

**Parecer técnico-científico: TALTZ® (ixequizumabe)
no tratamento de pacientes adultos com psoríase
em placas moderada a grave**

Cliente: Lilly

Versão: 26 de setembro de 2019

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

TALTZ® (IXEQUIZUMABE) NO TRATAMENTO DE PACIENTES ADULTOS COM PSORÍASE EM PLACAS MODERADA A GRAVE.

Elaborado por Sense Company em suporte ao formulário de pedido de incorporação de TALTZ®, conforme solicitação da Lilly, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – Setembro de 2019.

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

TÍTULO: TALTZ® (ixequizumabe) no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave.

ÓRGÃO FINANCIADOR: Lilly.

AUTORES: Laura Murta Amaral¹, Roberta Arinelli Fernandes², Camila Pepe³.

REVISORES: Bruno Corona Prandi⁴, Daniel Henrique de Oliveira Fonseca⁴, Marcela Saturnino Caselato Vaz⁴, José Miguel do Nascimento Júnior⁴

¹ Biomédica, gerente de projetos na SENSE Company;

² Médica, diretora médica na SENSE Company.

³ Engenheira, diretora de projetos na SENSE Company;

⁴ Eli Lilly do Brasil.

Vaz, Marcela Saturnino Caselato

V393 TALTZ® (ixequizumabe) no tratamento de pacientes adultos com
61(047.3) psoríase em placas moderada a grave. São Paulo: [s.n], 2019.

167 f.

Parecer Técnico Científico

1. Avaliação. 2. Psoríase. 3. Taltz. I. Marcela Saturnino Caselato
Vaz. II. Título.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

RESUMO EXECUTIVO

Resumo Executivo

Título/pergunta: O uso de ixequizumabe (TALTZ®) é eficaz, seguro e custo-efetivo para a segunda etapa de tratamento biológico de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave quando comparado às terapias sistêmicas biológicas aprovadas pela CONITEC nessa etapa de tratamento (ustequinumabe e secuquinumabe)? Existe alguma evidência de superioridade entre ixequizumabe e estes medicamentos biológicos?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

Breve justificativa para a recomendação: A psoríase é reconhecida como uma doença crônica, dolorosa, não comunicável, desfigurante, incapacitante para a qual não existe cura, que apresenta impacto significativo na vida dos pacientes. Recentemente, quatro biológicos (adalimumabe, etanercepte, ustequinumabe e secuquinumabe) foram incorporados para pacientes com psoríase moderada a grave. Apesar da incorporação de novas alternativas terapêuticas como os agentes biológicos, a gravidade das formas mais extensas e agressivas da psoríase e o impacto que a doença exerce sobre a qualidade de vida do paciente justificam a incorporação de outras terapias que proporcionem, de forma segura e eficaz, a remissão das placas cutâneas e da inflamação generalizada, reduzindo o surgimento de comorbidades altamente letais e o efeito negativo da doença sobre o paciente. Embora a resposta PASI 75 atenda às expectativas terapêuticas na maioria dos pacientes, a resposta PASI 90+ tem um impacto significativamente maior na melhora do Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI). Por oferecer resposta estatisticamente superior em PASI 90+, bem como em outras métricas, quando comparado aos demais competidores, justifica-se a importância da inclusão de TALTZ® (ixequizumabe) no rol de terapias biológicas atualmente disponíveis.

População-alvo: Pacientes adultos, com psoríase em placas moderada a grave, que apresentaram falha, intolerância ou contraindicação ao adalimumabe, sendo, portanto, candidatos à segunda etapa de tratamento.

Tecnologia: Ixequizumabe (TALTZ®).

Comparadores: Secuquinumabe e ustequinumabe.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até agosto de 2019 nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Resultados de uma meta-análise em rede e comparação indireta indicou que ixequizumabe foi superior em termos de eficácia e qualidade de vida ao ustequinumabe e secuquinumabe. Para o perfil de segurança (eventos adversos sérios), não foram observadas diferenças entre estes agentes. A comparação indireta especificamente desenvolvida para ixequizumabe e secuquinumabe suporta a evidência de maior eficácia de ixequizumabe em relação ao secuquinumabe (12 semanas de tratamento). Por fim, a comparação direta entre ixequizumabe e ustequinumabe indicou que ixequizumabe apresentou eficácia estatisticamente superior e início de ação mais rápido a ustequinumabe em 12 e 24 semanas, sendo os resultados mantidos em análises de até 52 semanas.

Qualidade da evidência:

PASI 75 (X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

PASI 90 (X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

PASI 100	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
sPGA	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
NRS	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Qualidade de vida	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Perfil de Segurança	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Síntese de informações econômicas: As análises de custo por respondedor mostraram que ixequizumabe apresenta o menor custo por respondedor PASI 90 em relação aos medicamentos biológicos atualmente aprovados para tratamento do paciente adulto, com psoríase em placas moderada a grave, que falharam às terapias da primeira etapa da segunda linha de tratamento, sendo, portanto, candidatos à segunda etapa de tratamento. Adicionalmente, ixequizumabe tem custo igual ao secuquinumabe, quando se soma o ano de indução e de manutenção e menor que o ustequinumabe.

A análise de impacto orçamentário realizada mostrou que a incorporação de ixequizumabe trará uma economia de custo para o sistema público de saúde de 14 milhões de Reais ao longo dos próximos cinco anos. Esta análise tomou como base o parecer publicado em outubro de 2018 pela CONITEC (Relatório de Recomendação: Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave) que aprovou a incorporação de adalimumabe como primeira linha de biológico, e secuquinumabe e ustequinumabe como segunda linha de biológico, esses medicamentos foram os utilizados para o cálculo do custo do cenário atual. Foi criado um cenário futuro em que haveria uma variação da utilização de ustequinumabe, secuquinumabe e ixequizumabe como segunda linha de biológico (paciente inicia o tratamento com adalimumabe e, ao falhar esse nesse tratamento passa para ustequinumabe, secuquinumabe ou ixequizumabe). Para o cálculo foi considerada a taxa de falha de cada um dos biológicos, considerando a resposta PASI 90, pois embora a resposta PASI 75 atenda às expectativas terapêuticas da maioria dos pacientes, a resposta PASI 90+ tem um impacto significativamente maior na melhora do Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) e alvos terapêuticos mais elevados estão se tornando o novo parâmetro de sucesso terapêutico em alguns países.

Vale ressaltar que a Lilly está propondo a incorporação de ixequizumabe na indicação de artrite psoriásica e psoríase em placas moderada a grave. O dossiê específico para a indicação de artrite psoriásica mostrou que a incorporação de ixequizumabe proporcionará uma economia entre R\$5,6 e R\$12,4 milhões no orçamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica em 5 anos. Assim, considerando ambas as indicações, a economia esperada pode variar de R\$19,9 a R\$26,7 milhões, considerando os dois cenários apresentados.

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO.....	5
SUMÁRIO.....	7
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	11
LISTA DE TABELAS.....	14
LISTA DE FIGURAS.....	17
1 CONTEXTO	19
1.1 Objetivo do parecer	19
1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	19
2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	21
2.1 Visão geral da doença	21
2.2 Epidemiologia.....	22
2.3 Etiologia e fatores de risco.....	23
2.4 Fisiopatologia	23
2.4.1 Interleucina 17	24
2.5 Diagnóstico.....	25
2.5.1 Gravidade e extensão da doença.....	25
2.6 Comorbidades	27
2.6.1 Síndrome metabólica	28
2.6.2 Doenças cardiovasculares	28
2.7 Tratamento.....	29
2.8 Qualidade de vida relacionada à saúde	29
2.9 Impacto econômico.....	32
2.10 Necessidades médicas não atendidas.....	33
3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	35
3.1 Indicação	35
3.2 Posologia e modo de administração	35
3.3 Propriedades farmacocinéticas.....	36
Absorção e distribuição.....	36

Biotransformação e eliminação	36
3.4 Preço do medicamento	36
4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS.....	37
4.1 Ustequinumabe.....	37
4.2 Secuquinumabe.....	38
5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	39
5.1 Questão do Estudo.....	39
5.1.1 Intervenção	39
5.1.2 População	39
5.1.3 Comparação	40
5.2 Estratégia de busca	40
5.2.1 Fontes de dados	40
5.2.2 Vocabulário controlado.....	41
5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	46
5.4 Critérios de qualidade	47
5.4.1 Avaliação crítica.....	47
5.4.2 Qualidade da evidência	47
5.5 Resultados da busca realizada (avaliação clínica).....	49
5.5.1 Seleção dos artigos.....	49
5.5.2 Descrição dos estudos selecionados.....	50
5.5.3 Análise da qualidade da evidência	67
5.5.4 Resumo das principais características, relevância e limitações dos principais estudos incluídos.....	68
5.6 Resultados da busca realizada (econômico)	72
5.6.1 Seleção dos artigos.....	72
5.6.2 Descrição dos estudos selecionados.....	73
5.7 Outras evidências científicas.....	77
Estudos UNCOVER:.....	77
Comparações indiretas <i>versus</i> outros agentes biológicos	105
Comparações diretas <i>versus</i> outros agentes biológicos	109
Resumos de congresso.....	116
Estudo em fase de publicação.....	120

6	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS	122
7	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	123
7.1	Objetivo	123
7.2	Metodologia	123
7.2.1	População-alvo	125
7.2.2	Perspectiva	125
7.2.3	Comparadores	125
7.3	Custos	126
7.3.1	Posologia dos medicamentos	126
7.3.2	Tempo até a resposta ou falha	126
7.3.3	Número de doses por ano (52 semanas) e número de doses até a resposta ou falha	127
7.3.4	Custos unitário e de tratamento	132
7.4	Eficácia	134
7.4.1	PASI 90 e 100 por comparador	134
7.4.2	NNT por comparador	134
7.4.3	Análise de custo por respondedor: Horizonte de tempo até a resposta ou falha ao tratamento (entre 12 e 28 semanas)	135
7.4.4	Análise de custo por respondedor: Horizonte de tempo de um ano (52 semanas)	136
7.4.5	Análise de custo por evento evitado	137
8	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	138
8.1	Objetivo	138
8.2	Metodologia	138
8.2.1	População elegível	138
8.2.2	Cenário atual e futuro	140
8.3	Impacto orçamentário: Resultado	142
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	147
10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	150
	ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO TALTZ®	160
	ANEXO 2. PREÇO CMED - TALTZ®	161

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	162
ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	163
ANEXO 5. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i>	167
ANEXO 6. ESTUDOS EXCLUÍDOS	168
ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE	170

LISTA DE SIGLAS E ABREVIÇÕES

ADA	Adalimumabe
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AUC	Área sob a curva
BIW	Duas vezes por semana
BSA	<i>Body surface área</i>
BU	Método de Bucher
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DALY	<i>Disability-adjusted life year</i>
DLQI	Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
EAET	Evento adverso emergente do tratamento
EAS	Evento adverso sério
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EOW	Semanas alternadas
ETN	Etanercepte
EVA	Escala Visual Analógica
FAE	Estéreis de ácido fumárico
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HAQ-D1	<i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
ICr	Intervalo de credibilidade

Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
ITT	Intenção de tratar
IXE	Ixequizumabe
IXEQ2W	Ixequizumabe administrado a cada 2 semanas
IXEQ4W	Ixequizumabe administrado a cada 4 semanas
LDI	<i>Leeds Dactylitis Instrument</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
MCID	Mínima diferença clinicamente importante
MCS	<i>Mental Component Summary</i>
MDA	<i>Minimal Disease Activity – PsAb</i>
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNT	Número necessário para tratar
NRI	<i>Nonresponse imputation</i>
NRS	<i>Numeric rating Scale</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PBO	Placebo
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCS	<i>Physical Component Summary</i>
PDI	<i>Psoriasis Disability Index</i>
PGA	<i>Physician’s Global Assessment</i>
PSAB	<i>Psoriasis Skin Appearance Bothersomeness Scale</i>

PRD	<i>Personal Relationships Domain</i>
PUVA	Psolareno + UVA
QV	Qualidade de vida
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RD	Diferença de risco
RS	Revisão sistemática
SF-36	<i>Short Form Health Survey</i>
SG	Método Signorovitch
SPARCC	<i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i>
sPGA	<i>static Physician's Global Assessment</i>
SUCRA	<i>Surface Under the Cumulative Ranking</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TGA	Therapeutic Goods Administration
Th1	Linfócitos T auxiliares 1
Th17	Linfócitos T auxiliares 17
TNF	Fator de necrose tumoral
UST	Ustequinumabe
UVA	Radiação Ultravioleta A
UVB	Radiação Ultravioleta B
WPAI-PSO	<i>Work Productivity and Activity Impairment–Psoriasis</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais dados demográficos e prevalência de psoríase de acordo com a região geográfica do Brasil. Romiti, 2017. (17)	22
Tabela 2. Comorbidades em pacientes com psoríase (n=350) e controles saudáveis (n=346). Menegon, 2014. (26).....	27
Tabela 3. Características de ustequinumabe. Janssen-Cilag, 2019. (52).....	38
Tabela 4. Características de secuquinumabe. Novartis, 2019. (54)	38
Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.	39
Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.	42
Tabela 7. Estratégias de busca.	45
Tabela 8. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.	50
Tabela 9. Efeitos relativos estimados pela metanálise em rede para ixequizumabe <i>versus</i> ustequinumabe e secuquinumabe. Cada célula apresenta a razão de risco e o intervalo de confiança 95% (qualidade de vida em diferença da média). Resultados significativos estão destacados em negrito. Sbidian, 2017. (56).....	53
Tabela 10. Ranking para todos os desfechos – análise a nível de medicamento. Sbidian, 2017. (56)	54
Tabela 11. Respostas clínicas em 12 e 24 semanas. Reich, 2017. (59)	62
Tabela 12. Probabilidade de resposta clínica na semana 52. Paul, 2019. (60)	63
Tabela 13. Classificação da qualidade da evidência.....	67
Tabela 14. Principais estudos incluídos para análise (revisões sistemáticas e metanálise).	68
Tabela 15. Principais estudos incluídos para análise (IXORA-S).....	70
Tabela 16. Publicação incluída na revisão da literatura após avaliação do texto completo.	73
Tabela 17. Resultados de taxa de resposta PASI 90, do custo de tratamento em 52 semanas	73
Tabela 18. Características dos pacientes em relação ao tratamento prévio. Adaptado de Griffiths, 2015. (64)	78
Tabela 19. Respostas clínicas na semana 12 para UNCOVER 2. Adaptado de Griffiths, 2015. (64)	79
Tabela 20. Respostas clínicas na semana 12 para UNCOVER 3. Adaptado de Griffiths, 2015. (64)	80
Tabela 21. Eventos adversos nos estudos UNCOVER 2 e UNCOVER 3. Adaptado de Griffiths, 2015. (64)	81
Tabela 22. Melhoras no tempo para DLQI e NRS prurido. Leonardi, 2017. (76)	98

Tabela 23. Perfil de segurança ao longo de, pelo menos, 24 semanas. Adaptado de Saeki, 2015. (80)	102
Tabela 24. Segurança durante as 52 semanas de tratamento com ixequizumabe em pacientes com psoríase em placas. Adaptado de Saeki, 2017. (82).....	104
Tabela 25. Efeitos relativos estimados pela metanálise em rede para ixequizumabe <i>versus</i> agentes biológicos. Cada célula apresenta a razão de risco e o intervalo de confiança 95% (qualidade de vida em diferença da média). Resultados significativos estão destacados em negrito. Sbidian, 2017. (56).....	106
Tabela 26. Resumos dos resultados observados. Carvalho, 2017. (58).....	108
Tabela 27. Desfechos reportados pelos pacientes. Mease, 2019. (86).....	117
Tabela 28. Tempo até resposta ou falha.....	126
Tabela 29. Número de doses por ano (52 semanas) e número de doses até a resposta ou falha.	128
Tabela 30. Custos unitários, custo anual e o custo até resposta ou falha para cada medicamento.	133
Tabela 31. Resposta PASI 90.	134
Tabela 32. Resposta PASI 100.	134
Tabela 33. NNT para cada comparador: PASI 90.	135
Tabela 34. NNT para cada comparador: PASI 100.	135
Tabela 35. Custo incremental por respondedor durante 12 a 28 semanas, PASI 90.....	135
Tabela 36. Custo incremental por respondedor durante 12 a 28 semanas, PASI 100.....	136
Tabela 37. Custo incremental por respondedor durante 52 semanas, PASI 90.	136
Tabela 38. Custo incremental por respondedor durante 52 semanas, PASI 100.	136
Tabela 39. Custo por evento evitado: PASI 90.....	137
Tabela 40. Custo por evento evitado: PASI 100.....	137
Tabela 41. Pacientes elegíveis a biológicos segundo parecer da CONITEC.....	139
Tabela 42. Projeção da população elegível.....	140
Tabela 43. <i>Market-share</i> para os próximos 5 anos após a incorporação de ixequizumabe.....	141
Tabela 44. Custos ano de indução e manutenção para cada tratamento.	141
Tabela 45. Total de pacientes em uso de cada medicamento por ano.	142
Tabela 46. Custo total com cada medicamento por ano.	143
Tabela 47. Total de pacientes em uso de cada medicamento por ano.	144
Tabela 48. Custo total com cada medicamento por ano.	145

Tabela 49. Análise de impacto orçamentário considerando resposta PASI 90, economia de custo de 14 milhões de Reais.	146
Tabela 50. Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.	168

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama esquemático das 3 fases da patogênese da psoríase. Sabat, 2007. (4).....	24
Figura 2. Percentual de utilização de recursos de saúde ao longo dos últimos seis meses da análise (n=12.000)*. Adaptado de Fujii, 2012. (44)	33
Figura 3. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (55)	48
Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.....	49
Figura 5. Metanálise (modelo de efeito aleatório) para PASI 75. Adaptado de Carvalho, 2017. (58)	57
Figura 6. Meta-análise (modelo de efeito aleatório) para PASI 90. Adaptado de Carvalho, 2017. (58)	58
Figura 7. Meta-análise (modelo de efeito aleatório) para PASI 100. Adaptado de Carvalho, 2017. (58)	59
Figura 8. Avaliação por subgrupo de tratamento (PASI 90: barras preenchidas; PASI 100: barras listradas). a: taxa de resposta em 12 semanas; b: taxa de resposta em 52 semanas. Paul, 2019. (60)	64
Figura 9. Taxa de benefício cumulativo nas semanas 12, 24 e 52 para PASI, NRS prurido e DLQI utilizando as taxas de IPD AUC e SUM AUC. Blauvelt, 2019. (61).....	67
Figura 10. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.....	72
Figura 11. Análise com orçamento fixo de um milhão de reais. Fioratti, 2018 (69).....	75
Figura 12. Resultado de custo por resposta PASI 90 em 52 semanas do cenário alternativo. Fioratti, 2018 (69).....	76
Figura 13. Resposta do ixequizumabe durante o período de indução no estudo UNCOVER 1. Gordon, 2016. (62)	84
Figura 14. Consistência da resposta de 12 a 60 semanas, dentre os pacientes que apresentaram resposta sPGA 0/1 na semana 12 (UNCOVER 1 e UNCOVER 2). Gordon, 2016. (62)	85
Figura 15. Manutenção da resposta ao ixequizumabe durante as semanas 0 a 60 (UNCOVER 3). Gordon, 2016. (62)	86
Figura 16. Manutenção da resposta ao ixequizumabe durante as semanas 0 a 60 (UNCOVER 3). Gordon, 2016. (62)	87
Figura 17. Alteração na média de escores da escala de avaliação de gravidade do prurido NRS ao longo de 60 semanas no estudo UNCOVER 3, em relação ao baseline. Adaptado de Kimball, 2018. (73)	92

Figura 18. Percentual de pacientes (entre aqueles com escore NRS ≥ 4 no baseline) que atingiram mínima diferença clinicamente importante na escala de avaliação de gravidade do prurido NRS ao longo de 60 semanas no estudo UNCOVER 3. Adaptado de Kimball, 2018. (73)	93
Figura 19. (a) Proporção de pacientes com psoríase em placas com taxas de resposta PASI 75, PASI 90, PASI 100 e (b) sPGA (0, 1), sPGA (0) durante o estudo de 52 semanas em pacientes japoneses. Adaptado de Saeki, 2017. (82)	104
Figura 20. Percentual de pacientes que alcançaram as respostas PASI 75, 90 e 100 na semana 12 (NRI). Papp, 2018. (85)	115
Figura 21. Percentual de pacientes que alcançaram as respostas sPGA(0,1) e sPGA(0) na semana 12 (NRI). Papp, 2018. (85)	115
Figura 22. Proporção de pacientes que alcançaram desfechos primários e secundários na semana 24. Mease, 2019. (86)	117

1 CONTEXTO

1.1 Objetivo do parecer

TALTZ® (ixequizumabe) está sendo proposto para a seguinte indicação, conforme aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) 15 de dezembro de 2017, sob o registro de número 112600196:

Segunda etapa da segunda linha de tratamento da psoríase em placas moderada a grave:

TALTZ® (ixequizumabe) é indicado para pacientes adultos com psoríase moderada a grave, que tenham apresentado falha terapêutica, contraindicação ou intolerância ao adalimumabe.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade de TALTZ® (ixequizumabe) como segunda etapa da segunda linha de tratamento para pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave que apresentaram falha, intolerância ou contraindicação ao adalimumabe.

1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Atualmente, segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente para a psoríase em placas (1), os tratamentos incorporados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) incluem a terapia tópica, terapia sistêmica convencional (acitretina, metotrexato e ciclosporina), psoraleno e fototerapias PUVA e UVB de banda larga ou estreita, além de medicamentos biológicos (adalimumabe, etanercepte, ustequinumabe e secuquinumabe).

Apesar da terapia sistêmica convencional levar ao alívio das lesões, o perfil de segurança desses agentes pode limitar o seu uso, além de parte dos pacientes não responderem a este tipo de terapia. (2) Para pacientes que não respondem, que apresentam contraindicações, ou que são intolerantes à terapia sistêmica tradicional recomenda-se o uso de terapia biológica. (2,3) Recentemente, adalimumabe, etanercepte, ustequinumabe e secuquinumabe foram incorporados ao rol do SUS para o tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave. De acordo com o novo PCDT de psoríase (1), em pacientes adultos, adalimumabe foi proposto como primeira etapa de tratamento biológico, após falha da terapia de primeira linha de tratamento da psoríase, enquanto ustequinumabe e secuquinumabe foram propostos como

segunda etapa de tratamento após falha, intolerância ou contraindicação ao uso de adalimumabe. Adicionalmente, etanercepte foi incorporado na primeira etapa de tratamento biológico em pacientes pediátricos (6-18 anos). (1)

Nem todos os pacientes responderão satisfatoriamente ao primeiro agente biológico, sendo necessária a troca de medicação para um outro agente biológico, de forma a obter melhora das lesões e melhorar a qualidade de vida do indivíduo. Para atender os objetivos terapêuticos, a troca de medicação se tornou comum na prática clínica, seja por uma molécula da mesma classe terapêutica, ou de uma classe diferente. (2)

Nesse contexto, justifica-se a incorporação de outras terapias ao rol de tratamentos biológicos recentemente avaliados e incorporados ao SUS, de forma a proporcionar a remissão das placas cutâneas e da inflamação generalizada, reduzindo o surgimento de comorbidades altamente letais e o efeito negativo da doença sobre o paciente.

O objetivo deste dossiê é fornecer as evidências necessárias para suportar a incorporação de TALTZ® (ixequizumabe) como uma nova opção terapêutica para a segunda etapa de tratamento biológico da psoríase em placas moderada a grave dentro do contexto do SUS.

2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Visão geral da doença

A psoríase é uma doença crônica, de caráter sistêmico, inflamatório e recorrente, que acomete a pele, as articulações e mais raramente as mucosas. (4) É causada pela resposta exacerbada das células dendríticas, neutrófilos, macrófagos e linfócitos T na pele e em diversos órgãos e sistemas, justificando sua manifestação inflamatória e generalizada. (5) Sua origem é imunológica e os mecanismos relacionados a sua deflagração envolvem o sistema imune inato e a imunidade adaptativa. (6,7) No entanto, fatores genéticos determinam a predisposição ao desequilíbrio imune, que associado a fatores ambientais, tais como tabagismo, alcoolismo, estresse emocional, uso de medicamentos, traumas e infecções, pode desencadear o surgimento e a exacerbação da doença. (8)

As formas clínicas da psoríase possuem características específicas, podendo ser sobrepostas e estarem ou não associadas à artrite psoriásica. Destacam-se os seguintes tipos: psoríase em placas, ungueal, gutata, invertida, pustulosa e eritrodérmica. Desses, a forma em placas da psoríase é atualmente considerada a manifestação clínica mais comum, compreendendo entre 75 a 90% dos casos. (1,9)

A placa eritematoescamosa é a apresentação clínica mais característica da psoríase, podendo variar de tamanho e em quantidade de acordo com a gravidade da doença, podendo acometer uma extensa área de superfície corpórea. (10–13) As placas cutâneas são eritematosas (avermelhadas), descamativas, pruriginosas e doloridas e se distribuem nas faces extensoras dos membros, tronco, face, palma das mãos e planta dos pés, região genital, unhas e couro cabeludo. (3)

Além da pele, a psoríase pode cursar com uma artrite inflamatória conhecida como artrite psoriásica, que é considerada uma manifestação clínica da psoríase. Trata-se de um quadro grave e que pode levar a destruição das articulações, resultando em incapacidades significativas. Estima-se que acometa entre 20% a 30% dos pacientes com psoríase. (3,10,14,15)

2.2 Epidemiologia

No relatório global da Organização Mundial da Saúde (OMS), elaborado em 2016 (16), a prevalência estimada da psoríase em 20 países variou conforme a região analisada, de 0,09% (República Unida da Tanzânia) a 11,4% (Noruega). Além disso, foi observado que a psoríase ocorre mais frequentemente nas populações do norte europeu e, em menor frequência, nas populações do leste da Ásia.

Estima-se que, no Brasil, 1,31% da população tenha psoríase. (17) De acordo com o estudo desenvolvido por Romiti *et al.*, 2017 (17), as regiões brasileiras diferiram na prevalência da doença ($p=0,02$), com valores maiores no Sul e Sudeste (Tabela 1).

