e siga-as passo a passo. Falar com o médico, farmacêutico ou enfermeiro se precisar de ajuda;
- Marcar as datas no calendário para saber quando usar o SKYRIZI® (risanquizumabe);
- Manter o SKYRIZI® (risanquizumabe) na embalagem original para protegê-lo da luz até a hora de usá-lo;
- **Não** injetar se o líquido estiver turvo ou contiver flocos ou partículas grandes. O líquido deve estar incolor a ligeiramente amarelo e pode conter pequenas partículas brancas ou translúcidas;
- **Não** usar se a seringa pronta para uso estiver vencida;
- **Não** usar se o líquido tiver sido congelado (mesmo se descongelado);
- **Não** agitar a seringa;
- **Não** usar se a seringa pronta para uso tiver sido derrubada ou danificada;

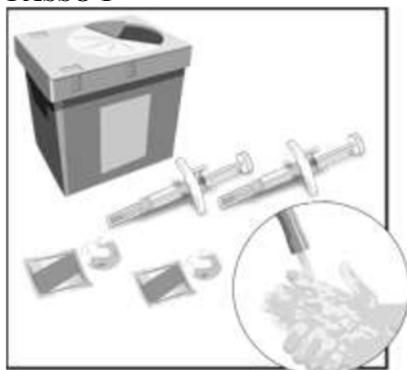
- **Não** usar se a tampa da seringa estiver quebrada ou faltando. Devolver este medicamento à farmácia;
- **Não** remover a tampa da agulha até o momento antes da injeção.

Para uma administração mais confortável: retire a embalagem da geladeira e deixe-a em temperatura ambiente, longe da luz direta do sol, por **15 a 30 minutos** antes da injeção.

- **Não** retirar as seringas da embalagem até o momento da aplicação;
- **Não** aquecer o SKYRIZI® (risanquizumabe) de qualquer outra forma. Por exemplo, **não** aquecer em micro-ondas ou em água quente.

Siga as etapas abaixo todas as vezes que utilizar SKYRIZI® (risanquizumabe):

PASSO 1



Colocar os seguintes itens sobre uma superfície limpa e plana:

- 2 seringas preenchidas e 2 lenços umedecidos com álcool;
- 2 bolas de algodão ou compressas de gaze;
- Recipiente de descarte especial.

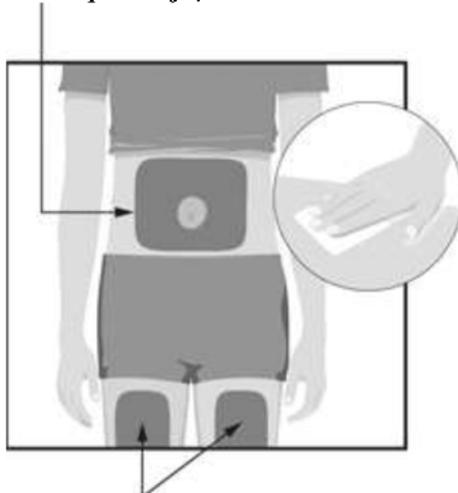
Lavar e secar as mãos.

Começar com uma seringa para a primeira injeção.

Para uma dose completa, são necessárias 2 injeções, uma após a outra.

PASSO 2

Locais para injeção



Locais para injeção

Escolher a partir destas 3 áreas o local da injeção:

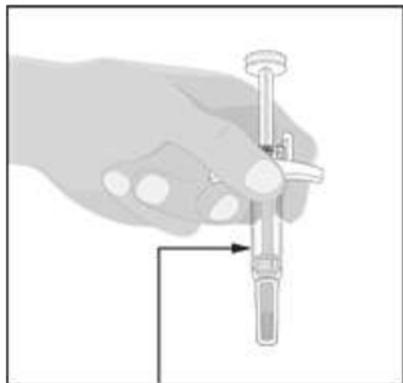
- frente da coxa esquerda;
- frente da coxa direita;
- barriga (abdômen) a pelo menos 5 cm ao redor do umbigo.

Para a segunda seringa, injetar a pelo menos 3 cm da primeira injeção. **Não** injetar no mesmo local.

Antes de cada aplicação, limpar o local da injeção fazendo movimentos circulares com um lenço umedecido em álcool.