Tabela 1. Principais dados demográficos e prevalência de psoríase de acordo com a região geográfica do Brasil. Romiti, 2017. (17)

Região	Moradores	Gênero feminino	Idade ^a	Psoríase ^b
Sul	1238	51,2%	44,6 (21,9)	1,86% (1,11–2,51)
Sudeste	1919	56,6%	44,6 (22,1)	1,88% (1,30–2,46)
Centro-oeste	903	51,6%	37,6 (20,4)	1,00% (0,50–1,44)
Norte	1951	54,9%	36,7 (21,0)	0,92% (0,80–1,33)
Nordeste	2936	57,2%	41,1 (21,5)	1,06% (0,71–1,42)
Total	8947	55,2%	41,0 (21,5)	1,31% (1,10–1,51)

^a: média (desvio padrão) em anos; ^b: (Intervalo de confiança 95%).

A doença atinge igualmente homens e mulheres e é mais prevalente em adultos, com picos de incidência entre os 30 e 40 anos e 50 e 70 anos. (3) Indivíduos caucasianos e moradores de regiões com menor incidência de luz solar são mais afetados (16), e este mesmo padrão é visto no Brasil, com base nos dados epidemiológicos. (17)

2.3 Etiologia e fatores de risco

Apesar da etiologia da psoríase ainda não estar totalmente clara, sugere-se que ela seja uma doença autoimune, de herança poligênica, de origem multifatorial, envolvendo uma interação entre fatores ambientais e genéticos. (16,18)

O fator genético é determinante para o desenvolvimento da doença. (19) Sabe-se que na psoríase o padrão de herança é poligênico. Familiares de primeiro grau de pacientes com a doença apresentam maior probabilidade de acometimento: cerca de 20% no caso de um genitor afetado e de 75% se ambos forem afetados. (1)

Além dos marcadores relacionados aos antígenos leucocitários HLA Cw6, B13, Bw57, DR7 e B27, destaca-se o gene *PSORS1*, no complexo de histocompatibilidade maior (do inglês, *major histocompatibility complex* [MHC]) do cromossomo 6 (6p21). Nele está localizado o alelo HLA-Cw6, que confere o risco elevado ao paciente. Adicionalmente, outros *loci* nos cromossomos 1p (*PSORS7*), 1q (*PSORS4*), 3q (*PSORS5*), 4q (*PSORS3*), 17q (*PSORS2*) e 19p (*PSORS6*) foram relacionados à psoríase. (10,11,18)

Dentre os fatores de risco ambientais envolvidos no desencadeamento ou exacerbação da doença, destacam-se: obesidade, tabagismo, estresse frequente, lesão traumática da pele, exposição solar aguda e intensa, excesso no consumo de álcool, infecções por *Streptococcus* sp. e vírus da imunodeficiência humana (do inglês, *Human Immunodeficiency Virus* [HIV]), uso de algumas medicações, como lítio e beta bloqueadores. (11,18,20)

2.4 Fisiopatologia

Na psoríase ocorre uma interação entre as células do sistema imune e a pele, envolvendo linfócitos T, células dendríticas, neutrófilos e queratinócitos. Uma grande variedade de citocinas, quimiocinas e receptores de superfície celular também estão relacionados aos processos dessa patologia. (10,11)

O processo imune é, normalmente, o ponto de partida dos mecanismos fisiopatológicos relacionados a psoríase. Esse processo apresenta três fases: de sensibilização, silenciosa e efetora. Na fase de sensibilização, as células dendríticas entram em contato com antígenos e os apresentam a macrófagos e linfócitos T auxiliares, que induzem a diferenciação de linfócitos T imaturos em linfócitos T auxiliares 1 e 17 (Th1 e Th17) e que, posteriormente, se infiltram na

epiderme. Destaca-se que a fase de sensibilização não é acompanhada por nenhuma alteração da pele. A fase efetora pode ou não ser deflagrada a partir da etapa silenciosa, cujo tempo de duração é variável. A fase efetora é identificada através da ativação de células imunes cutâneas, infiltração cutânea de células imunológicas e resposta queratinocítica. Além disso, é nessa fase onde há a liberação de interleucina 17 (IL-17, também conhecida como IL-17A) (Figura 1). Considera-se que a resposta terapêutica foi bem sucedida quando há um regresso da fase efetora para a silenciosa, enquanto a recidiva clínica seria o início de uma nova fase efetora. (4,10)



Figura 1. Diagrama esquemático das 3 fases da patogênese da psoríase. Sabat, 2007. (4)

Considerando-se este modelo, observa-se que diferentes tipos celulares contribuem significativamente para o início da psoríase em diferentes momentos, o que deve ser considerado no desenvolvimento de uma nova terapia. (4)

2.4.1 Interleucina 17

A IL-17 é uma citocina pró-inflamatória produzida por células T auxiliares 17, que possui um papel chave na patogênese da psoríase, ao desencadear a ativação e proliferação excessivas dos queratinócitos (células da epiderme), o que resulta na formação das placas cutâneas. Por conta disso, observa-se que os níveis de IL-17A encontram-se elevados nas lesões psoriásicas. A ligação de IL-17A aos receptores IL-17 nos queratinócitos leva a liberação de outros

mediadores pró-inflamatórios, que por sua vez, recrutam mais células T auxiliares 17, neutrófilos, células dendríticas e células linfoides, perpetuando a reação inflamatória e crônica características da doença. Dessa forma, acredita-se que a via IL-17A é um alvo terapêutico promissor no tratamento da psoríase em placas. (21,22)

2.5 Diagnóstico

Uma vez que existem diversas formas da psoríase, o diagnóstico correto indica o melhor tratamento a ser realizado. (9)

Segundo o Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de psoríase atualmente vigente, o diagnóstico da psoríase é clínico, no entanto, em casos atípicos ou de dúvida diagnóstica, pode-se realizar uma biópsia de pele para confirmação. (1)

O PCDT preconiza que o diagnóstico diferencial seja realizado com observação de eczemas, micoses, micose fungoide, lúpus cutâneo, líquen plano, parapsoríase em placas, pitíriase rósea, pitíriase rubra pilar, doença de Bowen e sífilis secundária. Além disso, alterações na epiderme como acantose (aumento do número de queratinócitos e espessamento da camada espinhosa), perda da camada granular, paraceratose (disfunção do processo de cornificação que mantém queratinócitos nucleados na camada córnea) e hiperkeratose (espessamento da camada córnea) devem ser observadas. (1)

Assim como o PCDT, o Consenso Brasileiro de Psoríase também considera o diagnóstico clínico, além do histórico e, nos quadros menos típicos, o exame histopatológico. Na psoríase em placas, o diagnóstico é clínico, dada à distribuição típica das placas e à obtenção do sinal do orvalho sangrante pela curetagem metódica de Brocq. O exame do couro cabeludo e das unhas também auxilia o diagnóstico. (3)

2.5.1 Gravidade e extensão da doença

A psoríase pode ser classificada como leve, moderada ou grave, de acordo com o consenso *National Psoriasis Foundation*. A forma leve afeta menos de 3% da área de superfície corpórea, já a forma moderada de 3% a 10%, e a grave mais de 10%. (23)

Para o Consenso Brasileiro, o conceito da gravidade da psoríase pode variar dependendo do observador. Sob a perspectiva do paciente, a forma grave da psoríase é aquela que, pela presença de prurido, extensão das lesões ou comprometimento articular, gera ansiedade, constrangimento e interfere no relacionamento social, físico ou laboral do indivíduo. Já sob o ponto de vista do dermatologista, a psoríase grave é classificada como o quadro generalizado com comprometimento das dobras ao formar fissuras, ou que apresente comprometimento articular. Ou seja, situações que se associam com dificuldades terapêuticas. (3)

Do ponto de vista do pesquisador, são necessários critérios mais objetivos para a definição da gravidade da psoríase. (3) Normalmente, o instrumento utilizado para avaliação da gravidade e extensão da doença é o índice *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI). Os valores de PASI variam de 0 a 72, e a maioria dos estudos definem um PASI >10 como critério para definição do quadro clínico moderado a grave. (3) O PASI também é utilizado para avaliar os resultados terapêuticos por meio do grau de redução das lesões psoriásicas. Por exemplo: PASI 50 e 75 indicam a regressão de 50% ou 75%, respectivamente, do PASI basal. (3,10)

Outras medidas de gravidade que também podem ser utilizadas incluem o DLQI, que avalia a repercussão das enfermidades dermatológicas na qualidade de vida dos pacientes em uma escala que varia de 0 (nenhum impacto) a 30 (impacto extremamente grande); o *Psoriasis Disability Index* (PDI), instrumento específico para psoríase, a *Static Physician's Global A* (PGA) (nesta o paciente recebe um escore de 0-6, que corresponde à gravidade das lesões: 6 - psoríase grave, 5 - psoríase moderada a grave, 4 - psoríase moderada, 3 - psoríase leve a moderada, 2 - psoríase leve, 1 - psoríase quase em remissão e 0 - remissão completa) e o *body surface área* (BSA). (3,10) O BSA considera que a palma da mão do paciente, com os dedos unidos, correspondente a 1% da superfície corporal total. Dessa forma, se o paciente tem o equivalente a 10 palmas da mão de área comprometida, ele teria BSA 10, ou 10% da superfície corporal acometida. Pacientes com até 3% de superfície corpórea acometida tem psoríase leve, de 3 a 10% moderada e acima de 10%, grave. (3).

Segundo Finlay, 2005 (24), o conceito de gravidade da psoríase inclui componentes que não podem ser mesclados em uma única pontuação. Sendo assim foi proposta uma regra denominada "regra dos 10", na qual a doença é considerada como grave quando a avaliação realizada por meio do BSA, PASI e DLQI for igual ou superior a 10. Ou seja, atender a um dos valores (PASI > 10, ou BSA >10 ou DLQI > 10), em pelo menos um dos métodos, seria o suficiente para o paciente com psoríase ser considerado como grave e, portanto, candidato à

terapêutica sistêmica. (3,24) O Consenso Brasileiro de Psoríase utiliza esta mesma definição (PASI > 10 ou BSA > 10 ou DLQI > 10) para caracterização da doença grave. (3)

2.6 Comorbidades

Sabe-se que pacientes com psoríase possuem uma tendência a apresentar diversas comorbidades. Dentre elas, destacam-se síndrome metabólica, distúrbios psiquiátricos, infecções, câncer, doenças cardiovasculares e autoimunes. (14,15)

Um estudo conduzido por Gerdes *et al.*, 2008 (25), que incluiu 1.203 pacientes hospitalizados com psoríase grave, demonstrou que pacientes com psoríase mais extensa possuem mais comorbidades e, conseqüentemente, recebem uma média maior de medicamentos em comparação aos internados por outras causas.

Menegon *et al.*, 2014 (26), realizaram um estudo de caso-controle no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que incluiu 350 pacientes com psoríase e 346 pacientes saudáveis (grupo controle) e teve como objetivo avaliar a associação da psoríase com comorbidades. Como resultado, observou-se que os pacientes com psoríase apresentavam uma incidência significativamente maior de depressão e hipertensão do que os pacientes no grupo controle (Tabela 2).

Tabela 2. Comorbidades em pacientes com psoríase (n=350) e controles saudáveis (n=346). Menegon, 2014. (26)

	Pacientes (%)	Controles (%)	OR bruto (IC 95%)	Valor de p	OR ajustado (IC 95%)	Valor de p
Hipertensão	57,7%	49,1%	1,4 (1,0 a 1,9)	0,003	0,9 (0,6 a 1,4)	0,67
Diabetes mellitus	15,7%	13,3%	1,1 (0,7 a 1,7)	0,70		
Outras comorbidades ^{a,b}	30,9%	30,1%	1,0 (0,8 a 1,4)	0,88		
Doenças cardíacas	12,3%	10,1%	1,2 (0,8 a 2,0)	0,43		
Síndrome	47,1%	34,7%	1,5 (1,1 a 2,1)	0,01		

metabólica^c

Depressão	32,0%	19,4%	1,9 (1,3 a 2,7)	<0,001	2,1 (1,4 a 3,2)	<0,001
------------------	-------	-------	-----------------	--------	-----------------	--------

OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança; ^a: condições (casos) renal/endócrina, cardiopulmonar e osteoarticulares; ^b: condições (controles) cutâneo, renal/endócrino e gastrointestinal/hepático. ^c: dados para síndrome metabólica não foram ajustados, pois seus componentes foram ajustados separadamente.

2.6.1 Síndrome metabólica

A psoríase também está associada à síndrome metabólica, que é definida pela presença de obesidade, aumento de triglicérides, baixos níveis de HDL-colesterol (*high density lipoprotein*), resistência à insulina e hipertensão. (14) Em um estudo transversal desenvolvido nos Estados Unidos, a prevalência de síndrome metabólica entre pacientes com psoríase foi de 40% comparado com 23% em controles. A análise univariada e multivariada indicaram um *odds ratio* (OR) de 2,16 (IC 95%: 1,16 a 4,03) e 1,96 (IC 95%: 1,01 a 3,77), respectivamente. Dentre os componentes da síndrome metabólica mais comuns observou-se obesidade abdominal, seguido por hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL-colesterol. (27)

2.6.2 Doenças cardiovasculares

Estudos genéticos têm demonstrado que doenças cardiovasculares e psoríase compartilham características patogênicas, incluindo o importante papel das citocinas inflamatórias como TNF-alfa e IL-1. Dessa forma, a inflamação crônica própria da psoríase exerce um efeito potencializador do risco para doenças cardiovasculares, influenciando a pressão arterial, o estresse oxidativo, o perfil lipídico e os níveis de homocisteína. (28)

Dados da literatura demonstram que a associação entre essas patologias, de fato, resulta em 57% de aumento no risco de mortalidade cardiovascular em pacientes com psoríase grave, quando comparados a pacientes sem psoríase (*hazard ratio* [HR]: 1,57; IC 95%: 1,26 a 1,96), demonstrando que a psoríase é um fator de risco independente para morte cardiovascular. (27)

2.7 Tratamento

De acordo com o consenso da Sociedade Brasileira de Dermatologia, o objetivo do tratamento da psoríase é o controle clínico da doença e a melhora da qualidade de vida do indivíduo. A escolha do tratamento depende de aspectos como a percepção da gravidade da doença pelo paciente, as características da doença (forma clínica, gravidade e extensão), o tempo que o paciente é capaz de se dedicar ao tratamento, os tratamentos prévios, as comorbidades e os medicamentos utilizados para outras condições de saúde. (3)

Segundo o atual PCDT para psoríase (1), o tratamento é escolhido de acordo com classificação da doença em leve, moderada ou grave. De modo geral, o tratamento é iniciado com fármacos por via tópica e são acrescentados tratamentos sistêmicos como fototerapia, medicamentos por via oral e injetáveis de acordo com a gravidade.

Dentre os agentes sistêmicos, metotrexato, acitretina e ciclosporina constituem as alternativas de primeira linha, em caso de falha destes agentes recomenda-se o uso dos medicamentos biológicos. (1)

Dentre os agentes biológicos atualmente disponíveis, adalimumabe é recomendado como primeira etapa de segunda linha após falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia sistêmica padrão (metotrexato, acitretina e ciclosporina, por exemplo). Já secuquinumabe e ustequinumabe são recomendados na segunda etapa, após falha, intolerância ou contraindicação ao adalimumabe. (1)

Além de adalimumabe, secuquinumabe e ustequinumabe, etanercepte também está recomendado no atual PCDT como primeira etapa de segunda linha após falha da terapia padrão de primeira linha para pacientes pediátricos (6-18 anos). De modo geral, seu uso não é recomendado para pacientes adultos. (1)

2.8 Qualidade de vida relacionada à saúde

A psoríase não é apenas uma doença que causa dor, debilidade e sintomas físicos visíveis. Ela também é uma patologia associada a diversos danos psicológicos. A qualidade de vida dos pacientes é prejudicada significativamente, gerando diversos efeitos negativos na vida deles, podendo impactar desde a sua autoimagem até relações interpessoais. (16,29,30)

De acordo com os dados da literatura, a psoríase gera um prejuízo físico e mental comparável aos de pacientes com diabetes, doenças cardíacas ou câncer. (30,31) A partir de uma avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) realizada em pacientes com psoríase, comparada à de pacientes com outras doenças crônicas, foi indicado que a psoríase é a terceira entre as dez doenças crônicas mais incapacitantes. (32)

Os problemas psicológicos relacionados à psoríase podem afetar as atividades sociais diárias e no trabalho. Observa-se constrangimento, diminuição da autoestima, ansiedade e aumento da prevalência de depressão. De acordo com a *National Psoriasis Foundation*, aproximadamente 75% dos pacientes acreditam que a psoríase moderada a grave impacta negativamente sua vida, modificando suas atividades diárias. (16,32–35)

Em uma revisão sistemática realizada por Kort *et al.*, 2004 (36), os pacientes com psoríase reportaram desconforto físico, funcionamento emocional comprometido, autoimagem negativa do corpo e limitações nas atividades diárias. Em outro estudo que incluiu 217 pacientes com psoríase, 9,7% reportaram desejo de estar morto e 5,5% reportaram ideação suicida no momento do estudo. (37)

Para que se avalie a qualidade de vida dos pacientes com psoríase, diversos instrumentos específicos ou genéricos podem ser utilizados. As análises podem ser feitas com base no impacto dessas doenças na vida do paciente ou baseado no estado de saúde geral. São considerados aspectos físicos e mentais, conforme indicado a seguir: (31,38–40)

- **PSAB - *Psoriasis Skin Appearance Bothersomeness Scale***

Escala que avalia o quanto o paciente fica incomodado por conta da descoloração/vermelhidão, espessura e descamação relacionadas à psoríase. Cada item recebe pontuações de 0 (“não incomoda”) a 10 (“incomoda extremamente”).

- **WPAI-PSO - *Work Productivity and Activity Impairment–Psoriasis***

Questionário de 6 perguntas que avalia o estado de empregabilidade atual do paciente (sim/não), o tempo (horas) perdido no trabalho relacionado a psoríase, o tempo (horas) perdido no trabalho por outras razões, o tempo (horas) que trabalhou efetivamente e o efeito da psoríase no trabalho (escala de 0 a 10 pontos) nos 7 dias anteriores a realização do questionário. A partir dessas questões, são derivados quatro escores capturando o impacto da psoríase na produtividade do paciente: o percentual de absenteísmo (tempo de trabalho

perdido), presenteísmo (redução do valor do trabalho/redução da eficácia no local de trabalho), perda de produtividade (prejuízo global no trabalho associado ao absenteísmo e ao presenteísmo) e perda de atividade (atividades realizadas fora do trabalho). Escores mais altos indicam maior comprometimento.

- **DLQI - *Dermatology Life Quality Index***

Questionário de 10 itens específicos da doença, relatados pelo próprio paciente, que avalia seis diferentes domínios da QVRS – sintomas e sentimentos (itens 1 e 2), atividades diárias (itens 3 e 4), lazer (itens 5 e 6), trabalho ou escola (item 7), relacionamento pessoal (itens 8 e 9) e tratamento (item 10) – ao longo da semana anterior. Cada um dos dez itens tem um intervalo de pontuação de 0 a 3, e a pontuação total é calculada pela soma das pontuações de cada item. Portanto, as pontuações gerais possíveis, variam de 0 (sem efeitos negativos da doença na QVRS) a 30 (QVRS muito afetada pela doença). Uma pontuação DLQI de 0 ou 1 indica nenhum ou mínimo efeito negativo na vida de um paciente, enquanto uma pontuação superior a 10 representa um efeito negativo muito significativo.

- **PDI – *Psoriasis Disability Index***

Instrumento específico para a doença, que avalia o efeito da psoríase em cinco aspectos diferentes da qualidade de vida dos pacientes: (i) atividades diárias; (ii) trabalho ou escola; (iii) relacionamento pessoal; (iv) lazer; e (v) tratamento. O questionário consiste em 15 questões, cuja pontuação varia de 0 (nenhum) a 3 (muito), com escores mais altos indicando um maior comprometimento na qualidade de vida do paciente. A pontuação máxima de 45 indica o maior comprometimento. Este também pode ser expresso como uma porcentagem do escore máximo possível.

- **NRS prurido - *Numeric rating Scale***

Escala de avaliação da gravidade do prurido, na qual os pacientes selecionam um valor inteiro em uma escala numérica de 11 pontos, ancorada em 0, que representa “sem prurido” e 10 “pior prurido imaginável”.

- **EVA para dor na pele - *Escala Visual Analógica***

Avaliação da dor na pele através da EVA, uma escala ancorada em 0 (“sem dor na pele”) a 100 (“dor grave”).

2.9 Impacto econômico

Brezinski *et al.*, 2015 (41), estimaram o impacto econômico da psoríase nos Estados Unidos e observaram que os custos diretos⁵ variaram de \$ 51,7 bilhões a \$ 63,2 bilhões; os indiretos⁶ variaram de \$ 23,9 bilhões a \$ 35,4 bilhões (US dólar 2013). O custo total anual estimado para o ano de 2013 foi de \$ 112 bilhões.

Segundo uma revisão sistemática realizada por Feldman *et al.*, 2014 (42), nos países europeus, estudos indicam um custo total anual por paciente de € 8.372 na Itália, € 11.928 na Suécia e € 2.866 - 6.709 na Alemanha, de acordo com o tipo de tratamento.

No Brasil, o impacto econômico de pacientes com psoríase em diferentes gravidades foi estimado sob a perspectiva do sistema de saúde privado (dados de 2012 e 2013). A partir da comparação do custo total (absenteísmo, presenteísmo, consultas e hospitalização) de acordo com o nível de gravidade da psoríase, observou-se que o custo de tratamento para psoríase grave foi de R\$ 224.251, valor seis vezes e duas vezes maior que o observado para a psoríase leve (R\$ 34.508) e moderada (R\$ 79.427), respectivamente. (43)

Adicionalmente, em um estudo brasileiro baseado nos dados coletados em 2011 da Pesquisa Nacional de Saúde e Bem-Estar, foi observado que pacientes diagnosticados com psoríase apresentaram um maior número de consultas com profissional de saúde, atendimentos de emergência e internações, ao longo dos últimos seis meses da análise, quando comparados a indivíduos sem diagnóstico da doença (Figura 2). (44)

⁵ Os custos diretos incluíram custos médicos relacionados a: avaliações médicas especializadas, hospitalização, medicamentos prescritos, fototerapia, custos da administração da medicação, testes laboratoriais, estudos de monitoramento, medicamentos de venda livre e produtos de cuidados pessoais.

⁶ Os custos indiretos foram determinados por absenteísmo ou presenteísmo. Absenteísmo é o valor da perda de produtividade no trabalho devido à falta no trabalho para consultas médicas, licença por doença ou desemprego. Presenteísmo é o valor do prejuízo na produtividade do trabalho devido à atividade da doença.

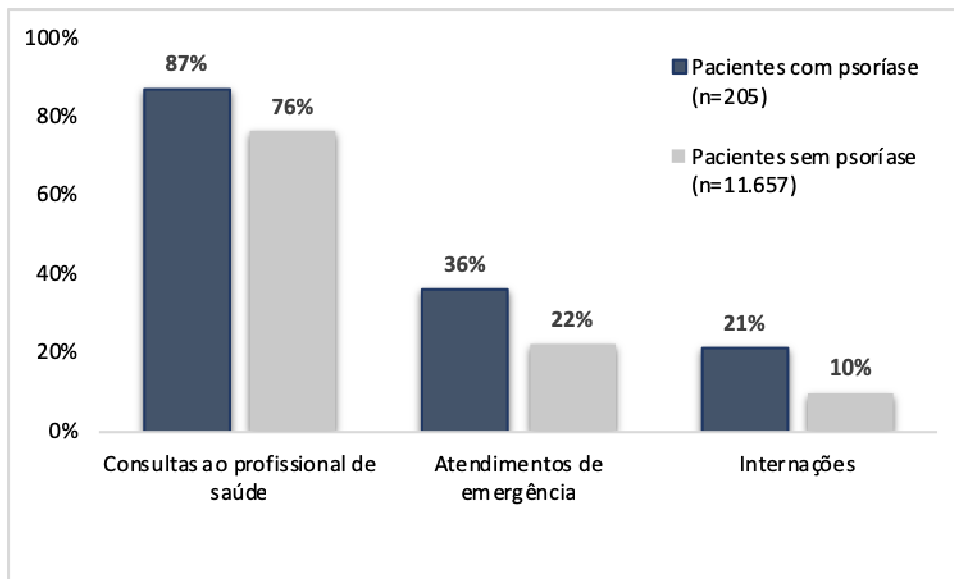


Figura 2. Percentual de utilização de recursos de saúde ao longo dos últimos seis meses da análise (n=12.000)*. Adaptado de Fujii, 2012. (44)

* O uso de recursos clínicos foi coletado em consultas com profissional de saúde, atendimentos de emergência e internação para qualquer condição médica, registrados ao longo de 6 meses em pacientes adultos ≥ 18 anos de idade. Os dados foram levantados pela Pesquisa Nacional de Saúde e Bem-Estar (NHWS) de 2011 no Brasil.

2.10 Necessidades médicas não atendidas

Em maio de 2014, uma resolução sobre a psoríase (WHA 67.9) foi aprovada na Sexagésima Sétima Assembleia Mundial de Saúde da OMS, que reconhece a psoríase como uma doença crônica, dolorosa, não comunicável, desfigurante, incapacitante para a qual não existe cura. (16)

De acordo com as análises do *Global Burden of Disease Study*, constata-se que a psoríase provoca um impacto significativo na vida dos pacientes. Estimou-se que a média global de anos de vida perdidos por incapacidade (do inglês, *disability-adjusted life year [DALY]*) foi de 1.050.660 no ano de 2010. (16)

Recentemente, adalimumabe, etanercepte, ustequinumabe e secuquinumabe foram incorporados para o tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave dentro do contexto do SUS. (1) De acordo com o PCDT (1), adalimumabe foi proposto como primeira etapa de tratamento biológico, após falha da primeira linha de tratamento da psoríase, enquanto ustequinumabe e secuquinumabe foram propostos como segunda etapa de

tratamento após falha, intolerância ou contraindicação ao uso de adalimumabe. Adicionalmente, etanercepte foi incorporado na primeira etapa de tratamento biológico em pacientes pediátricos.

Dados da literatura comprovam que os medicamentos biológicos apresentam eficácia, velocidade de ação e consistência de resposta superiores às das terapias orais tradicionais e, a cada geração de novas moléculas há um incremento considerável desses atributos, principalmente nos níveis de regressão das lesões. (45) Apesar das opções terapêuticas para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave terem sido expandidas, a gravidade das formas mais extensas e agressivas da psoríase, e o impacto que a doença exerce sobre a qualidade de vida do paciente justificam o surgimento de terapias mais potentes, que proporcionem, de forma segura e eficaz, a remissão das placas cutâneas e da inflamação generalizada, reduzindo o surgimento de comorbidades altamente letais e o efeito negativo da doença sobre o paciente. (46) Embora a resposta PASI 75 atendesse às expectativas terapêuticas na maioria dos pacientes, a resposta PASI 90+ tem um impacto significativamente maior na melhora do DLQI e está associada a taxas significativamente maiores de resposta do DLQI (0,1), o que significa impacto muito leve na vida do paciente. (47,48) Em alguns países, alvos terapêuticos mais elevados como BSA \leq 3% (49) sPGA = 0 (50) e valores absolutos de PASI < 2 ou 3 (47) estão se tornando o novo parâmetro de sucesso terapêutico. A introdução de drogas anti-IL-17 na prática clínica torna real a possibilidade de alcançar a resposta PASI 90+ para a maioria dos pacientes.

3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

TALTZ® (ixequizumabe) é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4 (IgG4) humanizado que se liga seletivamente a IL-17A e inibe a interação dela com o receptor de IL-17. (51) Na psoríase, um dos papéis importantes desempenhados pela IL-17A é a ativação e hiperproliferação dos queratinócitos, resultando na formação das placas cutâneas. A neutralização da IL-17A pelo ixequizumabe inibe essas ações e promove o controle da doença. (45)

TALTZ® (ixequizumabe) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade grave conhecida ao ixequizumabe ou a qualquer um dos excipientes. (51)

Os EAs muito comuns (>10%) com o tratamento de TALTZ® (ixequizumabe) são as infecções do trato respiratório superior e reações no local de injeção. (51)

3.1 Indicação

TALTZ® (ixequizumabe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, e que são elegíveis a terapia sistêmica ou fototerapia. (51)

3.2 Posologia e modo de administração

TALTZ® (ixequizumabe) é administrado por injeção subcutânea. A dose recomendada é de 160 mg (duas injeções de 80 mg) na semana 0 do tratamento, seguido de 80 mg nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12, e depois 80 mg a cada 4 semanas. (51)

TALTZ® (ixequizumabe) é disponibilizado como uma solução injetável de dose única em caneta contendo 80 mg de ixequizumabe em 1 mL (80 mg/mL) em embalagens com 1 ou 3 canetas. (51)

3.3 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição

Após uma dose única subcutânea de TALTZ® (ixequizumabe), as concentrações médias de pico foram atingidas entre 4 e 7 dias, sobre uma variação de dose de 5 a 160 mg. A média (desvio padrão) da concentração máxima plasmática (C_{máx}) de TALTZ® (ixequizumabe), após a dose inicial de 160 mg, foi de 19,9 (8,15) µg/mL. (51)

Após a dose inicial de 160 mg, o estado de equilíbrio foi alcançado na semana 8 com 80 mg no regime de dose a cada duas semanas. Após trocar o regime de dose de 80 mg a cada duas semanas para 80 mg a cada 4 semanas na semana 12, o estado de equilíbrio foi atingido após aproximadamente 10 semanas. (51)

A biodisponibilidade média subcutânea de TALTZ® (ixequizumabe) foi estimada no intervalo de 54% a 90% entre as análises. (51)

A partir da análise farmacocinética da população, o volume total médio de distribuição no estado de equilíbrio foi de 7,11 L. (51)

Biotransformação e eliminação

Como um anticorpo monoclonal, espera-se que TALTZ® (ixequizumabe) seja degradado em pequenos peptídeos e aminoácidos por vias catabólicas, da mesma forma que as IgGs endógenas. (51)

O *clearance* médio do soro foi de 0,0161 L/h. A média da meia-vida de eliminação, estimada a partir da análise farmacocinética da população, é de 13 dias. (51)

3.4 Preço do medicamento

O preço fábrica com 18% de ICMS aprovado para TALTZ® (ixequizumabe) 80 mg/mL é de R\$ 5.271,74 por caneta preenchida. O preço proposto para incorporação é de R\$ 1.225,73, equivalente ao preço proposto pela Lilly para compras públicas.

Este preço é desonerado de impostos (0% de PIS/COFINS e 0% de ICMS), assumindo que o medicamento será enquadrado em lista positiva, ou seja, desonerado de PIS/COFINS e que também será isento de ICMS.

4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

4.1 Ustequinumabe

Ustequinumabe é um anticorpo monoclonal IgG1k humano que se liga com especificidade à subunidade compartilhada p40 das IL-12 e IL-23, inibindo sua bioatividade. Seu uso é indicado para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave, em adultos que tem contraindicação, ou que são intolerantes, ou que não responderam a outros tratamentos sistêmicos, incluindo ciclosporina, metotrexato e PUVA. (52)

A dose recomendada é de 45 mg administrada por injeção subcutânea nas semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas. Em pacientes que não apresentam qualquer resposta ao tratamento até as 28 semanas, deve-se considerar a interrupção do tratamento. Para pacientes com peso corpóreo maior que 100 kg pode ser utilizada a dose de 90 mg. Para pacientes que respondem inadequadamente a 45 mg a cada 12 semanas, pode-se considerar a possibilidade de tratamento com 90 mg a cada 12 semanas. Além disso, para pacientes que responderam inadequadamente à posologia de 90 mg a cada 12 semanas, uma dose de 90 mg a cada 8 semanas pode ser considerada. (52)

Os EAs mais comuns (>5%) ao uso de ustequinumabe incluíram nasofaringite e cefaleia. Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$) foram: infecções e infestações (infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, sinusite), distúrbios do sistema nervoso (tontura e cefaleia), distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino (dor na orofaringe), distúrbios gastrintestinais (diarreia, náusea e vômito), distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo (prurido), distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (lombalgia, mialgia, artralgia) e distúrbios gerais e condições no local da administração (fadiga, eritema no local da aplicação, dor no local da aplicação). (52)

As principais características do medicamento estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3. Características de ustequinumabe. Janssen-Cilag, 2019. (52)

Dose	45 mg nas semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas. Para pacientes com peso corpóreo maior que 100 kg pode ser utilizada a dose de 90 mg.
Apresentação	Seringa preenchida.
Via	Subcutânea.
Contraindicações	Hipersensibilidade grave ao ustequinumabe ou a qualquer um dos excipientes.
Uso aprovado no Brasil	Psoríase em placa, artrite psoriásica e doença de Crohn.

4.2 Secuquinumabe

Secuquinumabe consiste em um anticorpo monoclonal recombinante humano (IgG1k), antagonista seletivo da IL-17A. (53) Seu uso é indicado para pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, que são candidatos a terapia sistêmica ou fototerapia. (54)

A dose recomendada é de 300 mg (duas injeções de 150 mg) por via subcutânea nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4. As doses de manutenção são de 300 mg administradas mensalmente. Deve-se evitar a administração em áreas da pele que apresentam lesões psoriásicas. (54)

Os EAs muito comuns ($\geq 1/10$) ao uso de secuquinumabe incluíram infecções respiratórias do trato respiratório superior e EAs comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) incluíram herpes oral, rinorreia e diarreia. (54)

As principais características do medicamento estão descritas na Tabela 4.

Tabela 4. Características de secuquinumabe. Novartis, 2019. (54)

Dose	300 mg/mL
Apresentação	Embalagem contendo 1 ou 2 cantes preenchidas. Cada caneta contém 150 mg de secuquinumabe em 1 mL de solução injetável.
Via	Subcutânea.
Contraindicações	Hipersensibilidade a secuquinumabe ou quaisquer excipientes da formulação.
Uso aprovado no Brasil	Artrite psoriásica, psoríase em placas, espondilite anquilosante

5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 5).

Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa de tratamento após falha da primeira etapa da segunda linha de tratamento.
I - Intervenção	Ixequizumabe (TALTZ®).
C - Comparação	Ustequinumabe e secuquinumabe.
O - Desfechos	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Desenho de Estudo	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas.

Pergunta: O uso de ixequizumabe (TALTZ®) é eficaz, seguro e custo-efetivo para a segunda etapa de tratamento biológico de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, quando comparado às terapias sistêmicas biológicas aprovadas pela CONITEC nessa etapa de tratamento (ustequinumabe e secuquinumabe)? Existe alguma evidência de superioridade entre ixequizumabe e estes medicamentos biológicos?

5.1.1 Intervenção

Ixequizumabe (TALTZ®).

5.1.2 População

Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa de tratamento após falha da primeira etapa da segunda linha de tratamento.

5.1.3 Comparação

Adalimumabe, etanercepte, secuquinumabe e ustequinumabe foram recentemente incorporados ao SUS para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave. Adalimumabe foi proposto como primeira etapa de tratamento biológico, após falha da terapia de primeira linha de tratamento da psoríase, enquanto ustequinumabe e secuquinumabe foram propostos como segunda etapa de tratamento após falha ao uso de adalimumabe. Etanercepte foi incorporado na primeira etapa de tratamento biológico em pacientes pediátricos (6 a 18 anos). (1)

Nesse contexto, considerou-se ustequinumabe e secuquinumabe como os comparadores de interesse para este dossiê.

De forma complementar, são apresentados no item 5.7 os dados comparativos de ixequizumabe *versus* as outras terapias biológicas aprovadas no Brasil para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave.

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas que analisaram o ixequizumabe (TALTZ®) no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave. As buscas eletrônicas foram realizadas até agosto de 2019 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 3).

Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 6). Não foram inseridos comparadores na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com os comparadores selecionados seria feita após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 7.

Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.

	Linha da patologia	Linha da intervenção	Filtro para RS + ECR	Filtro para estudos econômicos
BIBLIOTECA COCHRANE	(Psoriasis)	(LY2439821 OR Ixekizumab OR Taltz)	-	-
PUBMED	("Psoriasis"[Mesh] OR "Psoríases")	("LY2439821" [Supplementary Concept] OR "Ixekizumab" OR "Taltz")	((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])))	((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))
LILACS	("Psoriasis" OR "Psoríase")	("LY2439821" OR "Ixekizumab" OR "Taltz")	-	(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

Containment" OR "Contenção de Custos" OR
"Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos"
OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR
"Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da
Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of
Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease"
OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus
da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das
Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos
à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da
Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR
mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo
Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos
Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e
Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR
"Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR
Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para
Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros
Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR
mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la
Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR
"Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR
"Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de
Tratamiento" OR "Costos de la Atención Médica" OR
"Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de
Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct
Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR
"Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de
Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o
Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR
"Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares"
OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR
"Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR
"Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos
OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures"
OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR
"Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic
Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR
"Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación
Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la
Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Control Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

CRD

(Psoriasis)

(LY2439821 OR Ixekizumab OR Taltz)

-

-

RS: revisão sistemática; ECR: estudo clínico randomizado; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

Tabela 7. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA RS + ECR**

((("Psoriasis"[Mesh] OR "Psoríases")) AND ("LY2439821" [Supplementary Concept] OR "Ixekizumab" OR "Taltz")) AND ((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ((("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))

Resultado: 177 títulos.

▪ **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA**

((("Psoriasis"[Mesh] OR "Psoríases") AND ("LY2439821" [Supplementary Concept] OR "Ixekizumab")) AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))

Resultado: 11 títulos.

LILACS

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

(tw:("Psoriasis" OR "Psoríase")) AND (tw:("LY2439821" OR "Ixekizumab" OR "Taltz"))

Resultado: 1 título.

▪ **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA**

(tw:("Psoriasis" OR "Psoríase")) AND (tw:("LY2439821" OR "Ixekizumab" OR "Taltz")) AND (tw:(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos

Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario"))

Resultado: 1 título.

CRD

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

((Psoriasis) AND (LY2439821 OR Ixekizumab OR Taltz))

Resultado: 3 títulos.

COCHRANE

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

(Psoriasis) AND (LY2439821 OR Ixekizumab OR Taltz)

Resultado: 4 revisões completas.

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: revisão sistemática; ECR: estudo clínico randomizado.

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos de fase III e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa de tratamento após falha da primeira etapa da segunda linha de tratamento, e que utilizassem ixekizumabe;
- Comparação direta ou indireta com ustekinumabe ou secuquinumabe.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: revisões narrativas, estudos de fase I/II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, estudos observacionais e relatos ou séries de casos e estudos econômicos sob outras perspectivas que não a brasileira. Além disso, foram excluídos estudos referentes a outras formas de psoríase que não a forma em placas.

5.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

5.4.1 Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (55), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

5.4.2 Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (55), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito abaixo:

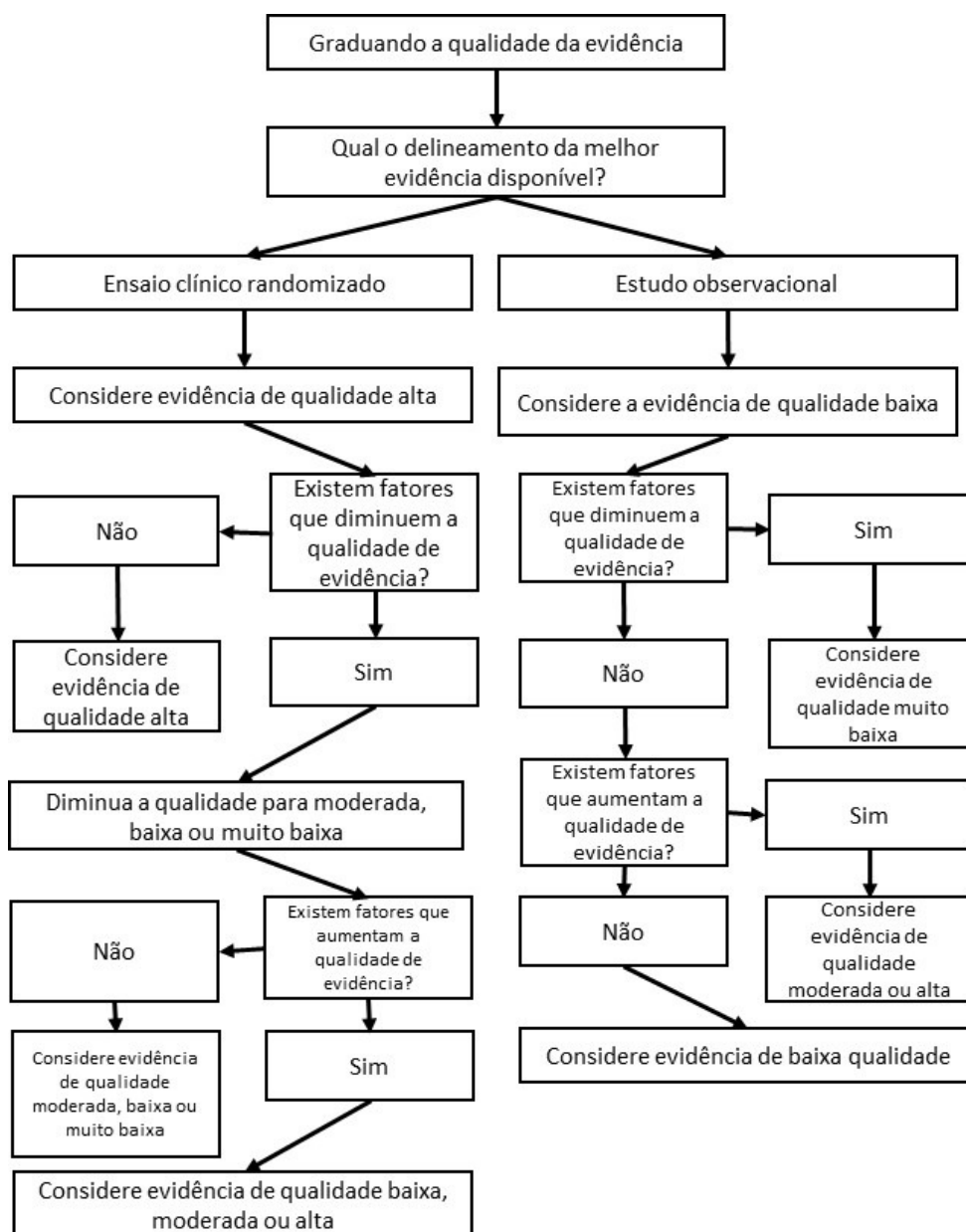


Figura 3. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (55)

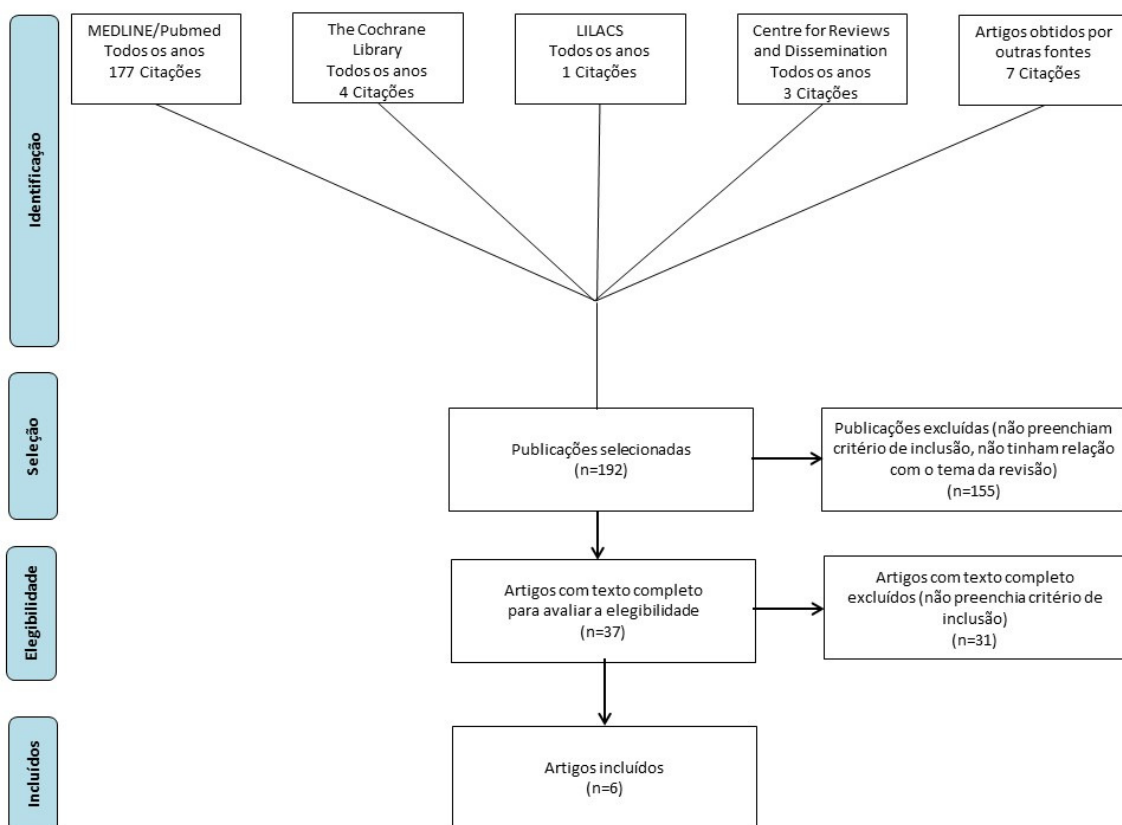
5.5 Resultados da busca realizada (avaliação clínica)

5.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 192 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 37 estudos para leitura na íntegra. Desses, seis estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 4; Tabela 8).

Os estudos selecionados encontram-se descritos ao longo do texto. O resumo dos estudos estão apresentados na Tabela 14 e Tabela 15 com suas respectivas classificações para o nível de evidência e grau de recomendação (Anexo 5).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos de exclusão são apresentados no Anexo 6.



LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

Tabela 8. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autores	Publicação	Ano	Referência
1. Sbidian <i>et al.</i>	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>	2017	(56)
2. Warren <i>et al.</i>	<i>British Journal of Dermatology</i>	2018	(57)
3. Carvalho <i>et al.</i>	<i>Drugs R D</i>	2017	(58)
4. Reich <i>et al.</i>	<i>British Journal of Dermatology</i>	2017	(59)
5. Paul <i>et al.</i>	<i>Journal of the American Academy of Dermatology</i>	2019	(60)
6. Blauvelt <i>et al.</i>	<i>J Dermatolog Treat</i>	2019	(61)

5.5.2 Descrição dos estudos selecionados

Sbidian 2017 (56)

Sbidian *et al.*, 2017 (56), desenvolveram uma revisão sistemática com metanálise com o objetivo de comparar a eficácia e segurança de agentes sistêmicos convencionais (acitretina, ciclosporina, ésteres de ácido fumárico, metotrexato), anti-TNF alfa (etanercepte, adalimumabe, infliximabe e certolizumabe), pequenas moléculas (apremilast, tofacitinibe, ponesimod), anti-IL-12/23 (ustequinumabe), anti-IL-17 (secuquinumabe, ixequizumabe, brodalumabe), anti-IL-23 (guselkumabe, tildrakizumabe) e outros agentes biológicos (alefacepte, itolizumabe) no tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave.

Foram selecionados ensaios clínicos randomizados desenvolvidos em pacientes adultos (acima de 18 anos) com psoríase em placas moderada a grave ou artrite psoriásica, que avaliaram agentes sistêmicos e biológicos em comparação com placebo ou outro tratamento ativo. Para este dossiê serão descritos apenas os resultados de ixequizumabe *versus* os comparadores de interesse.

Como desfechos primários foram considerados: proporção de pacientes que alcançaram pelo menos PASI 90, e a proporção de pacientes com eventos adversos sérios (EAS). Desfechos secundários incluíram: proporção de pacientes que alcançaram PASI 75 na fase de indução, proporção de pacientes que alcançaram PGA de 0 ou 1, qualidade de vida medida pelo DLQI,

PDI ou *Psoriasis Symptom Inventory* (PSI), proporção de pacientes com EAs e proporção de participantes com pelo menos uma recaída na fase de manutenção (entre a semana 52 e 104).

De acordo com os resultados, foram incluídos 109 estudos (reportados em 222 referências), sendo dois referentes à comparação de ixequizumabe *versus* placebo (62,63) e dois para ixequizumabe *versus* etanercepte (64). De modo geral, para a metanálise em rede, foram incluídos um total de 74 estudos (n=35.454). As estimativas para todos os desfechos observadas na metanálise em rede, para os comparadores de interesse, encontram-se descritas na Tabela 9. O nível de confiança das evidências referentes a ixequizumabe foram julgadas como altas para o desfecho PASI 90, e moderada para EAS, e de modo geral, o risco de viés dos estudos incluídos foi considerado moderado a baixo e não foram observadas evidências referentes a presença de heterogeneidade.

A análise de *ranking* para PASI 90 realizada com *Surface Under the Cumulative Ranking* (SUCRA), demonstrou fortemente que ixequizumabe foi o medicamento mais eficaz em comparação às terapias sistêmicas e outros biológicos no alcance de PASI 90 (*versus* placebo: razão de risco [RR] de 32,45 [IC 95%: 23,61 a 44,60]; SUCRA= 94,3; evidência de alta certeza), seguido pelo secuquinumabe (*versus* placebo: RR de 26,55 [IC 95%: 20,32 a 34,69]; SUCRA= 86,5; evidência de alta certeza (Tabela 10). A estatística de heterogeneidade (τ) foi de 0,09, considerada baixa. Os resultados do desfecho PASI 75 foram semelhantes aos mencionados para PASI 90, e ixequizumabe manteve-se como o mais eficaz (ixequizumabe *versus* placebo: RR de 15,81 [IC 95%: 12,35 a 20,32]; SUCRA= 91,8) (Tabela 10), com estatística de heterogeneidade (τ) de 0,16, considerada baixa.

A análise para o PGA 0/1 sugeriu fortemente certolizumabe (ainda não aprovado no Brasil para essa indicação) como o melhor tratamento, ixequizumabe ficou em terceiro lugar (*versus* placebo: RR de 16,11 [IC 95%: 11,72 a 22,17; SUCRA = 85,9), com estatística de heterogeneidade (τ) de 0,23, considerada baixa a moderada (Tabela 10).

Para a qualidade de vida, a análise de ranking com SUCRA novamente recomendou fortemente ixequizumabe como a melhor alternativa terapêutica (*versus* placebo: diferença da média de -1,68 [IC 95%: -1,93 a -1,43]; SUCRA= 99,2) (Tabela 10). Para essa análise, a estatística de heterogeneidade (τ) foi de 0,22. Destaca-se, que seis intervenções (acitretina, certolizumabe, ciclosporina, ésteres de ácido fumárico, infliximabe e secuquinumabe) não foram incluídas devido à ausência de dados. Sendo assim, esses resultados devem ser considerados com precaução.

Para os desfechos de segurança, as análises de ranking com SUCRA não sugeriram fortemente nenhum agente biológico (Tabela 10). A estatística de heterogeneidade (τ) para essas análises foi considerada baixa (0 EASs e 0,04 EAs). Destaca-se que as análises para EASs foram feitas com base em um número muito baixo de eventos e considerando o curto período de acompanhamentos dos estudos.

Os resultados do estudo indicaram que, comparado ao placebo, ixequizumabe foi o tratamento mais eficaz em relação ao PASI 90, seguido por secuquimumabe. Comparado ao ustequimumabe, ixequizumabe foi significativamente superior na avaliação do PASI e qualidade de vida. Para avaliação do desfecho primário de segurança (EASs), não foram observadas diferenças significativas entre ixequizumabe e nenhum dos agentes avaliados. A avaliação da qualidade de vida indicou que novamente ixequizumabe foi considerado o tratamento mais eficaz (comparação *versus* placebo), a comparação com ustequimumabe também indicou resultados significativamente melhores.