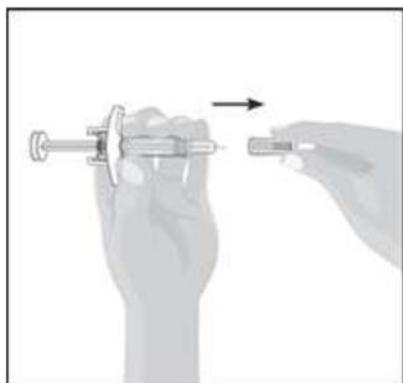
- **Não** tocar nem assoprar o local da injeção após limpá-lo. Deixar a pele secar antes de realizar a injeção.
- **Não** injetar por cima da roupa;
- **Não** injetar na pele que esteja dolorida, machucada, avermelhada, dura, com cicatrizes ou com estrias;
- **Não** injetar em áreas afetadas pela psoríase.

PASSO 3

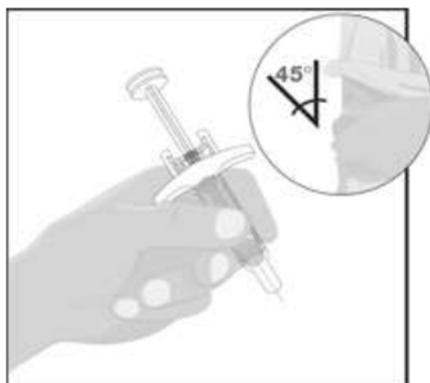


Verifique o líquido

PASSO 4



PASSO 5



Segurar a seringa com a agulha tampada apontando para baixo, como mostrado na figura ao lado.

Verificar o líquido na seringa.

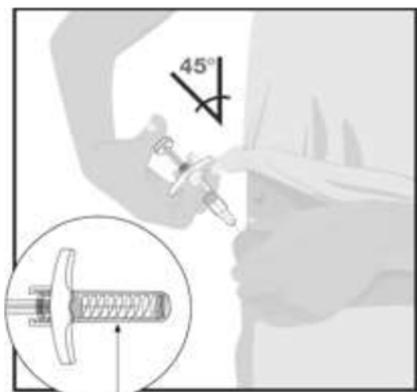
- É normal ver bolhas na janela;
- O líquido deve estar incolor a ligeiramente amarelo e pode conter pequenas partículas brancas ou translúcidas;
- **Não** usar se o líquido estiver turvo ou apresentar flocos ou partículas grandes.

Remover a tampa da agulha:

- Segurar a seringa com uma mão, entre o suporte do dedo e a tampa da agulha;
- Com a outra mão, puxar delicadamente a tampa da agulha;
- **Não** segurar ou puxar o êmbolo ao remover a tampa da agulha;
- É possível ver uma gota de líquido no final da agulha. Isto é normal;
- Descartar a tampa da agulha;
- **Não** tocar na agulha com os seus dedos ou deixar que ela encoste em qualquer superfície.

Segurar o corpo da seringa em uma mão entre o polegar e o indicador, como se fosse um lápis. Apertar delicadamente a área da pele limpa com a outra mão e segurá-la com firmeza. Inserir a agulha completamente na pele em um ângulo de aproximadamente 45 graus usando um movimento rápido e curto. Manter a seringa estável no mesmo ângulo.

PASSO 6



Proteção da agulha

Lentamente empurrar o êmbolo até que todo o líquido seja injetado.

Puxar a agulha para fora da pele, mantendo a seringa no mesmo ângulo.

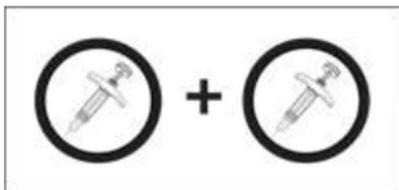
Lentamente retirar o polegar do êmbolo. A agulha será então coberta pelo protetor de agulha.

- O protetor de agulha não será ativado a menos que todo o líquido seja injetado;
- O médico, farmacêutico ou enfermeiro deve ser avisado caso o paciente acredite que não administrou uma dose completa.

Pressionar uma bola de algodão ou gaze onde foi injetado e segurar por 10 segundos.

Não esfregar a pele onde foi injetado. O paciente pode apresentar um leve sangramento no local da injeção. Isto é normal.

PASSO 7



2 Injeções são necessárias

Para uma dose completa, são necessárias 2 injeções, uma após a outra.

- Repetir os passos 2 a 6 com a segunda seringa;
- Injetar a segunda seringa logo após a primeira injeção, mas a pelo menos 3 cm de distância do local da primeira injeção.

PASSO 8



Descartar as seringas usadas no recipiente de descarte especial, imediatamente após o uso.

- **Não** descarte seringas usadas no lixo doméstico
- O médico, farmacêutico ou enfermeiro deve orientar o paciente como devolver o recipiente de descarte cheio.

Posologia:

Dose recomendada

A dose recomendada é de 150 mg (duas injeções de 75 mg) administradas por injeção subcutânea na semana 0, semana 4 e a cada 12 semanas, iniciando após a 2ª dose.

Dose esquecida

Se uma dose for esquecida, administrar a dose o mais rápido possível. Posteriormente, retomar a administração no dia e horário regular.

Administração em populações especiais**- Pacientes pediátricos**

A segurança e eficácia de SKYRIZI® (risanquizumabe) em pacientes pediátricos com menos de 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas.

- Pacientes idosos

Não é necessário ajuste da dose (veja em “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

- Pacientes com insuficiência renal ou hepática

Não foram realizados estudos específicos para avaliar o efeito de insuficiência hepática ou renal na farmacocinética de SKYRIZI® (risanquizumabe). Não se espera que estas condições tenham qualquer impacto significativo na farmacocinética dos anticorpos monoclonais e não se considera necessário ajuste na dose (veja em “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

9. REAÇÕES ADVERSAS**Experiência de estudos clínicos**

Um grupo de 2.234 indivíduos foi tratado com SKYRIZI® (risanquizumabe) nos estudos de desenvolvimento clínico em psoríase em placas, representando 2.167 indivíduos-ano de exposição ao medicamento. Destes, 1.208 indivíduos com psoríase receberam SKYRIZI® (risanquizumabe) por pelo menos um ano.

Os dados dos estudos controlados por placebo e medicamento ativo foram agrupados para avaliar a segurança de SKYRIZI® (risanquizumabe) por até 16 semanas. No total, 1.306 indivíduos foram avaliados no grupo SKYRIZI® (risanquizumabe) 150 mg. Eventos adversos graves ocorreram em 2,4% no grupo SKYRIZI® (risanquizumabe) (9,9 eventos/ 100 indivíduos-ano) comparado a 4,0% no grupo placebo (17,4 eventos/ 100 indivíduos-ano), 5,0% no grupo ustekinumabe (18,4 eventos/ 100 indivíduos-ano) e 3,0% no grupo adalimumabe (14,7 eventos/ 100 indivíduos-ano).

As reações adversas ao SKYRIZI® (risanquizumabe) provenientes de estudos clínicos estão listadas por classe de sistemas e órgãos do MedDRA e baseiam-se na seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); e muito rara ($< 1/10.000$).

- Infecções e infestações

Reação muito comum: infecções do trato respiratório superior^a

Reação comum: micoses superficiais^b

Reação incomum: foliculite

- Distúrbios do sistema nervoso

Reação comum: cefaleia^c

- Distúrbios gerais e condições do local de administração

Reação comum: fadiga^d e reações no local da injeção^e

^a Inclui: infecção do trato respiratório (viral, bacteriana ou não especificada), sinusite (incluindo aguda), rinite, nasofaringite, faringite (incluindo viral), tonsilite

^b Inclui: tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis, pitíriase versicolor, tinea manuum, onicomicose

^c Inclui: cefaleia, cefaleia tensional, cefaleia sinusal

^d Inclui: fadiga, astenia

^e Inclui: hematoma no local da injeção, eritema, hematoma, hemorragia, irritação, dor, prurido, reação, edema

Reações Adversas Específicas

Infecções

Nas primeiras 16 semanas, as infecções ocorreram em 22,1% do grupo tratado com SKYRIZI[®] (risanquizumabe) (90,8 eventos/ 100 indivíduos-ano) em comparação com 14,7% do grupo placebo (56,5 eventos/ 100 indivíduos-ano), 20,9% do grupo ustequinumabe (87,0 eventos/ 100 indivíduos-ano) e 24,3% do grupo adalimumabe (104,2 eventos/ 100 indivíduos-ano). A maioria dos casos foi não grave e de gravidade leve a moderada e não levou à descontinuação do SKYRIZI[®] (risanquizumabe).