Tabela 9. Efeitos relativos estimados pela metanálise em rede para ixequizumabe versus ustequinumabe e secuquinumabe. Cada célula apresenta a razão de risco e o intervalo de confiança 95% (qualidade de vida em diferença da média). Resultados significativos estão destacados em negrito. Sbidian, 2017.
(56)

Ixequizumabe versus:	PASI 90¹	EAS	PASI 75¹	EAs	PGA 0/1¹	Qualidade de vida²
Ustequinumabe	1,63 (1,25 a 2,12)	1,26 (0,65 a 2,45)	1,33 (1,01 a 1,76)	1,13 (1,03 a 1,24)	1,40 (0,97 a 2,02)	-0,47 (-0,80 a -0,14)
Secuquinumabe	1,22 (0,92 a 1,62)	0,95 (0,46 a 1,94)	1,12 (0,82 a 1,51)	1,06 (0,96 a 1,18)	1,04 (0,69 a 1,58)	-
Placebo	32,45 (23,61 a 44,60)	1,12 (0,66 a 1,90)	15,81 (12,35 a 20,23)	1,21 (1,12 a 1,32)	16,11 (11,72 a 22,17)	-1,68 (-1,93 a -1,43)

PASI: Psoriasis Area and Severity Index; EAS: evento adverso sério; EAs: eventos adversos; PGA: static Physician's Global Assessment. ¹ Resultados maiores que 1 indicam maior chance de alcançar resposta com o tratamento com ixequizumabe. ² Resultados menores do que 0 no desfecho de qualidade de vida favorecem ixequizumabe.

Tabela 10. Ranking para todos os desfechos – análise a nível de medicamento. Sbidian, 2017. (56)

	SUCRA PASI 90	Rank PASI 90	SUCRA EAS	Rank EAS	SUCRA PASI 75	Rank PASI 75	SUCRA EA	Rank EA	SUCRA PGA	Rank PGA	SUCRA QV	Rank QV
Acitretina	9,9	19	46,9	9	26	15	-	-	-	-	-	-
Adalimumabe	63,1	8	40,4	14	60,2	9	70,1	5	56,9	8	57,6	7
Alefacepte	25,3	15	62,6	5	12,6	18	-	-	13,1	18	15,9	13
Apremilast	39,7	13	54,7	7	33,2	14	14,3	16	27,9	14	28,6	10
Brodalumabe	84,3	3	39,8	15	82,1	3	46,4	9	84,0	5	52,3	8
Certolizumabe	75,7	5	70,9	3	71,6	6	78,0	4	90,1	1	-	-
Ciclosporina	21,3	17	78,2	2	33,2	13	36,8	12	24,0	16	-	-
Etanercepte	52,6	11	43,6	11	57,7	10	45,9	10	51,7	10	67,6	5
FAEs	21,9	16	57,7	6	11,1	19	17,8	15	15,4	17	-	-
Guselkumabe	77,0	4	42,6	12	71,6	7	78,2	3	67,5	7	84,3	2
Infliximabe	53,2	10	64,4	4	48,0	11	40,1	11	52,4	9	-	-
Itoizumabe	56,0	9	-	-	71,6	8	-	-	29,4	13	16,0	12
Ixequizumabe	94,3	1	33,7	17	91,8	1	18,1	14	85,9	3	99,2	1
Metotrexato	20,2	18	90,7	1	21,3	16	68,4	6	24,9	15	31,5	9

	SUCRA PASI 90	Rank PASI 90	SUCRA EAS	Rank EAS	SUCRA PASI 75	Rank PASI 75	SUCRA EA	Rank EA	SUCRA PGA	Rank PGA	SUCRA QV	Rank QV
Placebo	2,9	20	42,0	13	0,0	20	88,0	1	0,3	19	1,2	14
Ponesimod	37,3	14	18,1	19	21,3	17	14,0	17	48,7	11	28,1	11
Secuquinumabe	86,5	2	29,9	18	86,7	2	36,3	13	84,4	4	-	-
Tildrakizumabe	63,6	7	37,8	16	78,3	4	86,1	2	86,3	2	74,9	4
Tofacitinibe	42,5	12	44,0	10	46,2	12	47,3	8	36,6	12	65,1	6
Ustequinumabe	72,6	6	52,0	8	75,2	5	64,3	7	70,4	6	77,4	3

FAEs: ésteres de ácido fumárico; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; EAS: evento adverso sério; EAs: eventos adversos; PGA: *Physician's Global Assessment*; QV: qualidade de vida.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

Warren 2018 (57)

Warren *et al.*, 2018 (57), desenvolveram uma comparação indireta ajustada por pareamento, com o objetivo de avaliar a eficácia e qualidade de vida de pacientes com psoríase tratados com ixequizumabe *versus* secuquinumabe.

Taxas de resposta PASI 75, 90, 100 e DLQI (0/1) para ixequizumabe e secuquinumabe foram comparadas utilizando dados de estudos com braço ativo (etanercepte e ustequinumabe) e estudos controlados por placebo. As comparações foram feitas utilizando o método de Bucher e duas versões modificadas do método Signorovitch (SG total e SG separado). Os resultados baseados em comparadores ativos foram combinados utilizando uma metanálise de variância invertida.

Para a análise foram incluídos os estudos UNCOVER-1, 2 e 3 (62,64) e IXORA-S (59) referentes ao ixequizumabe e os estudos ERASURE (65), FIXTURE (65), FEATURE (66), JUNCTURE (67) e CLEAR (68) para secuquinumabe.

Na metanálise de estudos com comparadores ativos, as taxas de resposta PASI 90 foram 12,7% (IC 95%: 5,5 a 19,8; $p=0,0005$), 10% (IC 95%: 2,1 a 18; $p=0,01$) e 11,2% (IC 95%: 3,2 a 19,1; $p=0,006$) maiores para ixequizumabe quando comparado ao secuquinumabe utilizando os métodos de Bucher, SG total e SG separado, respectivamente. Para PASI 100, as taxas de resposta foram 11,7% (IC 95%: 5,9 a 17,5; $p<0,001$), 12,7% (IC 95%: 6,0 a 19,4; $p<0,001$) e 13,1% (IC 95%: 6,3 a 19,9; $p<0,001$) maiores para ixequizumabe *versus* secuquinumabe utilizando os mesmos métodos da análise anterior, respectivamente. Os resultados de PASI 75 foram comparáveis quando métodos SG foram utilizados, enquanto os resultados favoreceram ixequizumabe quando o método BU foi utilizado. Para DLQI 0/1, foram observados resultados similares entre os dois medicamentos.

A avaliação pelo OR indicou que para PASI 75 os resultados observados favoreceram ixequizumabe na comparação *versus* secuquinumabe ($p<0,05$ para todos os métodos). Para PASI 90, novamente os ORs observados favoreceram ixequizumabe, porém resultados significativos foram observados apenas utilizando os métodos BU e SG separado. Para PASI 100 e DLQI 0/1 não foram observadas diferenças significativas entre os agentes avaliados.

O estudo conclui que ixequizumabe demonstrou resultados entre 10 a 13,1% mais elevados aos de secuquimumabe, ao se avaliar índices mais altos de regressão das lesões (PASI 90 e 100) nas primeiras 12 semanas de tratamento.

Carvalho 2017 (58)

Uma revisão sistemática com metanálise foi conduzida por Carvalho *et al.*, 2017 (58), e teve como objetivo avaliar a eficácia de medicamentos imunobiológicos, incluindo ixequizumabe, em pacientes com psoríase em placas moderada a grave.

Ao todo essa revisão incluiu 40 estudos, dentre eles UNCOVER 1, UNCOVER 2 e UNCOVER 3 (62,64).

Considerando o PASI 75 como desfecho primário, o ixequizumabe (160 mg e 80 mg a cada 2 semanas [IXEQ2W]) demonstrou ser o medicamento que alcançou a maior diferença de risco (RD) (RD: 0,84, IC 95%: 0,81 a 0,88) (Figura 5), quando comparado ao placebo. Para ustequimumabe 45 mg, ustequimumabe 90 mg e secuquimumabe os resultados observados foram de 0,64 (IC 95%: 0,60 a 0,69), 0,67 (IC 95%: 0,60 a 0,74) e 0,76 (IC 95%: 0,71 a 0,81), respectivamente.

O número necessário para tratar (NNT) de ixequizumabe, considerando o PASI 75 como desfecho (avaliação em 12 semanas), foi estimado em 1,19. Para ustequimumabe 45 mg e 90 mg o NNT foi de 1,56 e 1,49, respectivamente, e para secuquimumabe de 1,31.

Figura 5. Metanálise (modelo de efeito aleatório) para PASI 75. Adaptado de Carvalho, 2017. (58)

IC: intervalo de confiança; M-H: Mantel-Haenszel; df: graus de liberdade.

Ao considerar o PASI 90, observou-se que o ixequizumabe foi o segundo imunobiológico que alcançou maior chance de melhora (RD: 0,69, IC 95%: 0,65 a 0,72) (Figura 6), atrás de

brodalumabe (medicamento não disponível no Brasil). Para ustequinumabe 45 mg, ustequinumabe 90 mg e secuquinumabe os resultados observados foram de 0,45 (IC 95%: 0,35 a 0,55), 0,42 (IC 95%: 0,30 a 0,54) e 0,53 (IC 95%: 0,46 a 0,60), respectivamente. O NNT para o ixequizumabe foi novamente menor neste desfecho (1,44), enquanto o de ustequinumabe 45 mg, 90 mg e secuquinumabe foram 2,22, 2,38 e 1,88, respectivamente.

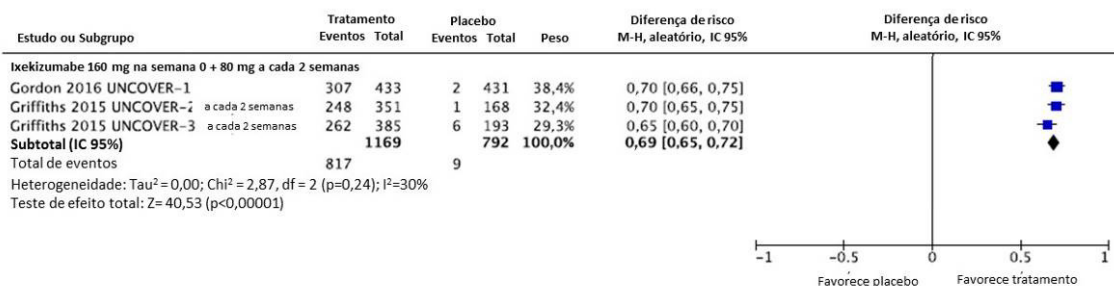


Figura 6. Meta-análise (modelo de efeito aleatório) para PASI 90. Adaptado de Carvalho, 2017. (58)

IC: intervalo de confiança; M-H: Mantel-Haenszel; df: graus de liberdade.

Para os resultados de PASI 100, assim como PASI 90, ixequizumabe foi o segundo imunobiológico (o primeiro entre as alternativas atualmente disponíveis no Brasil) com maior RD (0,37; IC 95%: 0,35 a 0,40) (Figura 7). Ustequinumabe 45 mg e 90 mg apresentou RD de 0,16 (IC 95%: 0,10 a 0,21; NNT: 6,25) e 0,15 (IC 95%: 0,07 a 0,22; NNT: 6,66), respectivamente, enquanto secuquinumabe apresentou RD de 0,28 (0,22 a 0,34; NNT: 3,57).

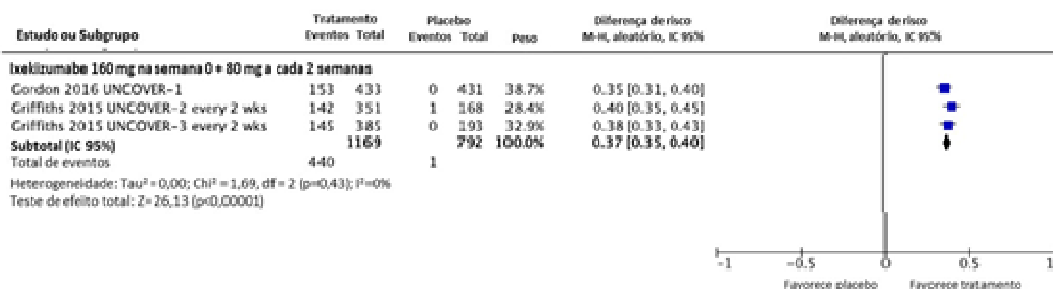


Figura 7. Meta-análise (modelo de efeito aleatório) para PASI 100. Adaptado de Carvalho, 2017. (58)

IC: intervalo de confiança; M-H: Mantel–Haenszel; df: graus de liberdade.

Com base nos resultados apresentados, observou-se que ixequizumabe apresentou a maior RD (*versus* placebo) quando comparado às demais alternativas terapêuticas incluídas na análise (incluindo ustequinumabe e secuquinumabe) em relação ao PASI 75 (desfecho primário). Para PASI 90 e PASI 100, ixequizumabe novamente apresentou melhores resultados na comparação com secuquinumabe e ustequinumabe, além de ser a melhor alternativa dentre aquelas atualmente disponíveis no Brasil. Como o estudo não foi desenhado para a fazer comparações indiretas entre os tratamentos, a ausência de sobreposição dos ICs permitiu concluir que ixequizumabe apresentou resultados superiores aos observados para ustequinumabe 45 mg e 90 mg e secuquinumabe.

IXORA-S

Reich 2017 (59)

Reich *et al.*, 2017 (59), desenvolveram o estudo IXORA-S, um estudo fase IIIb, controlado, duplo-cego, incluindo ixequizumabe e ustequinumabe com o objetivo primário de comparar a resposta PASI 90 em 12 semanas. Adicionalmente, também foram apresentados os resultados de eficácia e segurança até a semana 24.

O objetivo primário do estudo foi demonstrar, primeiramente, a não-inferioridade de ixequizumabe em relação ao ustequinumabe (margem de inferioridade: -12,6%). Em segundo lugar, buscou-se demonstrar que ixequizumabe é superior ao ustequinumabe, de acordo com a proporção de pacientes que alcançaram resposta PASI 90 na semana 12.

Oito desfechos chave secundários na semana 12 foram definidos: proporção de pacientes com resposta PASI 75, PASI 100, sPGA (0), sPGA (0,1), DLQI (0,1), melhora de ≥ 4 pontos no NRS para prurido em pacientes com NRS de prurido ≥ 4 no *baseline*, variações no NRS para prurido em relação ao *baseline* e EVA para dor na pele.

Foram incluídos pacientes ≥ 18 anos, com diagnóstico de psoríase em placas crônica por \geq seis meses, escore PASI ≥ 10 , e que tenham apresentado falha, contraindicação, intolerância a pelo menos uma terapia sistêmica (incluindo ciclosporina, metotrexato ou fototerapia).

Os pacientes foram randomizados para receber ixequizumabe (dose inicial de 160 mg, seguido por 80 mg a cada duas semanas por 12 semanas e então 80 mg a cada quatro semanas; n=136) ou ustequinumabe (45mg/90mg com base no peso do paciente; n=166). Um paciente do grupo ixequizumabe descontinuou antes da administração do tratamento. Até a semana 12, dois pacientes do grupo ustequinumabe e três do grupo ixequizumabe descontinuaram, enquanto entre as semanas 12 e 24 esse mesmo resultado foi observado para seis e um paciente, respectivamente. Na semana 24, 95,2% dos pacientes tratados com ustequinumabe e 96,3% dos tratados com ixequizumabe permaneceram no estudo.

Na semana 12, ixequizumabe (n=99, 72,8%) mostrou-se significativamente superior a ustequinumabe (n=70, 42,2%) para a resposta PASI 90 (diferença de resposta: 32,1%; IC 97,5%: 19,8% a 44,5%; $p < 0,001$). As taxas de resposta para PASI 75, PASI 100 e sPGA (0,1) foram significativamente maiores para ixequizumabe *versus* ustequinumabe (p ajustado $< 0,05$) (Tabela 11).

Adicionalmente, na semana 12, ixequizumabe apresentou superioridade *versus* ustequinumabe em cinco de oito desfechos chave secundários (Tabela 11), com significativamente mais pacientes tratados com ixequizumabe alcançando PASI 75, PASI 100, sPGA 0, sPGA (0,1) e DLQI *versus* ustequinumabe. Após o ajuste por multiplicidade, a superioridade foi confirmada para três dos oito desfechos secundários (Tabela 11).

Ixequizumabe apresentou rápido início de ação, com significativamente mais pacientes alcançando PASI 75 logo na semana 2 (ustequinumabe: 1,8%, ixequizumabe: 16,2%; $p < 0,001$) e PASI 100 (ustequinumabe: 0, ixequizumabe: 6,6%; $p < 0,001$) logo na semana 4.

Uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com ixequizumabe também reportaram DLQI (0,1), indicando ausência de impacto da psoríase na QVRS (ustequinumabe: 9,6%, ixequizumabe: 28,7%; $p < 0,001$).

Entre as semanas 12 e 24, pacientes tratados com ixequizumabe continuaram a apresentar taxas significativamente maiores de resposta do que aqueles tratados com ustequinumabe: PASI 75 (91,2% *versus* 81,9%, respectivamente; $p = 0,015$); PASI 90 (83,1% *versus* 59,0%, respectivamente; $p < 0,001$); PASI 100 (49,3% *versus* 23,5%, respectivamente; $p = 0,001$) (Tabela

11). Ixequizumabe também apresentou sPGA e DLQI superiores aos de na ustequinumabe (Tabela 11).

Com relação ao perfil de segurança, não foram reportados óbitos e os tratamentos não diferiram em relação à incidência de EAs. Para EAS, esses foram observados em 3% dos pacientes do grupo ustequinumabe e 2,2% do grupo ixequizumabe ($p=0,735$). EAs que levaram a descontinuação do tratamento foram reportados em 0,6% dos pacientes tratados com ustequinumabe e 1,5% dos pacientes tratados com ixequizumabe ($p=0,589$). Adicionalmente, não foram observadas diferenças significativas nos EAs emergentes ao tratamento entre os grupos (ustequinumabe: 75,3%; ixequizumabe: 69,6%; $p=0,299$).

O estudo concluiu que ixequizumabe demonstrou eficácia superior e início de ação mais rápido do que ustequinumabe na semana 12, sendo o resultado mantido até a semana 24. O perfil de segurança observado foi semelhante ao previamente reportado para ambos os tratamentos.

Tabela 11. Respostas clínicas em 12 e 24 semanas. Reich, 2017. (59)

	Semana 12				Semana 24		
	Ustequinumabe (n=166)	Ixequizumabe (n=136)	Valor de p ³	Valor de p ajustado ⁴	Ustequinumabe (n=166)	Ixequizumabe (n=136)	Valor de p ³
PASI 100 n (%)	24 (14,5)	49 (36,0)	0,009	0,044	39 (23,5)	67 (49,3)	0,001
PASI 90 n (%)	70 (42,2)	99 (72,8)	<0,001	-	98 (59,0)	113 (83,1)	<0,001
PASI 75 n (%)	114 (68,7)	120 (88,2)	<0,001	0,002	136 (81,9)	124 (91,2)	0,015
sPGA 0 n (%)	30 (18,1)	57 (41,9)	0,021	0,085	40 (24,1)	73 (53,7)	<0,001
sPGA 0 ou 1 n (%)¹	95 (57,2)	112 (83,6)	<0,001	<0,001	115 (69,3)	116 (86,6)	<0,001
DLQI (0,1) n (%)	74 (44,6)	83 (61,0)	0,012	0,053	99 (53,0)	90 (66,2)	0,030
NRS prurido							
Melhora de pelo menos 4 pontos em relação ao <i>baseline</i>, n (%)²	101 (74,3)	84 (76,4)	0,704	0,704	98 (72,1)	94 (85,5)	0,018
Varição em relação ao <i>baseline</i>, média ± DP	-4,2 ± 3,0	-4,8 ± 3,0	0,085	0,170	-4,6 ± 2,8	-5,0 ± 2,9	0,214
Varição em relação ao <i>baseline</i> EVA para dor na pele, média ± DP	- 29,1 ±	-35,4 ± 32,1	0,072	0,144	-31,4 ± 29,9	-36,4 ± 32,7	0,340

Os valores para resposta e variação foram computados via *nonresponder imputation* (NRI) e *modified baseline observation carried forward*, respectivamente. DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; NRS: *numerical rating scale*; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; sPGA: *static Physician's Global Assessment*; EVA: escala visual analógica; 1: entre pacientes com escore no *baseline* ≥ 3, e melhora ≥ 2 pontos em relação ao *baseline*. 2: entre pacientes com escore no *baseline* ≥ 4. 3: para dados categóricos (PASI, sPGA, DLQI e melhora do prurido) com melhora no risco relativo da regressão logística (intervalo de confiança 95%) em termos de peso, tratamento e região geográfica; valor de p para dados contínuos (variação em relação ao *baseline*) com base na média dos mínimos quadrados usando um modelo ANCOVA (intervalo de confiança 95%), em termos de peso, tratamento e região geográfica. 4: valor de p ajustado usando Hommel.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

Paul 2019 (60)

Paul *et al.*, 2019 (60), apresentaram os resultados de 52 semanas de avaliação da segurança e eficácia de ixequizumabe em comparação a ustequinumabe.

De acordo com os resultados, na semana 52, 91% dos pacientes completaram o estudo (151 em uso de ustequinumabe [91%] e 124 de ixequizumabe [91,2%]). As principais razões para descontinuação durante o período de manutenção foram: decisão do paciente (2,6%), ausência de eficácia (1,3%) e perda de seguimento (1,3%).

A avaliação da eficácia indicou que a superioridade de ixequizumabe observada em 12 e 24 semanas persistiu em todos os períodos do tempo ao longo das 52 semanas (Tabela 12). Entre os pacientes tratados com ustequinumabe, 59% (n=98) e 35,5% (n=59) apresentaram resposta PASI 90 e 100, na semana 52 respectivamente, enquanto 76,5% (n=104) dos pacientes tratados com ixequizumabe mantiveram PASI 90 e 52,2% (n=71) PASI 100. Para PASI 75, observou-se resposta em 88,2% dos pacientes do grupo ixequizumabe *versus* 75,9% no grupo ustequinumabe.

Tabela 12. Probabilidade de resposta clínica na semana 52. Paul, 2019. (60)

Probabilidade de resposta	Ustequinumabe	Ixequizumabe	Estimativa ¹	IC 95%	Valor de p
PASI 75	0,763	0,892	1,169	1,048 a 1,290	0,006
PASI 90	0,592	0,774	1,308	1,102 a 1,513	0,003
PASI 100	0,352	0,527	1,499	1,100 a 1,897	0,014
sPGA (0,1) ²	0,658	0,836	1,271	1,100 a 1,442	0,002
sPGA (0)	0,358	0,535	1,494	1,102 a 1,885	0,013

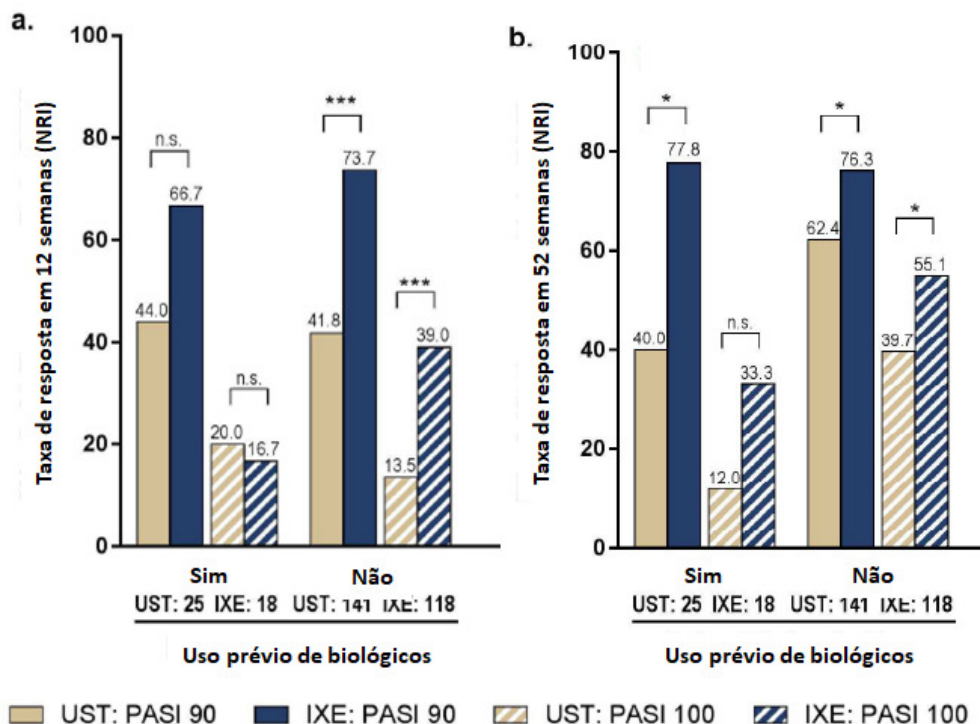
PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; sPGA: *static Physician's Global Assessment*; 1: risco relativo; 2: entre pacientes com melhora no escore ≥ 3 e ≥ 2 pontos em relação ao *baseline*.

As taxas de resposta sPGA (0,1) e sPGA (0) de ustequinumabe foram de 65,1% e 36,1%, na semana 52 respectivamente e de ixequizumabe foram de 82,1% e 52,9%, respectivamente.

Na semana 52, observou-se ainda que 62,7% (n=104) dos pacientes tratados com ustequinumabe apresentaram escore PASI ≤ 2 , em comparação com 79,4% (n=108) dos pacientes tratados com ixequizumabe.

Em uma análise *post-hoc*, o cálculo do NNT indicou que, até a semana 52, o tratamento com ixequizumabe *versus* ustequinumabe foi associado com um paciente adicional alcançando PASI 90 e PASI 100 para cada seis tratados (IC 95% - PASI 90: 2 a 5; PASI 100: 3 a 8). Para PASI 75, o NNT foi de oito pacientes (IC 95%: 4 a 9).

A análise de subgrupo indicou que pacientes previamente tratados com biológicos (ustequinumabe: 25 e ixequizumabe: 18) apresentaram taxas de resposta PASI 90 significativamente melhores na semana 52 quando tratados com ixequizumabe *versus* ustequinumabe (Figura 8).



UST: ustequinumabe; IXE: ixequizumabe; NRI: *non-responder imputation*; * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$; NS: não significativo.

Figura 8. Avaliação por subgrupo de tratamento (PASI 90: barras preenchidas; PASI 100: barras listradas). a: taxa de resposta em 12 semanas; b: taxa de resposta em 52 semanas. Paul, 2019. (60)

Com relação à segurança, até a semana 52 não foram reportados óbitos. Também não foram observadas diferenças nas taxas de EAs emergentes com o tratamento entre os dois grupos (ustequinumabe: 139 [83,7%] e ixequizumabe: 117 [86,7%]). Os EAs emergentes ao tratamento mais comuns foram nasofaringite (ustequinumabe: 38% e ixequizumabe: 33,3%), cefaleia (12,7% e 11,1%) e artralgia (8,4% e 8,1%). EASs não apresentaram diferenças entre os dois grupos de tratamento (3,6% e 6,7%), assim como as descontinuações devido a EAs (1,2% e 2,2%).

Infecções foram reportadas em 64,5% dos pacientes tratados com ustequinumabe *versus* 61,5% com ixequizumabe, sendo a maioria (98%) de gravidade leve ou moderada e nenhum caso de descontinuação.

As reações no local da injeção foram significativamente mais frequentes em pacientes tratados com ixequizumabe (16,3%) *versus* ustequinumabe (1,2%; $p < 0,001$). Destaca-se que metade das reações foram solucionadas em um dia ou menos, e as que duraram mais de um dia foram predominantemente associadas com vermelhidão e inchaço do local da injeção, sem comprometer a resposta ao tratamento.

Dois eventos cérebro-cardiovasculares ocorreram, sendo um infarto do miocárdio (ustequinumabe) e uma angina instável (ixequizumabe). Não foram observadas malignidades, nem neutropenia de grau 4, ao longo das 52 semanas.

O estudo concluiu que ixequizumabe apresentou superioridade estatisticamente significativa nos desfechos de eficácia principais na comparação com ustequinumabe ao longo de 52 semanas de tratamento, em pacientes com psoríase moderada a grave.

Blauvelt 2019 (61)

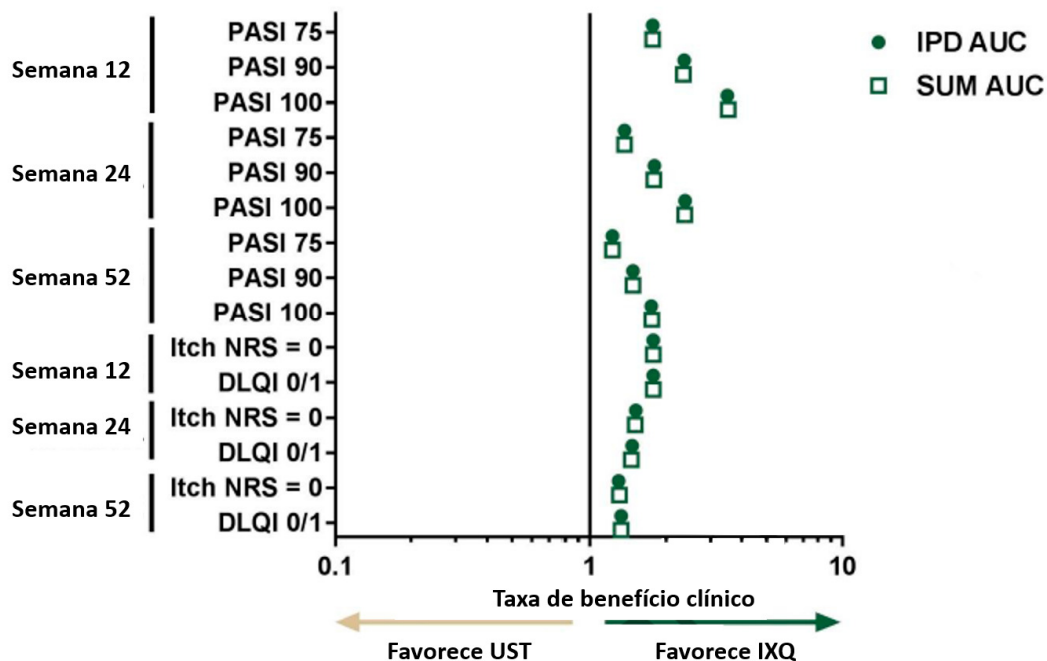
Blauvelt *et al.*, 2019 (61), reportaram os benefícios cumulativos clínicos e reportados pelos pacientes ao longo de 52 semanas de tratamento com ixequizumabe comparado ao ustequinumabe.

De acordo com os resultados, ixequizumabe demonstrou benefícios cumulativos consistentemente e significativamente melhores nas respostas PASI e desfechos reportados pelos pacientes, independente dos diferentes métodos de cálculo de área sob a curva (AUC) ou métodos estatísticos utilizados.

Com base na ANCOVA e no escore de propensão por método de reamostragem, a AUC na semana 52 para PASI 75 foi significativamente melhor para ixequizumabe comparado com ustequinumabe ($p < 0,001$), com uma AUC normalizada de 83,1% versus 67,6% para ixequizumabe versus ustequinumabe, respectivamente. O mesmo foi observado para PASI 90 (68,9% versus 46,5%) e PASI 100 (41,1% versus 23,4%). Resultados consistentes foram observados nas semanas 12 e 24.

Benefícios cumulativos significativamente melhores também foram observados para o NRS para prurido e DLQI para ixequizumabe versus ustequinumabe. A AUC normalizada na semana 52 foi de 40,4% versus 30,9% para NRS para prurido ($p < 0,05$), respectivamente, e 62,2% versus 46,6% para DLQI ($p \leq 0,001$), respectivamente.

As taxas de benefício cumulativo para ixequizumabe versus ustequinumabe para PASI, NRS prurido e DLQI estão resumidas na Figura 9. Ixequizumabe apresentou uma taxa de benefício consistentemente maior independente do desfecho ou do período de tempo ao longo das 52 semanas.



AUC: área sob a curva; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; NRS: *numeric rating scale*; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; SUM AUC: área sob a curva baseada no resumos dos dados; IPD AUC: área sob a curva dos dados individuais de cada paciente.

Figura 9. Taxa de benefício cumulativo nas semanas 12, 24 e 52 para PASI, NRS prurido e DLQI utilizando as taxas de IPD AUC e SUM AUC. Blauvelt, 2019. (61)

Os autores concluem que ixequizumabe apresentou benefício cumulativo consistentemente melhor na comparação com ustequinumabe.

5.5.3 Análise da qualidade da evidência

Conforme descrito no item 5.4, as fichas de avaliação crítica dos estudos incluídos são apresentadas no Anexo 4. A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na Tabela 13.

Tabela 13. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
PASI 75	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
PASI 90	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
PASI 100	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
sPGA	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
NRS	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Qualidade de vida	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Perfil de segurança	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; sPGA: *static Physician's Global Assessement*.

5.5.4 Resumo das principais características, relevância e limitações dos principais estudos incluídos.

Tabela 14. Principais estudos incluídos para análise (revisões sistemáticas e metanálise).

Autor, data	Sbidian <i>et al.</i> , 2017 (56)	Carvalho <i>et al.</i> , 2017 (58)	Warren <i>et al.</i> , 2018 (57)
Desenho	Revisão sistemática com metanálise em rede.	Revisão sistemática com metanálise.	Comparação indireta ajustada por pareamento.
População	Pacientes adultos (>18 anos) com psoríase em placas moderada a grave ou artrite psoriásica.	Pacientes com psoríase em placas moderada a grave.	Pacientes com psoríase em placas moderada a grave.
Intervenção e comparadores	Ixequizumabe vs. placebo, agentes sistêmicos não-biológicos e biológicos.	Ixequizumabe vs. placebo.	Ixequizumabe vs. secuquinumabe.
Desfechos	<p>Primários: proporção de pacientes com pelo menos PASI 90 e proporção de pacientes com EAS.</p> <p>Secundários: proporção de pacientes com PASI 75 na fase de indução, proporção de pacientes com PGA de 0 ou 1, qualidade de vida medida pelo DLQI, PDI ou PSI, proporção de pacientes com EAs e proporção de participantes com pelo menos uma recaída na fase de manutenção (entre a semana 52 e 104).</p>	<p>Primário: PASI 75.</p> <p>Secundários: PASI 90 e PASI 100.</p>	<p>PASI 75, PASI 90, PASI 100 e DLQI.</p>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> Foram incluídos 109 estudos, sendo dois para ixequizumabe vs. placebo e dois para ixequizumabe vs. etanercepte. <p>PASI 90 (RR [IC 95%]):</p> <p>Ixequizumabe vs. ustequinumabe: 1,63 (1,25 a 2,12) Ixequizumabe vs. secuquinumabe: 1,22 (0,92 a 1,62) Ixequizumabe vs. placebo: 32,45 (23,61 a 44,60)</p> <p>EAS (RR [IC 95%]):</p> <p>Ixequizumabe vs. ustequinumabe: 1,26 (0,65 a 2,45) Ixequizumabe vs. secuquinumabe: 0,95 (0,46 a 1,94) Ixequizumabe vs. placebo: 1,12 (0,66 a 1,90).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Foram incluídos 40 estudos, sendo três com ixequizumabe. <p>PASI 75 (RD [IC 95%]):</p> <p>Ixequizumabe vs. placebo: 0,84 (0,81 a 0,88); NNT: 1,19.</p> <p>Ustequinumabe 45 mg vs. placebo: 0,64 (IC 95%: 0,60 a 0,69); NNT: 1,56</p> <p>Ustequinumabe 90 mg vs. placebo: 0,67 (IC 95%: 0,60 a 0,74); NNT: 1,49</p> <p>Secuquinumabe vs. placebo: 0,76 (IC 95%: 0,71 a 0,81);</p>	<p>Diferença de risco:</p> <p>- As taxas de resposta PASI 90 foram 12,7% (IC 95%: 5,5 a 19,8; p=0,0005), 10% (IC 95%: 2,1 a 18; p=0,01) e 11,2% (IC 95%: 3,2 a 19,1; p=0,006) maior para ixequizumabe quando comparado ao secuquinumabe utilizando os métodos de Bucher, SG total e SG separado, respectivamente.</p> <p>- As taxas de resposta PASI 100 foram 11,7% (IC 95%: 5,9 a 17,5; p<0,001), 12,7% (IC 95%: 6,0 a 19,4; p<0,001) e 13,1% (IC 95%: 6,3 a 19,9; p<0,001) maior para ixequizumabe <i>versus</i> secuquinumabe utilizando os mesmos métodos da análise anterior, respectivamente.</p> <p>- As respostas para PASI 75 foram comparáveis</p>

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

<p>PASI 75 na fase de indução (RR [IC 95%]): Ixequizumabe vs. ustequinumabe: 1,33 (1,01 a 1,76) Ixequizumabe vs. secuquinumabe: 1,12 (0,82 a 1,51) Ixequizumabe vs. placebo: 15,81 (12,35 a 20,23).</p> <p>EAs: Ixequizumabe vs. ustequinumabe: 1,13 (1,03 a 1,24) Ixequizumabe vs. secuquinumabe: 1,06 (0,96 a 1,18) Ixequizumabe vs. placebo: 1,21 (1,12 a 1,32).</p> <p>PGA 0 ou 1: Ixequizumabe vs. ustequinumabe: 1,40 (0,97 a 2,02) Ixequizumabe vs. secuquinumabe: 1,04 (0,69 a 1,58) Ixequizumabe vs. placebo: 16,11 (11,72 a 22,17);</p> <p>Qualidade de vida Ixequizumabe vs. ustequinumabe: -0,47 (-0,80 a -0,14) Ixequizumabe vs. placebo: -1,68 (-1,93 a -1,43).</p>	<p>NNT: 1,31</p> <p>PASI 90 (RD [IC 95%]): Ixequizumabe vs. placebo: 0,69 (0,65 a 0,72); NNT: 1,44. Ustequinumabe 45 mg vs. placebo: 0,45 (IC 95%: 0,35 a 0,55); NNT: 2,22 Ustequinumabe 90 mg vs. placebo: 0,42 (IC 95%: 0,30 a 0,54); NNT: 2,38 Secuquinumabe vs. placebo: 0,53 (IC 95%: 0,46 a 0,60); NNT: 1,88</p> <p>PASI 100 (RD [IC 95%]): Ixequizumabe vs. placebo: 0,37 (IC 95%: 0,35 a 0,40); NNT: 2,70. Ustequinumabe 45 mg vs. placebo: 0,16 (IC 95%: 0,10 a 0,21); NNT: 6,25 Ustequinumabe 90 mg vs. placebo: 0,15 (IC 95%: 0,07 a 0,22); NNT: 6,66 Secuquinumabe vs. placebo: 0,28 (0,22 a 0,34) NNT: 3,57</p>	<p>quando métodos SG foram utilizados, enquanto os resultados favoreceram ixequizumabe quando o método BU foi utilizado.</p> <p>- Para DLQI foram observados resultados similares entre os agentes avaliados.</p> <p>Avaliação pelo OR:</p> <p>- Para PASI 75 os resultados observados favoreceram ixequizumabe na comparação <i>versus</i> secuquinumabe (p<0,05 para todos os métodos).</p> <p>-Para PASI 90, novamente os ORs observados favoreceram ixequizumabe, porém resultados significativos foram observados apenas utilizando os métodos BU e SG separado.</p> <p>- Para PASI 100 e DLQI 0/1 não foram observadas diferenças significativas entre os agentes avaliados.</p>
--	--	--

<p>Limitações</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Variação no cegamento de investigadores e participantes; <ul style="list-style-type: none"> • O relato de desfechos sem dados foi inadequado na maioria dos estudos; • Alguns estudos parecem ter selecionados quais desfechos seriam descritos; • Dados de qualidade de vida limitados para parte dos comparadores. 	<ul style="list-style-type: none"> • A metodologia de uma metanálise tradicional não permite que os medicamentos sejam ranqueados. • A maioria dos estudos avaliou os desfechos em 12 semanas, fazendo com que extrapolações para períodos maiores não sejam apropriadas. 	<p>Diferença nas populações, desenhos e forma de condução dos estudos e possível influência de fatores de confundimento não mensuráveis.</p>
--------------------------	--	---	--

<p>Nível de evidência/Grau de recomendação</p>	<p>1A/A</p>	<p>1A/A</p>	<p>1A/A</p>
---	-------------	-------------	-------------

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; sPGA: *static Physician's Global Assessment*; DLQI: *dermatology life quality index*; EA: evento adverso; EVA: escala analógica visual; IC: intervalo de confiança; EAS: evento adverso sério; NNT: número necessário para tratar; SG: método Signorovitch; OR: *odds ratio*.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

Tabela 15. Principais estudos incluídos para análise (IXORA-S).

Autor, data	IXORA-S (59–61)																								
Países onde estudo foi realizado	Áustria, Bélgica, Canadá, França, Alemanha, Hungria, Itália, Holanda, Polônia, Espanha, Suécia, Suíça e Reino Unido.																								
Desenho	Fase IIIb, multicêntrico, controlado e duplo-cego.																								
População	Pacientes ≥ 18 anos, com diagnóstico de psoríase em placas crônica por ≥ seis meses, escore PASI ≥ 10, e que tenham apresentado falha, contraindicação, intolerância a pelo menos uma terapia sistêmica (incluindo ciclosporina, metotrexato ou fototerapia).																								
	Ixequizumabe e ustequinumabe																								
Desfechos	<p>Desfechos primários:</p> <p>PASI 90.</p> <p>Desfechos secundários:</p> <p>Proporção de pacientes com resposta PASI 75, PASI 100, sPGA (0), sPGA (0,1), DLQI (0,1), melhora de ≥ 4 pontos no NRS para prurido em pacientes com NRS de prurido ≥ 4 no <i>baseline</i>, variações no NRS para prurido em relação ao <i>baseline</i> e EVA para dor na pele.</p>																								
Resultados	<p><u>PASI 75:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Semana 12</th> <th>Semana 24</th> <th>Semana 52</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ustequinumabe</td> <td>68,7%</td> <td>81,9%</td> <td>75,9%</td> </tr> <tr> <td>Ixequizumabe</td> <td>88,2%</td> <td>91,2%</td> <td>88,2%</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>PASI 90:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Semana 12</th> <th>Semana 24</th> <th>Semana 52</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ustequinumabe</td> <td>42,2%</td> <td>59%</td> <td>59%</td> </tr> <tr> <td>Ixequizumabe</td> <td>72,8%</td> <td>83,1%</td> <td>76,5%</td> </tr> </tbody> </table>		Semana 12	Semana 24	Semana 52	Ustequinumabe	68,7%	81,9%	75,9%	Ixequizumabe	88,2%	91,2%	88,2%		Semana 12	Semana 24	Semana 52	Ustequinumabe	42,2%	59%	59%	Ixequizumabe	72,8%	83,1%	76,5%
	Semana 12	Semana 24	Semana 52																						
Ustequinumabe	68,7%	81,9%	75,9%																						
Ixequizumabe	88,2%	91,2%	88,2%																						
	Semana 12	Semana 24	Semana 52																						
Ustequinumabe	42,2%	59%	59%																						
Ixequizumabe	72,8%	83,1%	76,5%																						

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

PASI 100:

	Semana 12	Semana 24	Semana 52
Ustequinumabe	14,5%	23,5%	35,5%
Ixequizumabe	36%	49,3%	52,2%

Qualidade de vida (DLQI):

- Uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com ixequizumabe também reportaram DLQI (0,1), indicando ausência de impacto da psoríase na QVRS (ustequinumabe: 9,6%, ixequizumabe: 28,7%; $p < 0,001$).
- Resultados significativos para ixequizumabe na comparação *versus* ustequinumabe também foram observados para DLQI entre as semanas 12 e 24.

Segurança:

- Após 24 semanas: não foram reportados óbitos e os tratamentos não diferiram em relação à incidência de EAs. EAs foram observados em 3% dos pacientes do grupo ustequinumabe e 2,2% do grupo ixequizumabe ($p=0,735$). EAs que levaram a descontinuação do tratamento foram reportados em 0,6% dos pacientes tratados com ustequinumabe e 1,5% dos pacientes tratados com ixequizumabe ($p=0,589$). Não foram observadas diferenças significativas nos EAs emergentes ao tratamento entre os grupos (ustequinumabe: 75,3%; ixequizumabe: 69,6%; $p=0,299$).
- 52 semanas: não foram reportados óbitos. Também não foram observadas diferenças nas taxas de EAs emergentes ao tratamento entre os dois grupos (ustequinumabe: 83,7% e ixequizumabe: 86,7%). EAs não apresentaram diferenças entre os dois grupos de tratamento (3,6% e 6,7%), assim como as descontinuações devido a EAs (1,2% e 2,2%).

Análise *post hoc*:

- Ixequizumabe apresentou benefício clínico cumulativo consistentemente e significativamente maior *versus* ustequinumabe nas respostas PASI 75/90/100, DLQI e NRS prurido ao longo de 52 semanas de tratamento, independente dos diferentes métodos de cálculo de AUC ou dos métodos estatísticos utilizados.

Limitações

Ausência de um grupo placebo, porém os dois agentes já foram avaliados *versus* placebo em estudos anteriores, mostrando superioridade.

O estudo não foi desenhado para captar desfechos raros de segurança.

Nível de evidência/Grau de recomendação

1B/A

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; sPGA: *static Physician's Global Assessment*; DLQI: *dermatology life quality index*; EAs: evento adverso sério.

CONFIDENCIAL

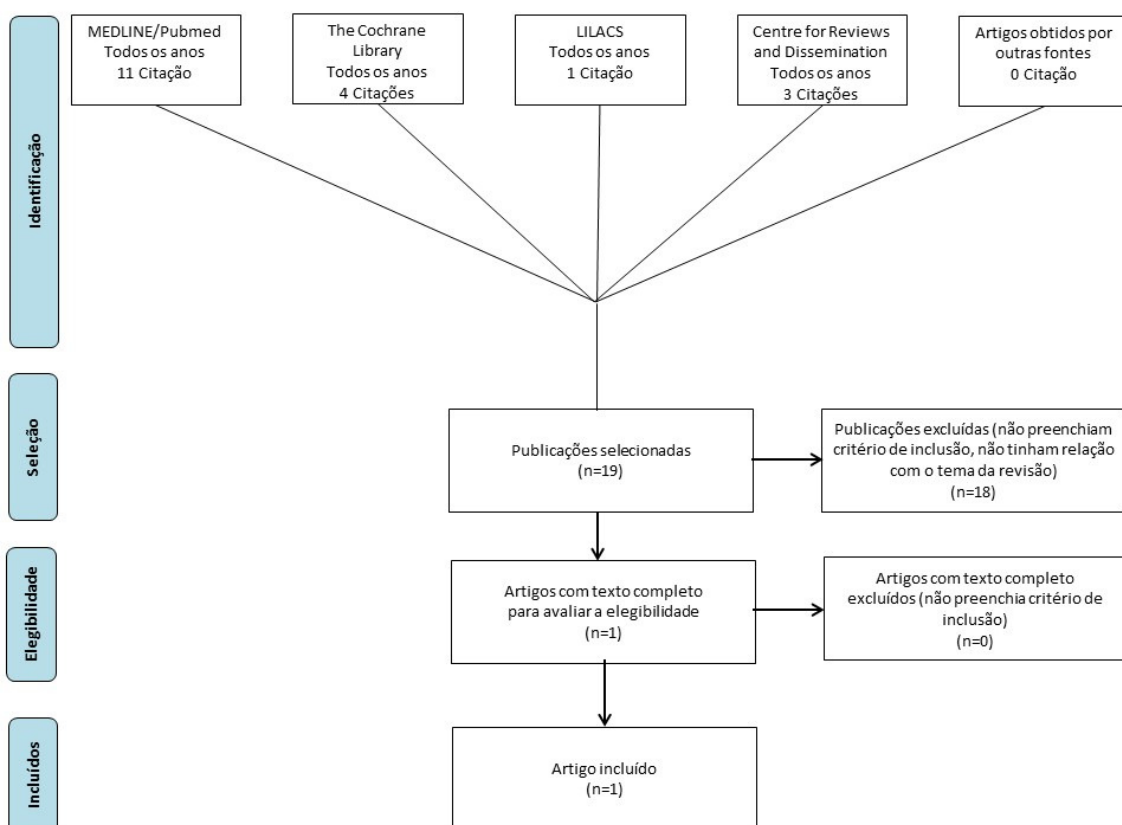
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

5.6 Resultados da busca realizada (econômico)

5.6.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 19 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 1 estudo para leitura na íntegra, que foi selecionado e incluído nesta revisão (Figura 10; Tabela 16).

O estudo selecionado encontra-se descrito ao longo do texto.



LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Figura 10. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.

Tabela 16. Publicação incluída na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autores	Publicação	Ano	Referência
Fioratti <i>et al.</i>	<i>J Bras Econ Saúde</i>	2018	(69)

5.6.2 Descrição dos estudos selecionados

Fioratti 2018 (69)

Fioratti *et al.*, 2018 (69), fizeram uma análise de custo por resposta dos medicamentos biológicos aprovados no Brasil para o tratamento da psoríase em placas sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar.

Foram avaliados adalimumabe, guselcumabe, etanercepte, infliximabe, ixequizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe em um horizonte de tempo de 52 semanas. Como desfecho clínico considerou-se a resposta PASI 90, e a razão de risco utilizada foi retirada de uma meta-análise em rede de comparação indireta com guselcumabe. Para custos, considerou-se apenas a aquisição dos medicamentos (PF 18%, posologia indicada em bula [70 kg de peso corpóreo]).

O caso base considerou o custo de tratamento até a semana 52 do ano de indução e a análise de cenário alternativo considerou o custo do ano de manutenção.

Também foi realizada uma análise de efetividade do tratamento em um cenário de orçamento fixo (R\$ 1milhão), estimando aqueles que teriam sucesso com cada um dos tratamentos.

Um análise de sensibilidade foi realizada variando os riscos relativos provenientes da literatura.

Os resultados para taxa de resposta (PASI 90), custo na semana 52 do ano de indução e custo por resposta encontram-se na Tabela 17. Dentre as terapias avaliadas neste dossiê, ixequizumabe apresentou o melhor resultado de custo por resposta seguido de ustequinumabe e secuquinumabe.

Tabela 17. Resultados de taxa de resposta PASI 90, do custo de tratamento em 52 semanas

do ano de indução e do custo por resposta do caso-base. Fioratti, 2018 (69).

Tratamento	Taxa de resposta (PASI 90)	Custo na semana 52 do ano de indução	Custo por resposta
Etanercepte (50 mg)	0,14	R\$ 90.800,58	R\$ 639.123,94
Adalimumabe (40 mg)	0,52	R\$ 107.574,74	R\$ 208.686,42
Ustequinumabe (45 mg)	0,49	R\$ 60.294,00	R\$ 124.078,33
Secuquinumabe (150 mg)	0,64	R\$ 103.173,12	R\$ 160.929,51
Ixequizumabe (80 mg)	0,76	R\$ 85.900,15	R\$ 112.549,22
Infliximabe (100 mg)	0,59	R\$ 123.036,16	R\$ 208.038,95
Guselcumabe (100 mg)	0,76	R\$ 75.256,16	R\$ 98.642,54

A análise de eficiência com orçamento fixo encontra-se descrita na Figura 11. Novamente, dentre as terapias avaliadas neste dossiê, ixequizumabe foi a terapia capaz de tratar com sucesso mais pacientes no cenário de orçamento fixo, seguido por ustequinumabe e secuquinumabe.