Ao longo de todo o programa de psoríase, incluindo a exposição a longo prazo ao SKYRIZI[®] (risanquizumabe), a taxa de infecções (75,5 eventos por 100 indivíduos-anos) foi semelhante à observada durante as primeiras 16 semanas de tratamento.

Segurança a longo prazo

Até a Semana 52, a frequência das reações adversas foi semelhante ao perfil de segurança observado durante as primeiras 16 semanas de tratamento. Até a Semana 52, as taxas de eventos adversos graves ajustadas pela exposição por 100 indivíduos-ano foram 9,4 para indivíduos tratados com SKYRIZI[®] (risanquizumabe) e 10,9 para aqueles tratados com ustequinumabe. Para os indivíduos expostos a um máximo de 77 semanas com SKYRIZI[®] (risanquizumabe), não foram identificadas novas reações adversas em comparação com as primeiras 16 semanas de tratamento.

Imunogenicidade

Como com todas as proteínas terapêuticas, existe o potencial para imunogenicidade com SKYRIZI[®] (risanquizumabe). A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de anticorpos positivos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio, pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia do ensaio, manipulação da amostra, momento de coleta da amostra, medicações concomitantes e doença de base. Por esses motivos, a comparação da incidência de anticorpos ao risanquizumabe com a incidência de anticorpos para outros produtos pode ser equivocada.

Para indivíduos tratados com SKYRIZI[®] (risanquizumabe) na dose clínica recomendada por até 52 semanas nos estudos clínicos de psoríase, foram detectados anticorpos antimedicamento e anticorpos neutralizantes em 24% (263/1079) e 14% (150/1079) dos indivíduos avaliados, respectivamente.

Para a maioria dos indivíduos, os anticorpos para o risanquizumabe, incluindo os anticorpos neutralizantes, não foram associados a alterações na resposta clínica ou segurança. Entre os poucos indivíduos (aproximadamente 1%; 7 / 1.000 na semana 16 e 6/598 na semana 52) com altos títulos de anticorpos (> 128), a resposta clínica pareceu estar reduzida. A incidência de reações no local da injeção é numericamente mais alta nos indivíduos com anticorpos antifármacos positivos comparados com os indivíduos negativos para estes anticorpos no curto prazo (16 semanas: 2,7% versus 1,3%) e no tratamento a longo prazo (> 52 semanas: 5,0% vs 3,3%). As reações no local da injeção foram, em sua maioria, leves e moderadas em gravidade, e nenhuma levou à interrupção do SKYRIZI[®] (risanquizumabe).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdosagem, recomenda-se que o paciente seja monitorado em relação a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e que seja instituído tratamento sintomático apropriado imediatamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.9860.0016

Farm. Resp.: Joyce M. C. Camargo
CRF-SP nº 17.077

Fabricado por: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Biberach – Alemanha

Embalado por: AbbVie S.r.L.
Campoverde di Aprilia – Itália

Importado por: AbbVie Farmacêutica Ltda.
Av. Guido Caloi, 1935, 1º andar, Bloco C - São Paulo - SP
CNPJ: 15.800.545/0001-50

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



AbbVie Line
Central de Relacionamento
0800 022 2843
www.abbvie.com.br



BU03

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 10/09/2019.



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	N° do Expediente	Assunto	Data do expediente	N° do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/08/2019	2009791/19-3	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	28/09/2018	0944900/18-1	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	27/05/2019	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP e VS	75 MG SOL INJ CT 2 BL X SER PREENC VD TRANS X 0,83ML + 2ENV LEN ALCOOL
10/09/2019	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10/09/2019	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10/09/2019	VP: Itens 4, 8 e III) DIZERES LEGAIS VPS: Itens 2, 8, 9 e III) DIZERES LEGAIS	VP e VS	75 MG SOL INJ CT 2 BL X SER PREENC VD TRANS X 0,83ML + 2ENV LEN ALCOOL

AbbVie Farmacêutica LTDA
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
Santo Amaro
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
Brooklin
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600
abbvie.com