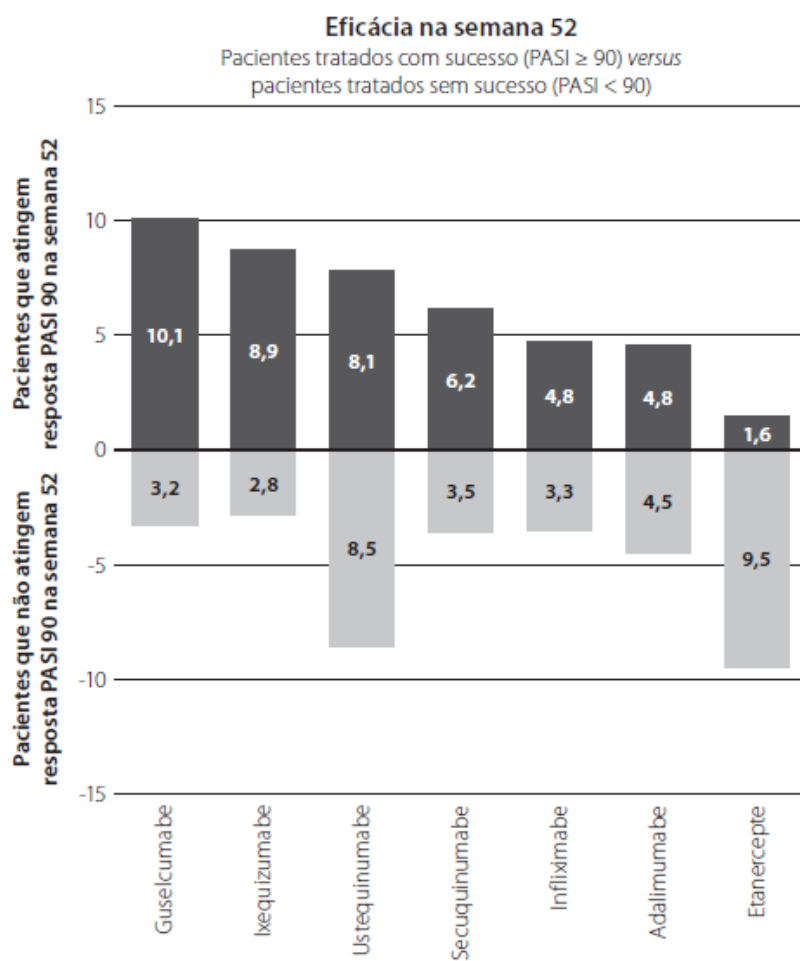


Figura 11. Análise com orçamento fixo de um milhão de reais. Fioratti, 2018 (69).

A análise de cenário alternativo (custo de tratamento no ano de manutenção) encontra-se representada na Figura 12.

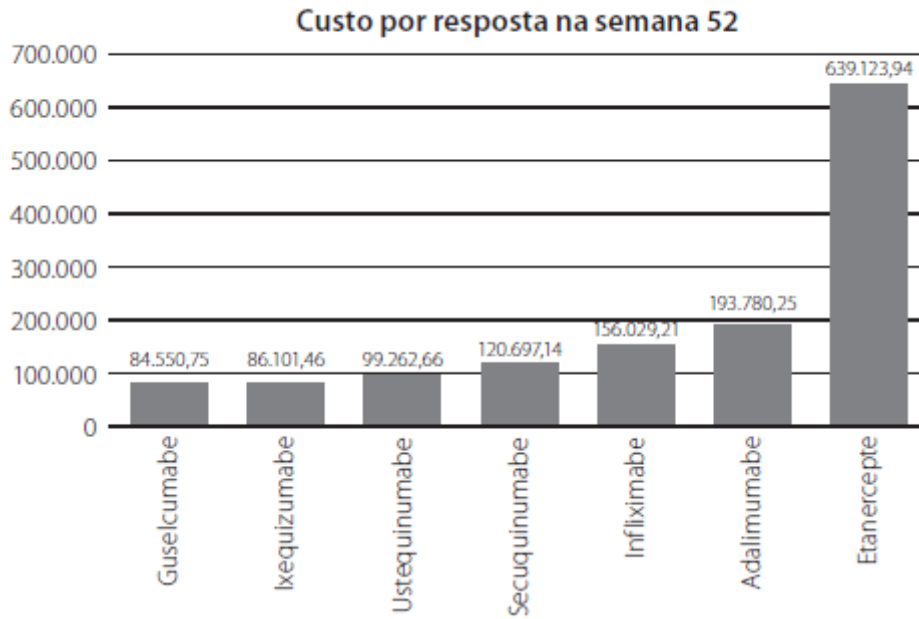


Figura 12. Resultado de custo por resposta PASI 90 em 52 semanas do cenário alternativo. Fioratti, 2018 (69)

Por fim, a análise de sensibilidade constatou que os tratamentos avaliados (exceto etanercepte), apresentam resultado de custo por resposta com pouca variabilidade.

O estudo conclui que, considerando as alternativas terapêuticas consideradas neste dossiê, e sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro, ixequizumabe apresentou o melhor resultado de custo por resposta.

5.7 Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nessa seção evidências científicas (incluindo comparações diretas ou indiretas) que não estavam de acordo com a pergunta PICO (ex: estudos que utilizavam etanercepte, adalimumabe, infliximabe, medicamentos sistêmicos convencionais ou placebo como comparadores), ou provenientes de mídias não recomendadas. Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação adicional.

Estudos UNCOVER:

População: Pacientes com psoríase em placas moderada a grave.

- **UNCOVER 1:**

Intervenção: Placebo ou ixequizumabe 80mg a cada 2 ou 4 semanas por 12 semanas. Após 12 semanas, os respondedores foram re-randomizados para placebo ou ixequizumabe a cada 4 ou 12 semanas.

- **UNCOVER 2:**

Intervenção: Placebo ou etanercepte 50 mg duas vezes por semana ou ixequizumabe 80 mg a cada 2 ou 4 semanas por 12 semanas. Após 12 semanas, os respondedores foram re-randomizados para placebo ou ixequizumabe a cada 4 ou 12 semanas.

- **UNCOVER 3:**

Intervenção: Placebo ou etanercepte 50 mg duas vezes por semana ou ixequizumabe 80mg a cada 2 ou 4 semanas até a semana 12. Após 12 semanas, todos os pacientes receberam ixequizumabe a cada 4 semanas.

Griffiths 2015 - UNCOVER 2 e UNCOVER 3 (64)

Ambos estudos clínicos UNCOVER 2 e UNCOVER 3 (64) são multicêntricos, de fase III, prospectivos e duplo-cegos, cujos objetivos foram avaliar a eficácia e segurança do ixequizumabe comparado ao placebo ou etanercepte em pacientes com psoríase moderada a grave.

Os pacientes elegíveis para os estudos deveriam ter 18 anos ou mais, e terem sido diagnosticados com psoríase em placas crônica, pelo menos 6 meses antes da randomização, com 10% ou mais de envolvimento da superfície corporal (BSA), e pelo menos gravidade clínica

77

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

moderada medida através do sPGA de 3 ou mais e um escore de PASI de 12 ou mais. Os pacientes eram candidatos à fototerapia, terapia sistêmica ou ambas.

Os pacientes selecionados foram randomizados (2:2:2:1) e estratificados para receber o tratamento com ixequizumabe, etanercepte ou placebo ao longo de 12 semanas em cada estudo clínico. Ixequizumabe foi administrado em uma dose inicial de 160 mg, seguido de 80 mg a cada 2 (IXEQ2W) ou 4 semanas (IXEQ4W) e o etanercepte foi administrado em uma dose de 50 mg duas vezes por semana. No estudo UNCOVER 2, os pacientes respondedores foram, posteriormente, re-randomizados para placebo, ixequizumabe a cada 4 ou 12 semanas. Já no estudo UNCOVER 3, todos os pacientes passaram a receber IXEQ4W.

Os estudos avaliaram se ixequizumabe foi superior ao placebo para os dois desfechos co-primários: redução em PASI de, pelo menos, 75% (PASI 75) e nos escores de sPGA limpo ou mínimo (0/1) com pelo menos dois pontos de redução em comparação ao *baseline*, na semana 12. Os desfechos secundários incluíram sPGA (0), PASI 90, PASI 100, NRS e DLQI. Além disso, foram incluídos desfechos de segurança com base nos EAs reportados, valores laboratoriais, sinais vitais e eletrocardiografia obtidas nas visitas durante o período de 12 semanas de indução.

Entre 2012 e 2013, 1.224 pacientes foram incluídos no estudo UNCOVER 2, e foram randomicamente alocados para receber placebo (n=168), etanercepte (n=358), ixequizumabe a cada 2 semanas (IXEQ2W) (n=351) ou a cada 4 semanas (IXEQ4W) (n=347). No estudo UNCOVER 3, entre 2012 e 2014, foram incluídos um total de 1.346 pacientes, randomizados nos grupos placebo (n=193), etanercepte (n=382), ixequizumabe a cada 2 semanas (n=385) ou a cada 4 semanas (n=386). Os dados referentes ao uso de terapia prévia encontram-se descritos na Tabela 18.

Tabela 18. Características dos pacientes em relação ao tratamento prévio. Adaptado de Griffiths, 2015. (64)

N (%)	UNCOVER 2				UNCOVER 3			
	Placebo (n=168)	ETN (n=358)	IXEQ4W (n=347)	IXEQ2W (n=351)	Placebo (n=193)	ETN (n=382)	IXEQ4W (n=386)	IXEQ2W (n=385)
Terapia prévia	164 (98%)	344 (96%)	338 (97%)	340 (97%)	181 (94%)	368 (96%)	360 (93%)	361 (94%)

Fototerapia	74 (44%)	173 (48%)	160 (46%)	163 (46%)	60 (31%)	157 (41%)	154 (40%)	151 (39%)
Sistêmica não biológica	80 (48%)	170 (48%)	178 (51%)	178 (51%)	82 (43%)	182 (48%)	181 (47%)	170 (44%)
Biológica	43 (26%)	76 (21%)	85 (25%)	84 (24%)	33 (17%)	60 (16%)	58 (15%)	58 (15%)

ETN: etanercepte; IXEQ4W: ixequizumabe a cada 4 semanas; IXEQ2W: ixequizumabe a cada 2 semanas.

Ao todo, 1.161 pacientes (95%) do UNCOVER 2 e 1.275 pacientes (95%) do UNCOVER 3 completaram o estudo ao longo das 12 semanas. Em ambos os estudos, não foram notadas diferenças significativas entre o percentual de pacientes que descontinuaram o tratamento nos grupos que receberam ixequizumabe quando comparado ao placebo. Não foram observadas diferenças significativas para os grupos de tratamento em relação às razões que levaram a descontinuação, exceto para ausência de eficácia no UNCOVER 2 (mais alto no grupo placebo *versus* IXEQ2W; $p=0,034$) e perda de acompanhamento no estudo UNCOVER 3 (mais alto no grupo placebo *versus* IXEQ2W; $p=0,037$).

Em ambos os estudos, os objetivos primários que envolviam PASI 75 e sPGA 0/1 foram alcançados para IXEQ2W e IXEQ4W, demonstrando maior eficácia do que o placebo na semana 12 ($p<0,0001$ para cada dose de ixequizumabe *versus* placebo) (Tabela 19 e Tabela 20).

Tabela 19. Respostas clínicas na semana 12 para UNCOVER 2. Adaptado de Griffiths, 2015.

(64)

	Placebo	IXEQ4W	Diferença (IC*) IXEQ4W <i>versus</i> placebo	IXEQ2W	Diferença (IC*) IXEQ2W <i>versus</i> placebo
sPGA 0/1	4 (2,4%)	253 (72,9%)‡	70,5 (64,6 a 76,5)	292 (83,2%)‡	47,2 (39,9 a 54,4)
PASI 75	4 (2,4%)	269 (77,5%)‡	75,1 (69,5 a 80,8)	315 (89,7%)‡	87,4 (82,9 a 91,8)

Dados foram apresentados em n (%) ou % (IC).

‡ $p<0,0001$.

*diferença e IC 97,5% foram reportadas devido a multiplicidade para as análises de taxas de respostas; diferença na mudança do *baseline* e IC 95% reportado para as variáveis contínuas.

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; sPGA: *Static Physician's Global Assessment*; IXEQ4W: ixequizumabe a cada 4 semanas; IXEQ2W: ixequizumabe a cada 2 semanas; IC: intervalo de confiança.

Tabela 20. Respostas clínicas na semana 12 para UNCOVER 3. Adaptado de Griffiths, 2015.

(64)

	Placebo	IXEQ4W	Diferença IXEQ4W versus placebo	IXEQ2W	Diferença IXEQ2W versus placebo
sPGA 0/1	13 (6,7%)	291 (75,4%)‡	68,7 (62,3 a 75,0)	310 (80,5%)‡	73,8 (67,7 a 79,9)
PASI 75	14 (7,3%)	325 (84,2%)‡	76,9 (71,0 a 82,8)	336 (87,3%)‡	80,0 (74,4 a 85,7)

Dados foram apresentados em n (%) ou % (IC).

‡p<0,0001.

*diferença e IC 97,5% foram reportadas devido a multiplicidade para as análises de taxas de respostas; diferença na mudança do *baseline* e IC 95% reportado para as variáveis contínuas.

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; sPGA: *Static Physician's Global Assessment*; IXEQ4W: ixequizumabe a cada 4 semanas; IXEQ2W: ixequizumabe a cada 2 semanas; IC: intervalo de confiança.

Uma maior proporção de pacientes alcançou PASI 75 antes da semana 2 para ambos os grupos ixequizumabe comparado ao placebo (p<0,0001). Até a semana 4 para ambos os estudos, cerca de 50% de todos os pacientes que receberam ixequizumabe alcançaram PASI 75.

Em uma análise de subgrupo pré-especificada, as taxas de resposta PASI 75 com ixequizumabe foram comparáveis entre os pacientes *naïve* para a terapia com biológicos e os que foram expostos previamente a esse tratamento.

Na semana 12, PASI 90 foi alcançado por 71% dos pacientes que receberam IXEQ2W no estudo UNCOVER 2 e por 68% dos pacientes desse grupo no estudo UNCOVER 3. Essa resposta foi alcançada por 60% e 65% dos grupos IXEQ4W versus 0,6% e 3% dos grupos placebo nos estudos UNCOVER 2 e UNCOVER 3, respectivamente (p<0,0001 para ambas doses de ixequizumabe versus placebo).

PASI 100 foi alcançado por 41% dos pacientes que receberam IXEQ2W no estudo UNCOVER 2 e por 38% no UNCOVER 3, 31% e 35% nos grupos IXEQ4W, 0,6% e 0% nos grupos placebo, respectivamente (p<0,0001, para ambos grupos de ixequizumabe versus placebo).

A qualidade de vida, medida pela variação da DLQI em relação ao *baseline*, também melhorou a partir da semana 2 (primeira medição após o *baseline*) com uma proporção maior de

pacientes que recebeu IXEQ2W e IXEQ4W alcançando DLQI 0/1 comparado ao placebo em ambos os estudos ($p < 0,0001$, para as duas doses de ixequizumabe *versus* placebo).

Dos pacientes que apresentaram escore NRS de 4 ou mais no *baseline*, diferenças significativas nas porcentagens de pacientes que apresentaram melhora de 4 ou mais pontos em ambos os grupos tratados com ixequizumabe *versus* placebo foram observadas antes da semana 1 ($p < 0,0001$ para cada dose de ixequizumabe *versus* placebo).

Em ambos estudos, a porcentagem de pacientes com EAs foi maior nos dois grupos ixequizumabe do que para os grupos que receberam placebo. Os EAs mais comuns ($\geq 2\%$ de todos os pacientes que receberam ixequizumabe) para os pacientes que receberam tratamento com ixequizumabe em ambos os estudos combinados foram: nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, reação no local de injeção, eritema no local de injeção, dor no local de injeção, prurido, cefaleia e artralgia. A maioria dos eventos adversos emergentes ao tratamento (EAETs) tiveram gravidade leve ou moderada. EAS foram reportados por menos de 2% dos pacientes em cada grupo de tratamento nos dois estudos. As taxas de EAS e descontinuação devido a EAs foram comparáveis entre os grupos em ambos estudos. Não foram observados óbitos (Tabela 21).

Tabela 21. Eventos adversos nos estudos UNCOVER 2 e UNCOVER 3. Adaptado de Griffiths, 2015. (64)

n (%)	Placebo (n=360)	IXEQ4W (n=729)	IXEQ2W (n=734)
Qualquer EAET	160 (44%)	419 (58%)	424 (58%)
Óbito	0	0	0
EAS não fatal*	7 (2%)	14 (2%)	14 (2%)
Qualquer infecção	74 (21%)	191 (26%)	190 (26%)
EAET comuns†			
Nasofaringite	28 (8%)	58 (8%)	61 (8%)
Infecção do trato respiratório superior	12 (3%)	24 (3%)	27 (4%)
Reação no local de injeção	4 (1%)	62 (9%)	76 (10%)

Eritema no local de injeção	2 (1%)	14 (2%)	24 (3%)
Dor no local de injeção	5 (1%)	10 (1%)	21 (3%)
Prurido	5 (1%)	16 (2%)	14 (2%)
Cefaleia	8 (2%)	34 (5%)	33 (5%)
Artralgia	8 (2%)	18 (3%)	20 (3%)

EAS: evento adverso sério; EAET: evento adverso emergente do tratamento; IXEQ4W: ixequizumabe a cada 4 semanas; IXEQ2W: ixequizumabe a cada 2 semanas.

*Os dados coletados para os estudos não contêm especificações de quando os eventos se tornaram sérios durante o período de tratamento.

†Comum foi definido como qualquer EAET com frequência de 2% ou mais em ambos grupos de ixequizumabe e numericamente mais alta nos grupos ixequizumabe comparado ao placebo.

Em conclusão, UNCOVER 2 e 3 demonstraram que ambos os regimes de tratamento com ixequizumabe geram maior eficácia do que placebo no tratamento da psoríase em placas moderada a grave. Adicionalmente, as taxas elevadas de resposta com ixequizumabe foram comparáveis entre os pacientes *naïve* para a terapia com biológicos e os que foram expostos previamente a esse tratamento. O perfil de segurança do ixequizumabe foi consistente com seu mecanismo de ação e ao de outros medicamentos biológicos.

Gordon 2016 - UNCOVER 1, UNCOVER 2 e UNCOVER 3 (62)

Gordon *et al.*, 2016 (62), realizaram uma análise que incluiu três estudos clínicos: UNCOVER 1, UNCOVER 2 e UNCOVER 3, sendo esses dois últimos descritos previamente. (64) Para essa análise, foram incluídos dados de 60 semanas dos estudos UNCOVER 2 e UNCOVER 3 e de 12 e 60 semanas do UNCOVER 1.

Os três estudos são multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, sendo os estudos UNCOVER 2 e 3 com um comparador ativo. A população incluída nos três estudos é similar, sendo os critérios de elegibilidade descritos anteriormente.

No estudo UNCOVER 1, os pacientes selecionados foram randomizados em uma taxa de 1:1:1 para receber injeções subcutâneas de placebo (n=431) ou ixequizumabe 80 mg a cada 2 (n=433) ou 4 semanas (n=432), após uma dose inicial de 160 mg.

Nos estudos UNCOVER 1 e 2, os pacientes que apresentaram resposta ao tratamento com ixequizumabe na semana 12 foram redistribuídos para placebo (402 pacientes), ixequizumabe 80 mg a cada 4 (416 pacientes) ou 12 semanas (IXEQ12W) (408 pacientes) até a semana 60. Os pacientes que apresentaram escore sPGA de 3 ou mais (indicando recidiva), durante as semanas 12 a 60, foram classificados como não respondedores. Dentre esses pacientes, aqueles que estavam recebendo IXEQ4W, mantiveram o regime e os que recebiam IXEQ12W ou placebo foram trocados para o grupo IXEQ4W.

O objetivo primário do estudo UNCOVER 1 foi avaliar se o ixequizumabe é superior ao placebo em relação aos desfechos de eficácia que incluíram PASI 75 e escore sPGA 0/1 na semana 12. Os desfechos secundários incluíram PASI 90 e PASI 100 na semana 12. Além disso, os desfechos secundários dos estudos UNCOVER 1 e UNCOVER 2 incluíram a porcentagem de pacientes que mantiveram o escore sPGA 0 ou 1 na semana 60. Para o estudo UNCOVER 3, os resultados em longo prazo para PASI e sPGA foram reportados ao longo da semana 60.

No estudo UNCOVER 1, aproximadamente 40% dos pacientes receberam terapia prévia com biológicos. Nesse estudo, foram incluídos 431 pacientes no grupo placebo, 432 no grupo IXEQ4W e 433 no grupo IXEQ2W.

Durante o período de indução do estudo UNCOVER 1, todos os objetivos primários e secundários foram alcançados, com uma melhora significativamente maior nos grupos que receberam tratamento com ixequizumabe do que nos que receberam placebo. Para todos os desfechos de eficácia, as taxas de resposta foram maiores no grupo IXEQ2W do que no grupo IXEQ4W. Dentre os pacientes do grupo IXEQ2W, 89,1% apresentaram resposta PASI 75, 70,9% apresentaram resposta PASI 90 e 35,3% PASI 100, na semana 12 (Figura 13). Em relação aos outros estudos UNCOVER, os resultados obtidos nesse período de indução foram consistentes.

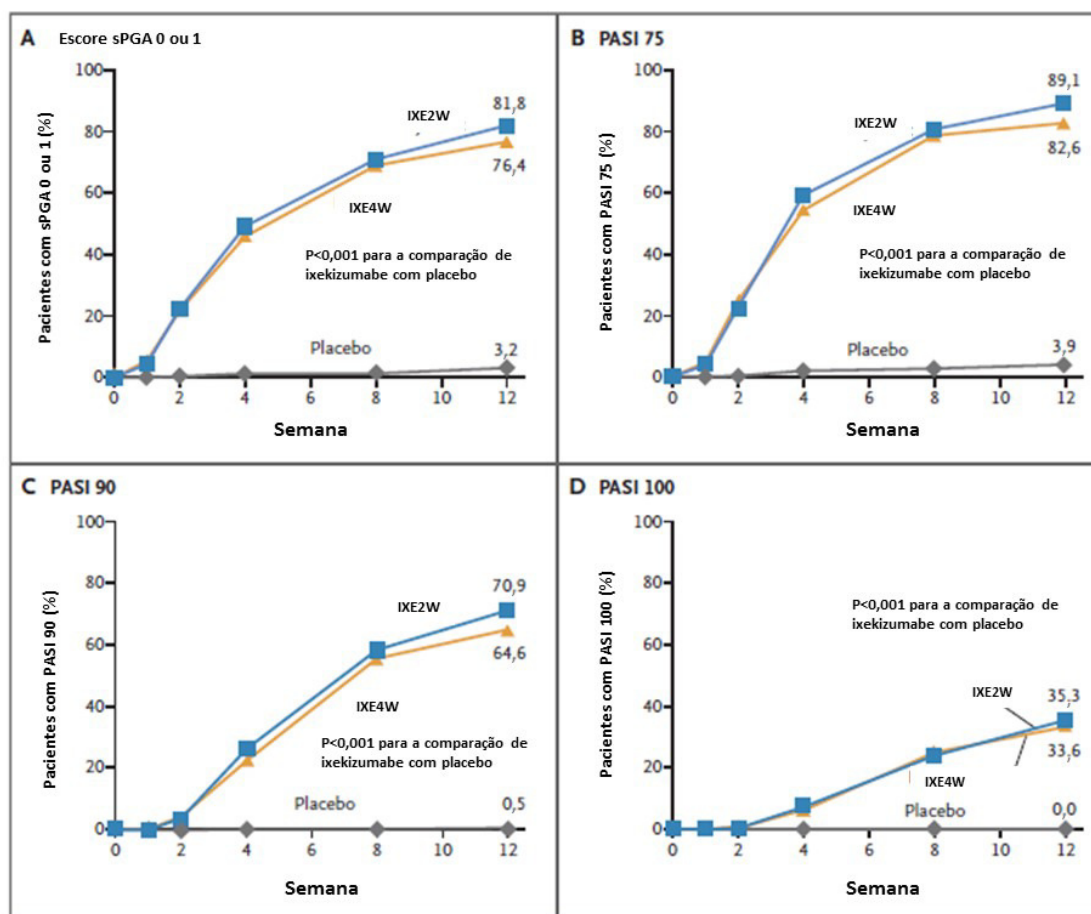


Figura 13. Resposta do ixequizumabe durante o período de indução no estudo UNCOVER 1. Gordon, 2016. (62)

sPGA: *static Physician's Global Assessment*; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; IXEQ4W: ixequizumabe a cada 4 semanas; IXEQ2W: ixequizumabe a cada 2 semanas.

Dos pacientes que atingiram escores sPGA 0 ou 1 na semana 12 dos estudos UNCOVER 1 e 2 e entraram no período de manutenção, 73,8% dos que foram re-randomizados para o grupo IXEQ4W mantiveram escores sPGA de 0 ou 1 na semana 60. As taxas correspondentes para aqueles que foram re-randomizados para o grupo IXEQ12W e no grupo placebo foram 39,0% e 7,0%, respectivamente. Ao analisar os pacientes separadamente, de acordo com o regime de ixequizumabe durante o período de indução, o escore sPGA de 0 ou 1 foi mantido até a semana 60 por 78,3% dos pacientes no grupo IXEQ2W que passaram a receber IXEQ4W e por 68,7% do grupo IXEQ4W que continuaram recebendo o mesmo regime de tratamento. De forma similar, altas taxas de resposta foram mantidas ou atingidas entre as semanas 12 e 60 para outras medidas, como PASI 75, PASI 90 e PASI 100 (Figura 14).

- ◆ IXE2W (semanas 0 a 12)
-> placebo (semanas 12 a 60)
(n=211)
- IXE2W (semanas 0 a 12)
->IXE12W (semanas 12 a 60)
(n=212)
- ▲ IXE2W (semanas 0 a 12)
->IXE4W (semanas 12 a 60)
(n=221)
- ◆ IXE4W (semanas 0 a 12)
-> placebo (semanas 12 a 60)
(n=191)
- IXE4W (semanas 0 a 12)
->IXE12W (semanas 12 a 60)
(n=196)
- △ IXE4W (semanas 0 a 12)
->IXE4W (semanas 0 a 60)
(n=195)

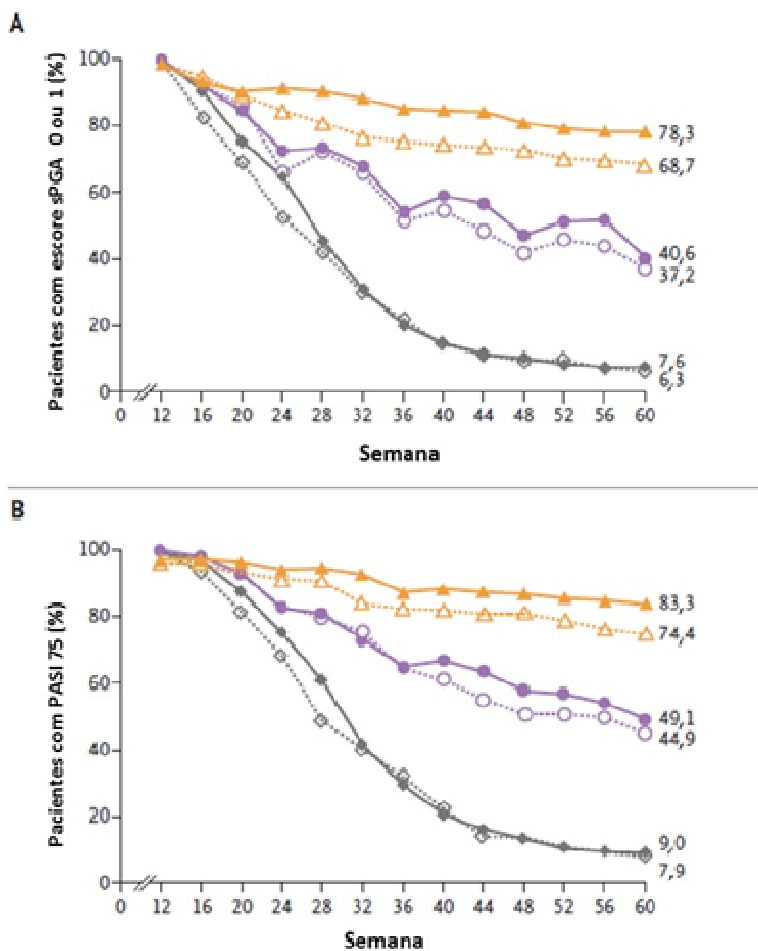


Figura 14. Consistência da resposta de 12 a 60 semanas, dentre os pacientes que apresentaram resposta sPGA 0/1 na semana 12 (UNCOVER 1 e UNCOVER 2). Gordon, 2016. (62)

IXEQ2W: ixequizumabe a cada 2 semanas; IXEQ4W: ixequizumabe a cada 4 semanas; IXEQ12W: ixequizumabe a cada 12 semanas; PASI: Psoriasis Area and Severity Index.

No estudo UNCOVER 3, pacientes que completaram as 12 semanas de indução entraram em uma fase de extensão aberta, passando a receber IXEQ4W. Antes de receberem 80 mg de IXEQ4W, os pacientes que receberam placebo durante as 12 semanas de indução, receberam uma dose de 160 mg de ixequizumabe na semana 12, seguida de 80 mg a cada 4 semanas; enquanto os pacientes que receberam etanercepte durante o período de indução, tiveram um *washout* de 4 semanas, iniciando a dose de 80 mg de IXEQ4W na semana 16. Pode-se observar que as altas taxas de resposta para o ixequizumabe obtidas durante as 12 semanas iniciais foram mantidas. A maioria dos pacientes mantiveram ou atingiram resposta PASI 90 ou PASI 100 ao longo da semana 60 (Figura 15 e Figura 16).

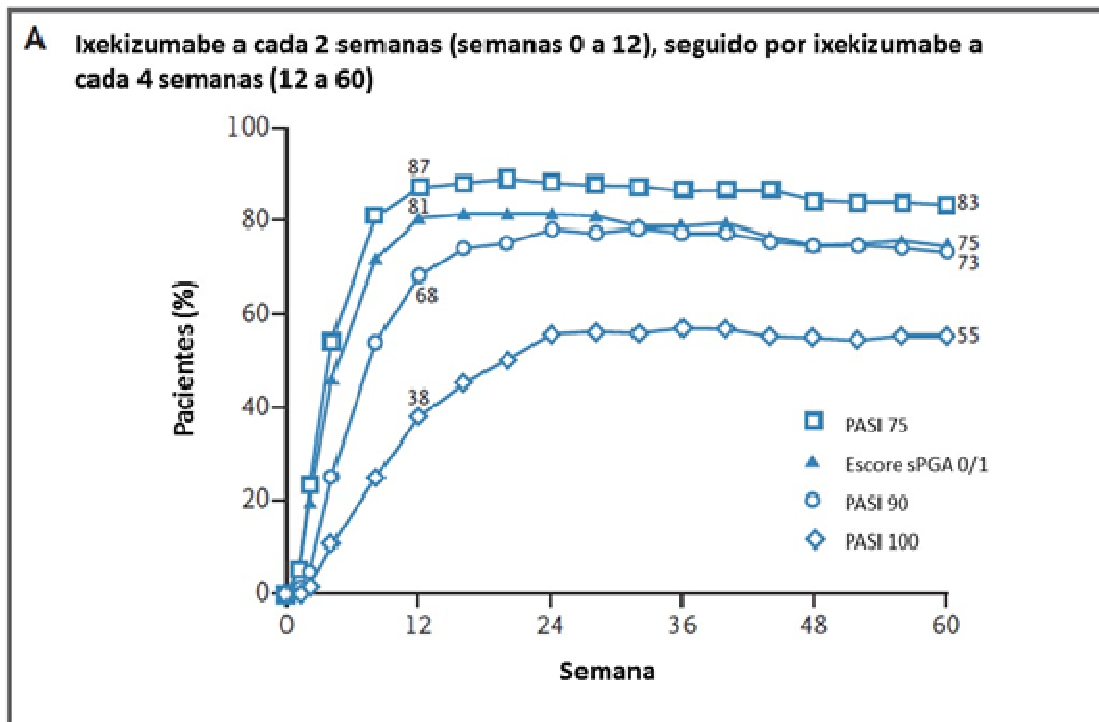


Figura 15. Manutenção da resposta ao ixekizumabe durante as semanas 0 a 60 (UNCOVER 3). Gordon, 2016. (62)

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

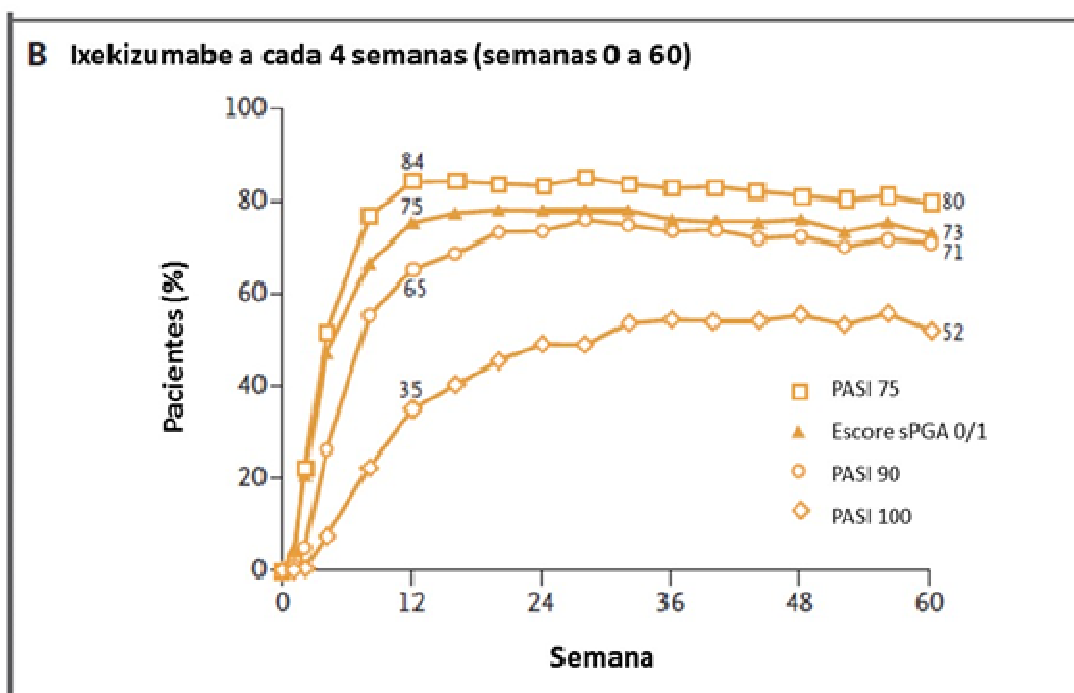


Figura 16. Manutenção da resposta ao ixekizumabe durante as semanas 0 a 60 (UNCOVER 3). Gordon, 2016. (62)

PASI: *Psoriasis Area Severity Index*; sPGA: *static Physician's Global Assessment*.

Ao longo do período de indução dos estudos, os pacientes que receberam regimes de tratamento com ixekizumabe apresentaram taxas mais altas de EAs durante o tratamento do que os que receberam placebo, sendo a maioria delas considerada leve ou moderada. Os EAs mais comuns para os pacientes que receberam tratamento com ixekizumabe durante o período de indução foram nasofaringite (19,6%), infecção do trato respiratório superior (10,0%), reação no local de injeção (10,4%), eritema no local de injeção e cefaleia (6,5%), enquanto para pacientes tratados com placebo os EAs mais comuns foram nasofaringite (8,7%), infecção do trato respiratório superior (3,5%), psoríase, cefaleia (2,9%) e prurido.

Nasofaringite manteve-se como o EA mais comum durante o período de tratamento entre as semanas 0 e 60, dentre os pacientes que receberam ixekizumabe.

Em relação aos EAs de interesse especial, dentre os pacientes que receberam regime com ixekizumabe, 55,2% apresentaram infecções e 0,6% reportaram EAs cardiovasculares e cerebrovasculares maiores. Para os pacientes que receberam placebo esses eventos foram reportados por, respectivamente, 22,9% e 0,1%.

Como conclusão, nos 3 estudos que analisaram a eficácia de ixequizumabe *versus* placebo, ixequizumabe demonstrou ser eficaz ao longo de semanas de tratamento e as taxas mais altas de EAs em relação aos que receberam placebo foram em sua maioria consideradas leves a moderadas. O perfil de segurança de ixequizumabe nos estudos UNCOVER 2 e 3 foi comparável ao de etanercepte, medicamento cuja segurança já está bem estabelecida. Porém, uma vez que etanercepte ainda não se encontra disponível no SUS para a indicação de psoríase, os dados desta comparação serão apresentados na seção referente a outras evidências científicas.

Estudos em longo prazo UNCOVER 3

Blauvelt 2017 -108 semanas (70)

O objetivo primário do estudo foi relatar a eficácia de ixequizumabe em longo prazo, a partir de uma análise de 108 semanas de seguimento do estudo UNCOVER 3 (62,64), com foco nos pacientes que receberam o regime posológico recomendado (80 mg ixequizumabe a cada 2 semanas até a semana 12 e, depois, a cada 4 semanas). (70)

No estudo UNCOVER 3, 1.274 pacientes (94,7%) entraram no período de extensão e 1.068 (79,3%) completaram 108 semanas de avaliação. No total, 206 (16,2%) pacientes na população do período de extensão descontinuaram o tratamento. Em geral, 38 (3,0%) pacientes descontinuaram o tratamento devido à falta de eficácia e 82 (6,4%) descontinuaram por EAs (incluindo óbitos).

As altas taxas de resposta observadas durante os períodos de tratamento iniciais no UNCOVER 3 persistiram ao longo de 108 semanas de tratamento. Durante a fase de extensão (n=385), as respectivas taxas de resposta conforme observadas, por imputação múltipla e por imputação múltipla modificada em 108 semanas foram 93,4%, 88,3% e 83,6% para PASI 75; 79,7%, 73,5% e 70,3% para PASI 90; 56,3%, 50,7% e 48,9% para PASI 100; 82,6%, 78,3% e 74,1% para sPGA (0,1); e 57,0%, 57,3% e 53,0% para sPGA (0).

Por decisão do investigador, após a semana 60, 48 de 1.274 pacientes (3,8%) tiveram a dose de ixequizumabe aumentada para 80 mg a cada 2 semanas. Na visita antes do escalonamento da dose, 13 (27,1%) pacientes tinham escore sPGA de 3 (doença moderada) e os 35 restantes (72,9%) tinham escore sPGA \leq 2. Com relação ao PASI na visita anterior ao aumento da dose,

38 (79,2%) pacientes apresentavam PASI 75 ou maior, 20 (41,7%) PASI 90 ou maior e 8 (16,7%) relataram PASI 100. A fim de determinar puramente as taxas de resposta obtidas pelos pacientes que receberam o esquema posológico recomendado durante a duração do estudo (IXEQ2W e IXEQ4W após a semana 12 sem aumentar a frequência da dose para IXEQ2W na semana 60), foram excluídos os dados das visitas dos pacientes em que a dose foi aumentada para IXEQ2W após a semana 60, por decisão do investigador. Dessa forma, as respectivas respostas observadas, por imputação múltipla e por imputação múltipla modificada para os pacientes que receberam a dosagem recomendada foram 94,1%, 88,2% e 83,4% para PASI 75 e 83,9%, 78,1% e 73,4% para sPGA (0,1).

A frequência, gravidade e distribuição EAs emergentes do tratamento foram semelhantes entre os braços de tratamento. Os EAs emergentes do tratamento ($\geq 5\%$) mais frequentemente observados durante o período de extensão incluíram nasofaringite, infecções do trato respiratório superior, reações no local da injeção, artralgia, bronquite e cefaleia. De 1077 (84,5%) EAs emergentes do tratamento relatados durante o período de extensão, 910 (85%) foram leves ou moderados em gravidade. Dos EAs emergentes do tratamento de especial interesse ocorridos durante e extensão, as infecções por *Candida* estavam entre as mais comuns (3,8%). Neutropenia de graus 3 ou 4 foram incomuns (taxa cumulativa de 0,6%, com 1 evento grau 4 na semana 108). A taxa observada de malignidades emergentes do tratamento e eventos cerebrocardiovasculares durante o período de extensão foram de 1,7% e 2,4%, respectivamente. Doença de Crohn e colite ulcerativa foram raras, ambas ocorrendo a uma taxa de 0,2% durante o período de extensão. Cinco mortes foram relatadas durante a extensão do UNCOVER 3. As causas de morte foram acidente vascular encefálico hemorrágico, parada cardiorrespiratória, morte acidental, demência senil e infarto do miocárdio. Em todos os casos, as mortes foram julgadas pelo médico assistente como não relacionadas ao tratamento com ixequizumabe.

O estudo concluiu que ixequizumabe é bem tolerado e fornece uma resposta clínica eficaz e persistente ao longo de 108 semanas de tratamento em pacientes com psoríase em placas moderada a grave.

Leonardi 2018 -156 semanas (71)

Para esta análise, dos 1.346 pacientes randomizados, 1.275 (94,7%), 1.185 (88%), 1.091 (81,1%) e 1.034 (76,8%) dos pacientes completaram 12, 52, 108 e 156 semanas de tratamento, respectivamente. Um total de 385 pacientes foram randomizados para o regime de dose recomendado (IXEQ2W/IXEQ4W), com 363 (94,3%), 340 (88,3%), 315 (81,8%) e 300 (77,9%) deles completando as semanas 12, 52, 108 e 156, respectivamente.

Na semana 156, altos níveis de resposta clínica foram mantidos. Dos pacientes randomizados para IXEQ2W/IXEQ4W, 80,5%, 66% e 45,1% alcançaram PASI 75, PASI 90 e PASI 100, respectivamente (método imputação de não respondedores modificada). Aplicado os métodos de *as-observed* e imputação múltipla, PASI 75 foi alcançado por 97,2% e 86,2%, respectivamente, PASI 90 por 86,7% e 69,5%, respectivamente, e PASI 100 por 63,9% e 46,8%, respectivamente.

Adicionalmente, observou-se taxas consistentemente altas para os escores sPGA de 0 ou 1 e de 0 na análise de três anos. Observou-se ainda resolução completa sustentada ao longo de três anos de tratamento para pacientes com envolvimento ungueal, do couro cabeludo e palmoplantar no *baseline*.

Para a segurança, a maioria dos EAET observados foram leves ou moderados e infecção foi o EA de interesse especial mais frequente. EAs como malignidades foram raros (câncer de pele não melanoma: 0,5%), assim como neutropenia clinicamente significativa (0,8%). EASs foram reportados por 14,8% dos pacientes, sendo 10,8% em pacientes que receberam IXEQ2W/IXEQ4W. Dois óbitos foram observados no terceiro ano.

O estudo conclui que ixequizumabe apresentou eficácia sustentada e perfil de segurança consistente na avaliação ao longo de três anos de tratamento.

Wu 2019 (resumo de congresso) – 204 semanas (72)

Na semana 204, com a dose recomendada de IXEQ2W/IXEQ4W, a proporção de pacientes que alcançaram PASI 75/90/100 foram 82,8%, 66,4% e 48,3%, respectivamente, e PASI absoluto \leq 5/3/2/1 foram de 82,3%, 73,2%, 67,3% e 59,6%, respectivamente. Não foram observados novos achados de segurança.

Subanálises dos estudos UNCOVER

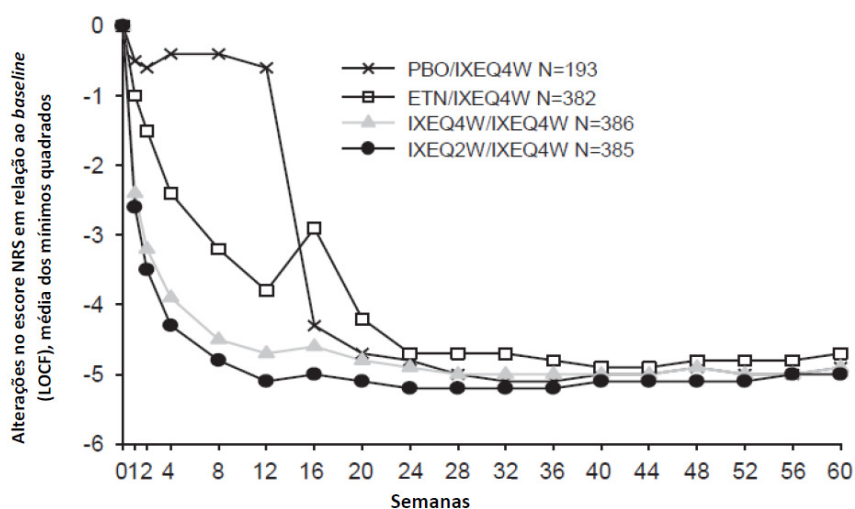
Kimball 2018 (73)

Ixequizumabe já havia demonstrado melhoras rápidas e significativas na gravidade do prurido, sintoma prevalente na psoríase em placas, ao longo de 12 semanas, nos ensaios UNCOVER 1 e UNCOVER 2 (62,64). Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito em longo prazo, ao longo de 60 semanas de terapia de manutenção com ixequizumabe (80 mg IXEQ4W), na gravidade do prurido, utilizando a escala de avaliação de gravidade do prurido NRS, em pacientes com psoríase que receberam ixequizumabe, placebo ou etanercepte durante 12 semanas no estudo UNCOVER 3 (62,64). (73)

Melhoras significativas na gravidade do prurido, medidas pelas reduções nos escores NRS em relação ao *baseline*, foram observadas ao longo de 60 semanas de tratamento com ixequizumabe (Figura 17). Durante a indução de 12 semanas, melhoras estatisticamente significativas na gravidade do prurido foram alcançadas logo na semana 1 entre os pacientes que receberam ixequizumabe (média de mínimos quadrados \pm erro padrão – IXEQ4W: $-2,4 \pm 0,1$; IXEQ2W: $-2,6 \pm 0,1$) *versus* placebo ($-0,5 \pm 0,2$) e etanercepte ($-1,0 \pm 0,1$; para todas as comparações, $p < 0,001$). Melhoras significativas com ixequizumabe *versus* placebo e etanercepte também foram relatadas em cada visita subsequente, incluindo a semana 12 (média de mínimos quadrados \pm erro padrão – IXEQ4W: $-4,7 \pm 0,2$; IXEQ2W: $-5,1 \pm 0,2$; placebo: $-0,6 \pm 0,2$; etanercepte: $-3,8 \pm 0,2$; para todas as comparações, $p < 0,001$).

As melhoras na gravidade do prurido observadas em ambos os grupos de tratamento com ixequizumabe na semana 12 foram consistentemente mantidas através do período de extensão (semanas 12 a 60) após os pacientes continuarem o tratamento com ixequizumabe ou mudarem para a dose de manutenção a cada 4 semanas (Figura 17).

Os pacientes que receberam placebo na indução e passaram a receber IXEQ4W após a semana 12 apresentaram melhoras rápidas e significativas no escore NRS ($p < 0,001$; Figura 17). Os pacientes que receberam etanercepte na indução de 12 semanas continuaram a registrar melhoras significativas, após mudarem para a dose de manutenção com IXEQ4W a partir da semana 12 ($p < 0,001$; Figura 17). Após a mudança para ixequizumabe na semana 12, houve um ligeiro agravamento na pontuação média de NRS com prurido na semana 16 (provavelmente um efeito do período de *washout* de 4 semanas) mas, logo após, melhoras foram novamente evidentes na semana 20.



	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60
PBO/IXEQ4W, Nx	190	191	191	191	191	191	191	191	191	191	191	191	191	191	191	191	191
ETN/IXEQ4W, Nx	375	380	380	380	380	380	380	380	380	380	380	380	380	380	380	380	380
IXEQ4W/IXEQ4W, Nx	377	381	381	381	381	381	381	381	381	381	381	381	381	381	381	381	381
IXEQ2W/IXEQ4W, Nx	375	384	384	384	384	384	384	384	384	384	384	384	384	384	384	384	384

Figura 17. Alteração na média de escores da escala de avaliação de gravidade do prurido NRS ao longo de 60 semanas no estudo UNCOVER 3, em relação ao baseline. Adaptado de Kimball, 2018. (73)

PBO: placebo; ETN: etanercepte; IXEQ4W: ixequizumabe a cada 4 semanas; IXEQ2W: ixequizumabe a cada 2 semanas; LOCF: *last observation carried forward*; Nx: número de pacientes sem ausência de valores.

A mínima diferença clinicamente importante (MCID) no escore NRS (entre pacientes com escore basal de NRS ≥ 4) foi alcançada logo na semana 1 entre uma porcentagem significativamente maior de pacientes tratados com ixequizumabe (IXEQ2W: 41,3%, IXEQ4W: 38,0%) do que com placebo ou etanercepte (7,0% e 14,1%, respectivamente; todas as comparações, $p < 0,001$).

Porcentagens significativamente mais elevadas de pacientes tratados com ixequizumabe do que com placebo ou etanercepte continuaram a atingir o MCID em cada visita subsequente, incluindo a semana 12 (IXEQ4W: 79,9%; IXEQ2W: 82,5%; placebo: 20,9%; etanercepte: 64,1%; todas as comparações, $p < 0,001$). Entre os pacientes que receberam ixequizumabe durante a indução de 12 semanas, a porcentagem que alcançou o MCID no escore NRS na semana 12 foi mantida ao longo do período de extensão após continuar o tratamento com ixequizumabe ou mudar para a dose de manutenção, a cada 4 semanas (Figura 18). Entre os pacientes que receberam placebo nas 12 semanas de indução, houve um rápido aumento na porcentagem

de pacientes que alcançaram MCID no escore NRS após a mudança para a dose de manutenção com IXEQ4W (Figura 18). Entre os pacientes que receberam etanercepte na indução, após a mudança para ixequizumabe na semana 12, houve uma ligeira piora na porcentagem de pacientes que atingiram a MCID no escore NRS na 16ª semana, após a qual um aumento foi evidente na semana 20 (Figura 18).

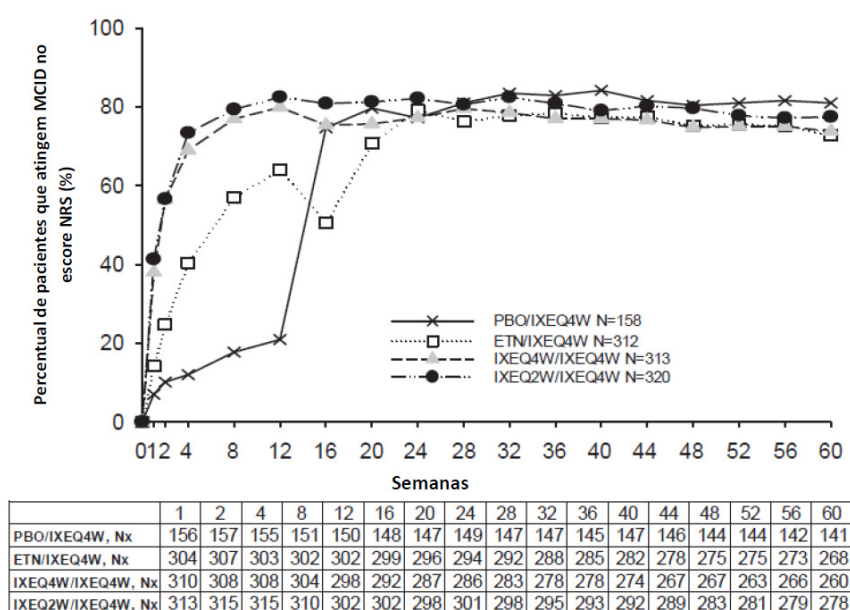


Figura 18. Percentual de pacientes (entre aqueles com escore NRS ≥ 4 no baseline) que atingiram mínima diferença clinicamente importante na escala de avaliação de gravidade do prurido NRS ao longo de 60 semanas no estudo UNCOVER 3. Adaptado de Kimball, 2018. (73)

PBO: placebo; ETN: etanercepte; IXEQ4W: ixequizumabe a cada 4 semanas; IXEQ2W: ixequizumabe a cada 2 semanas; MCID: mínima diferença clinicamente importante; Nx: número de pacientes sem ausência de valores.

O estudo concluiu que a terapia de manutenção com ixequizumabe foi capaz de sustentar a melhora na gravidade do prurido ao longo de 60 semanas.

Valenzuela 2017 (74)

Uma subanálise do estudo UNCOVER 3 foi realizada por Valenzuela *et al.*, 2017 (74), e avaliou os resultados entre 12 e 60 semanas de tratamento de uma subpopulação de 102 pacientes latino americanos (Argentina, Chile e México). Considerando a população por intenção de tratar (ITT), 14 pacientes receberam placebo, 30 etanercepte, 29 IXEQ2W e 29 IXEQ4W

durante o período de indução. Desses 102 pacientes, 97 continuaram no período de extensão do estudo, até a semana 60.

Dentre os pacientes latino americanos, ambos os regimes de tratamento com ixequizumabe demonstraram maior eficácia do que o placebo e etanercepte na semana 12, em relação aos desfechos de PASI 75 e sPGA 0/1. De modo geral, os resultados de eficácia foram alinhados aos observados na população ITT do estudo UNCOVER 3. Além disso, os pacientes da subpopulação em questão que receberam ixequizumabe na fase de indução demonstraram uma melhora estatisticamente significativa em comparação ao placebo para PASI 90 e PASI 100 (IXEQ2W – PASI 90 e 100 $p < 0,001$ versus placebo; IXEQ4W – PASI 90 $p < 0,001$ versus placebo, PASI 100 $p = 0,002$ versus placebo).

Na semana 12, PASI 90 e PASI 100 foram alcançados por, respectivamente, 96,6% e 62,1% dos pacientes que receberam IXEQ2W e 75,9% e 48,3% dos que receberam tratamento com IXEQ4W, versus 0% e 0% para o grupo placebo e 46,7%.

Para os pacientes latino americanos que continuaram o estudo durante o período de extensão até a semana 60 com IXEQ4W, sPGA 0/1 e PASI 75 foram mantidos ou atingidos, respectivamente, por 86,7% a 100% e 88,5% a 100%.

A qualidade de vida, medida através da DLQI, apresentou melhora na semana 12, com maiores proporções de pacientes que receberam IXEQ2W e IXEQ4W alcançando DLQI 0/1, comparado ao placebo.

Em relação à segurança, durante o período de indução, a incidência de EASs para pacientes latino americanos foi maior com o tratamento de IXEQ4W, quando comparado ao tratamento com IXEQ2W ou placebo. Na semana 60, a incidência de EASs foi maior em pacientes do grupo que recebeu IXEQ2W durante o período de indução e IXEQ4W durante a extensão. Os EAs emergentes do tratamento foram reportados por $\geq 5\%$ dos pacientes dessa subpopulação que foram expostos à terapia com ixequizumabe.

Conclui-se, portanto, que nessa subpopulação, o ixequizumabe comparado ao placebo gerou uma resolução significativa da psoríase em placas, sendo o perfil de segurança comparável ao observado na população geral do estudo UNCOVER 3. (64)

Imafuku 2017 (75)

Outra subanálise foi realizada em 33 pacientes japoneses do estudo UNCOVER 1, conduzida por Imafuku *et al.*, 2017 (75). Desses, 13 ficaram no grupo placebo, 12 no grupo IXEQ4W e 8 no grupo IXEQ2W.

Para essa subpopulação, na semana 12, mais pacientes tratados com ixequizumabe *versus* placebo atingiram sPGA (0,1) ($\geq 66,7\%$ *versus* 0%), $\geq 75\%$ de melhora do PASI ($\geq 75\%$ *versus* 0%) e sPGA (0) ou melhora de 100% no PASI (ambos $\geq 33,3\%$ *versus* 0%), com melhora dos sintomas e qualidade de vida. Na semana 60, 100% (IXEQ4W), 40,0% (IXEQ12W) e 16,7% (placebo) mantiveram sPGA (0,1).

Da semana 0 a 12, os EAET foram observados em 76,9% (placebo), 75,0% (IXEQ4W) e 87,5% (IXEQ2W) dos pacientes, e da semana 12 a 60 foram observados 66,7% (placebo) e 100% (IXEQ12W, IXEQ4W). Os pacientes tratados com ixequizumabe não apresentaram EAs emergentes do tratamento graves, e foi reportado um EAET sério (IXEQ4W). A infecção foi o EAET mais frequente.

Em conclusão, o uso de ixequizumabe por 60 semanas foi eficaz e seguro para pacientes japoneses com psoríase em placas moderada a grave e, em geral, os resultados foram alinhados aos achados de UNCOVER 1.

Kimball 2016 (39)

Uma subanálise dos estudos UNCOVER 1, UNCOVER 2 e UNCOVER 3 (62,64), foi realizada por Kimball *et al.*, 2016 (39), a fim de avaliar a melhora da gravidade do prurido, dor na pele e incômodo devido a aparência da pele causada pela psoríase.

Os desfechos incluíram: gravidade do prurido, medido através da NRS, gravidade da dor na pele e incômodo devido a aparência da pele causada pela psoríase, através da EVA e PSAB, respectivamente.

Em relação a gravidade do prurido, medida pelos escores na NRS, os pacientes dos grupos ixequizumabe reportaram melhora significativamente maior (média da melhora em relação ao *baseline* variou de 4,9 a 5,4 pontos) do que a observada no grupo placebo (0,2 a 0,6 pontos; todas comparações $p < 0,001$). Essas melhoras também foram clinicamente significativas para a

maioria dos pacientes nos braços de tratamento ativo (etanercepte). Dentre os pacientes com escore NRS de 4 ou mais no *baseline*, uma melhora de 4 ou mais pontos foi alcançada por 76,8% a 85,9% dos pacientes que receberam ixequizumabe na semana 12 ($p < 0,001$ versus placebo).

Após 12 semanas, os pacientes que receberam ambas as dosagens de ixequizumabe demonstraram melhora estatisticamente significativa ($p < 0,001$) na dor na pele (média de melhora a partir do *baseline* variou entre 33,4 a 38,7 pontos) comparado ao placebo (-2,4 a 1,0 pontos).

Em relação ao incômodo causado pela psoríase, a média dos escores de PSAB no *baseline* entre os 3 estudos variou de 24,1 a 24,5. Na semana 12, os pacientes tratados com ixequizumabe demonstraram melhoras estatisticamente significativas ($p < 0,001$) (média de melhora desde o *baseline* variou entre 18,9 a 20,1 pontos) comparado ao placebo (1,8 a 3,9 pontos). Essas melhoras no PSAB total incluíram melhoras estatisticamente significativas em cada escore individual de cada item do PSAB.

Em conclusão, após o tratamento com ixequizumabe, os pacientes apresentaram melhoras rápidas, estatística e clinicamente significativas na gravidade do prurido e outros sintomas relacionados à psoríase, como dor na pele e incômodo em relação a aparência da pele.

Armstrong 2016 (40)

Armstrong *et al.*, 2016 (40), realizaram uma subanálise dos estudos UNCOVER 1, UNCOVER 2 e UNCOVER 3 a fim de avaliar o impacto da terapia com ixequizumabe na produtividade no trabalho.

Essa análise utilizou a WPAI-PSO como medida para a produtividade, comparando os valores obtidos no *baseline* até as semanas 12 e 60.

Na comparação entre o *baseline* e a semana 12, no estudo UNCOVER 1, os pacientes que receberam IXEQ4W e IXEQ2W demonstraram uma melhora significativa em relação ao placebo em todos os escores de WPAI-PSO (absenteísmo: $p < 0,001$ e $p = 0,003$, respectivamente; presenteísmo: $p < 0,001$ para ambas as doses; perda de produtividade no trabalho: $p < 0,001$ para ambas as doses; prejuízo das atividades: $p < 0,001$ para ambas as doses).

No estudo UNCOVER 2, os pacientes tratados com IXEQ4W e IXEQ2W apresentaram melhora significativa quando comparados ao placebo para os escores relacionados ao presenteísmo, perda de produtividade no trabalho e prejuízo das atividades ($p < 0,001$ para todas as comparações em todos os escores). Para a dosagem a cada 2 semanas, ixequizumabe apresentou melhora significativa para o escore de absenteísmo, quando comparado ao placebo ($p = 0,02$).

No estudo UNCOVER 3, na semana 12, a melhora na produtividade nos grupos que receberam IXEQ4W e IXEQ2W foi estatisticamente significativa quando comparada ao placebo em todos os escores WPAI-PSO (absenteísmo: $p = 0,045$ e $p = 0,01$; presenteísmo: $p < 0,001$ para ambas doses; perda de produtividade no trabalho $p < 0,001$ para ambas doses; prejuízo das atividades: $p < 0,001$ para ambas as doses).

A melhora nos escores dos 4 domínios do WPAI-PSO foi mantida nas semanas 24 a 60 para os pacientes que receberam ixequizumabe. Em contraste, os pacientes respondedores na semana 12, tratados com placebo na fase de manutenção, apresentaram piora nos 4 domínios do WPAI-PSO após a semana 24.

No estudo UNCOVER 1, houve melhora significativa em relação ao *baseline* para os grupos que receberam ixequizumabe/ixequizumabe (Q4W) *versus* ixequizumabe/placebo para os escores de presenteísmo, perda de produtividade no trabalho e prejuízo das atividades nas semanas 24, 36, 52 e 60. Contudo, uma melhora significativa para o escore de absenteísmo foi observada apenas na semana 52. No estudo UNCOVER 2, os pacientes que receberam IXEQ4W apresentaram uma melhora significativa desde o *baseline*, em relação aos pacientes do grupo ixequizumabe/placebo para o presenteísmo e prejuízos das atividades em todas as medidas de tempo, exceto presenteísmo na semana 24 e perda de produtividade no trabalho nas semanas 52 e 60.

Portanto, foi concluído que os pacientes tratados com ixequizumabe apresentam melhoras, de curto e longo prazo, na produtividade do trabalho, que pode levar a redução dos custos relacionados à produtividade em pacientes com psoríase.

Leonardi 2017 (76)

Leonardi *et al.*, 2017 (76), conduziram uma análise *post hoc* a partir dos estudos UNCOVER 2 e UNCOVER 3 (64), a fim de avaliar a velocidade de início da melhora clinicamente relevante induzida por ixequizumabe na QVRS.

Para a análise da qualidade de vida e do prurido foram utilizados o DLQI e a escala NRS prurido, respectivamente.

Ao todo, foram incluídos 2.570 pacientes na análise, sendo 361 no grupo placebo, 740 no grupo etanercepte, 733 IXEQ4W e 736 IXEQ2W.

Foram observadas diferenças significativamente melhores no tempo para uma melhora no DLQI ≥ 5 pontos ou NRS prurido ≥ 4 pontos para IXEQ2W ou IXEQ4W em comparação ao placebo ($p < 0,001$) (Tabela 22).

Tabela 22. Melhoras no tempo para DLQI e NRS prurido. Leonardi, 2017. (76)

	Placebo (n=361)	IXEQ2W (n=736)	IXEQ4W (n=733)
DLQI			
N (escore ≥ 5 no <i>baseline</i>)	312	625	617
Tempo para uma redução ≥ 5 pontos, mediana (semanas)	>12 (12; NA)§	2,1 (NA; NA)	2,1 (NA; NA)
HR (IC 95%) vs. placebo	-	3,4 (2,9; 4,1)*	3,2 (2,7 a 3,8)*
NRS prurido			
N (escore ≥ 4 no <i>baseline</i>)	292	622	603
Tempo para uma redução ≥ 4 pontos, mediana (semanas)	>12 (12; NA)§	2,1 (NA; NA)	2,1 (NA; NA)
HR (IC 95%) vs. placebo	-	5,7 (4,6; 7,1)*	5,4 (4,4. 6,8)*

* $P < 0,001$; § por protocolo, os não respondedores ao placebo no estudo UNCOVER 2 e os pacientes tratados com placebo no UNCOVER 3 iniciaram o uso de ixequizumabe na semana 12, dessa forma > 12 semanas significa que não foi alcançado durante o período de indução; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; IXEQ2W: ixequizumabe 80 mg a cada 2 semanas; IXEQ4W: ixequizumabe 80 mg a cada 4 semanas; DLQI: *Dermatology Quality of Life Index*; NRS: *Numeric Rating Scale*.

O tempo mediano em que 50% dos pacientes atingiram uma redução de ≥ 5 pontos na DLQI foi de 2,1 semanas para IXEQ2W ou IXEQ4W *versus* > 12 semanas para o placebo. Do mesmo modo, a mediana do tempo para que 50% dos pacientes atingissem uma redução de ≥ 4 pontos no NRS prurido foi menor para pacientes tratados com ixequizumabe (2 semanas, ambos grupos) comparado ao placebo (> 12 semanas).

Dessa forma, concluiu-se que os pacientes tratados com ixequizumabe alcançaram mais rapidamente melhoras na QVRS e no prurido, quando comparados aqueles que receberam placebo.

Guenther 2017 (77)

Guenther *et al.*, 2017 (77), realizaram uma subanálise dos estudos UNCOVER 2 e UNCOVER 3 (64), cujo objetivo foi verificar o efeito do tratamento com ixequizumabe nas dificuldades dos relacionamentos pessoais relacionados à pele.

Os dados agrupados ($n=2.570$) dos problemas relacionados à pele foram obtidos de pacientes com psoríase em placas moderada a grave que foram randomizados para o grupo placebo ($n=361$), etanercepte duas vezes por semana ($n=740$) ou 80 mg de IXEQ4W ($n=733$) ou IXEQ2W ($n=736$) por 12 semanas.

Os itens 8 e 9⁷ do DLQI *Personal Relationships Domain* (PRD) foram utilizados para avaliar o quanto a pele causa qualquer dificuldade de relacionamento pessoal nas semanas 0, 2, 4 e 12.

Os valores de PRD (média \pm DP) no *baseline* foram semelhantes em todos os grupos de tratamento (placebo: $1,8 \pm 1,9$; IXEQ4W: $1,6 \pm 1,8$; IXEQ2W: $1,7 \pm 1,8$). O tratamento com ixequizumabe melhorou significativa e rapidamente (antes de 2 semanas, quando os primeiros dados de DLQI foram coletados) o escore médio de PRD em comparação ao placebo ($p<0,001$ em todos os períodos de tempo). Após 12 semanas, o escore médio apresentou melhora (diminuiu) em 1,3 e 1,4 a partir das pontuações do *baseline* de 1,7 e 1,6 para os grupos IXEQ2W e IXEQ4W, respectivamente.

⁷Item 8: avalia o quanto que a condição da pele do paciente com psoríase criou problemas de relacionamento pessoal (0=nenhum a 3=muito). Item 9: avalia o quanto que a condição da pele do paciente com psoríase causou dificuldades sexuais (0= nenhum a 3= muito).

Até a semana 12, apenas 12,9% e 18,1% dos pacientes nos grupos IXEQ2W e IXEQ4W reportaram dificuldades sexuais relacionadas à pele, comparado 49,3% para placebo (ambos $p \leq 0,001$). Apenas alguns pacientes reportaram prejuízo na saúde sexual na semana 12 para IXEQ2W (1,8%) e IXEQ4W (3,8%) comparado ao placebo (18,8%; $p < 0,001$ para ambos).

Conclui-se que, portanto, que o ixequizumabe melhora o PRD relacionado à pele em pacientes com psoríase em placas moderada a grave.

Reich 2017 (78)

Reich *et al.*, 2017 (78) realizaram uma análise integrada de sete estudos que incluíram pacientes com psoríase em placas moderada a grave: UNCOVER 1, UNCOVER 2, UNCOVER 3, UNCOVER J, UNCOVER A⁸. (64,79–81)

O objetivo principal dessa análise foi avaliar a segurança do tratamento com ixequizumabe por meio da quantificação de casos de doença inflamatória intestinal (doença de Crohn e colite ulcerativa).

Ao todo, 4.209 pacientes foram expostos a qualquer dose de ixequizumabe e compreenderam a população geral de segurança. Nesta população, 29 pacientes reportaram suspeita de doença de Crohn (n=12) ou colite ulcerativa (n=17). A exposição ajustada para a taxa de incidência foi de 1,1/1.000 pacientes-anos de exposição para doença de Crohn e, para colite ulcerativa, 1,9/1.000 pacientes-anos de exposição.

Durante o período de indução, dois pacientes que receberam 80 mg de IXEQ2W e IXEQ4W reportaram suspeita de EAET/EAS relacionados a doença de Crohn. Dois pacientes que receberam 80 mg de IXEQ2W reportaram colite ulcerativa após 14 e 62 dias de tratamento.

Durante o período de manutenção dos estudos UNCOVER 1 e UNCOVER 2, um total de oito pacientes reportaram EAET/EAS relacionados a doença inflamatória intestinal, cinco apresentaram suspeita de EAET/EAS relacionados à doença de Crohn e três à colite ulcerativa.

No conjunto de análise total (excluindo os períodos de indução e manutenção), 17 pacientes relataram suspeita de doença de Crohn (n=5) ou colite ulcerativa (n=12), sendo 9 pacientes

⁸ Estudo não incluído nas evidências principais deste dossiê, que comparou ixequizumabe 80 mg a cada 4 semanas, administrado por seringa pré-preenchida com auto-injetor.

considerados como casos definitivos ou prováveis (2 com doença de Crohn; 7 com colite ulcerativa).

Em conclusão, pôde-se observar que os casos de doença de Crohn e colite ulcerativa foram incomuns (<1%) com o tratamento de ixequizumabe em pacientes com psoríase em placas moderada a grave.

Saeki 2015 - UNCOVER J (80)

Saeki *et al.*, 2015 (80), conduziram o estudo UNCOVER J, um estudo clínico de fase III, de braço único, aberto, em pacientes japoneses com psoríase em placas moderada a grave, psoríase eritrodérmica e psoríase pustulosa generalizada. Contudo, essa descrição irá contemplar apenas a população de interesse, de pacientes com psoríase em placas.

Foram considerados elegíveis, pacientes com pelo menos 20 anos de idade, diagnosticados com psoríase com pelo menos seis meses antes do *baseline*, e candidatos à fototerapia e/ou terapia sistêmica. Para a psoríase em placas, especificamente, considerou-se ainda pacientes com PASI \geq 12, sPGA \geq 3 e BSA \geq no *baseline*. Não foram considerados elegíveis pacientes que receberam qualquer tratamento com biológico recentemente ou em uso concomitante com o uso estudo.

No *baseline* (semana 0), os pacientes receberam 160 mg de ixequizumabe seguido de 80 mg a cada 2 semanas até a semana 12. Após, os pacientes receberam 80 mg de dose de manutenção a cada 4 semanas até a semana 52.

O desfecho primário incluiu a proporção de pacientes que alcançou uma melhora \geq 75% no PASI na semana 12 em relação ao *baseline*. Os desfechos secundários incluíram: PASI 90, PASI 100, sPGA de 0 e sPGA de 0 ou 1, EVA e NRS, DLQI, segurança.

Ao todo, foram recrutados 107 pacientes. Desses, 91 receberam tratamento com ixequizumabe (psoríase em placas: n=78).

Para a população com psoríase em placa, um paciente apresentou neutropenia leve no *baseline* e descontinuou na semana 5. Além disso, 17,9% já haviam sido submetidos ao tratamento prévio com agentes biológicos e 15,4%, 47,4%, 14,1% e 44,9% já haviam utilizado metotrexato, ciclosporina, etretinato ou outra terapia prévia sistêmica não biológica.

De acordo com os resultados, em relação aos pacientes com psoríase em placas, na semana 12 de tratamento, 98,7% dos pacientes alcançaram resposta PASI 75, 83,3% PASI 90 e 32,1% PASI 100. Na semana 24, 91% alcançou resposta PASI 75 e 85,9% PASI 90. A taxa de resposta para PASI 100 apresentou melhora (46,2%) ao longo da semana 24.

Na semana 12, 89,7% dos pacientes com psoríase em placas que receberam tratamento com ixequizumabe apresentaram escore sPGA de 0 ou 1 e 35,9% sPGA de 0.

Em relação aos escores de EVA para dor, foi observada uma redução média de $47,3 \pm 22,1$ na semana 12 e $45,4 \pm 22,4$ na semana 24. Logo na primeira semana, foi observada uma redução [desvio padrão (DP)] no NRS de prurido ($-2,0 \pm 2,3$) e esse se manteve em queda até a semana 12 ($-4,7 \pm 2,7$), com resultado mantido até a semana 24 ($-4,9 \pm 2,9$). Quanto à qualidade de vida, foi observada melhor no DLQI logo na semana 2 [média (\pm DP) $-6,6 \pm 5$] e continuou a melhorar até a semana 12 ($-9,3 \pm 5,8$), sendo esta melhora mantida até a semana 24 ($-9,4 \pm 6,6$).

Considerando o perfil de segurança do ixequizumabe (Tabela 23) no tratamento da psoríase em placas, os EAs emergentes do tratamento (EAETs) mais frequentes foram: nasofaringite (25,6%), eczema (12,8%), reação no local da injeção (10,3%) e dermatite seborreica (10,3%).

Tabela 23. Perfil de segurança ao longo de, pelo menos, 24 semanas. Adaptado de Saeki, 2015. (80)

n (%)	Psoríase em placas (n=78)
Pacientes com \geq EAET	64 (82,1)
EAs que levaram a descontinuação*	1 (1,3)
Óbitos	0
EASs	0
EAs de interesse	
Desordem hepática	4 (5,1)
Citopenias	3 (3,8)
Infecções	39 (50,0)
Reação alérgica/ hipersensibilidade†	17 (21,8)
Reação no local de injeção‡	12 (15,4)

*Um EA leve de neutropenia, com início antes da administração, ocorreu em um paciente com psoríase em placas e levou a descontinuação do estudo.

†Baseado nos seguintes termos: eczema, prurido, urticária e reação tóxica da pele.

‡Baseado nos seguintes termos: reação no local de injeção, dor no local de injeção, inchaço no local da injeção e eritema no local da injeção.

EAET: evento adverso emergente do tratamento; EAS: evento adverso sério; EA: evento adverso.

Em conclusão, foi observado que pacientes com psoríase em placas moderada a grave tratados com ixequizumabe atingem respostas PASI 75, apresentando um perfil de segurança consistentes com os resultados já reportados, sem sinais de segurança inesperados.

Saeki 2017 (82)

Saeki *et al.*, em 2017 (82), publicaram os resultados de seguimento de 52 semanas para o estudo UNCOVER J (ensaio clínico em pacientes japoneses) (80).

Pacientes com psoríase em placa responderam ao tratamento com ixequizumabe e o desfecho clínico foi mantido durante 52 semanas (Figura 19). Na semana 52, 92,3% dos pacientes atingiram resposta PASI 75, 80,8% atingiram PASI 90 e 48,7% alcançaram PASI 100. Nas análises de subgrupo, a taxa de resposta PASI 75 não foi afetada pelas características basais, como idade, BSA inicial ou tratamento prévio.

Melhoras nos escores PASI e sPGA foram observadas logo uma semana após o início do tratamento, com pico da resposta em aproximadamente 12 semanas, que foram mantidas ao longo de 52 semanas (Figura 19). Em 52 semanas, aproximadamente metade dos pacientes atingiram resolução completa ou remissão da psoríase em placas com uso de ixequizumabe (avaliada por PASI 100 ou PPGA [0]; Figura 19).

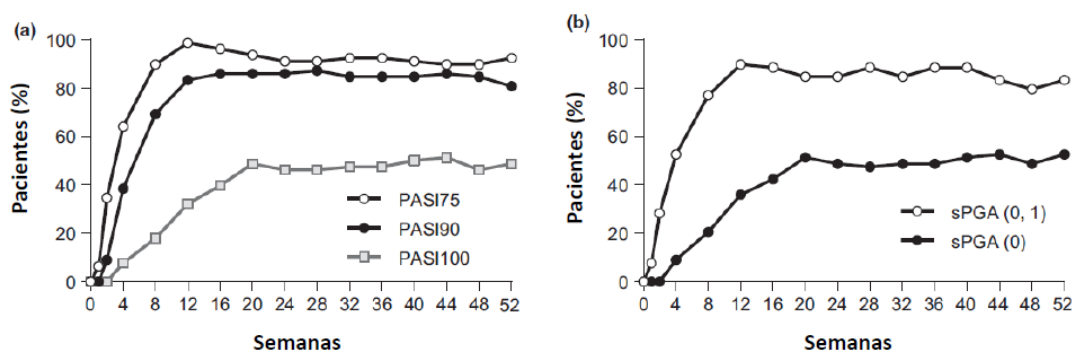


Figura 19. (a) Proporção de pacientes com psoríase em placas com taxas de resposta PASI 75, PASI 90, PASI 100 e (b) sPGA (0, 1), sPGA (0) durante o estudo de 52 semanas em pacientes japoneses. Adaptado de Saeki, 2017. (82)

MI: imputação múltipla; mMI: imputação múltipla modificada; PASI: *Psoriasis Area Severity Index*.

Durante o estudo de 52 semanas, os EAs emergentes do tratamento (independente da sua relação com o medicamento do estudo) foram reportados por 79 dos 91 pacientes (86,8%; Tabela 24). Entre os pacientes com EAs emergentes do tratamento, a maioria (75/79) relatou eventos leves ou moderados. Nenhuma morte foi relatada.

Tabela 24. Segurança durante as 52 semanas de tratamento com ixequizumabe em pacientes com psoríase em placas. Adaptado de Saeki, 2017. (82)

n (%)	Psoríase em placas (n=78)
Pacientes com ≥ 1 EAET	67 (85,9)
EAs que levaram à descontinuação	3 (3,8)
Mortes	0
EA sérios	3 (3,8)
EAs de especial interesse, n (%)	
Infecções	48 (61,5)
Reações alérgicas/hipersensibilidade	22 (28,2)
Reação no local de injeção	12 (15,4)
Hepáticas	7 (9,0)
Citopenias	3 (3,8)

Depressão	1 (1,3)
Malignidades	1 (1,3)
Cerebrocardiovasculares	0
Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	0
Doença pulmonar intersticial	0

EA: evento adverso; EAET: evento adverso emergente do tratamento.

Comparações indiretas versus outros agentes biológicos

Sbidian 2017 (56)

Foram descritas separadamente nesta seção, as estimativas para todos os desfechos observadas na metanálise em rede para a comparação entre ixequizumabe e os agentes biológicos etanercepte e adalimumabe. Os resultados observados encontram-se descritos na Tabela 25. (56)

Os resultados indicaram que, ixequizumabe foi significativamente superior em termos de eficácia aos agentes anti-TNF alfa etanercepte e adalimumabe. Não foram observadas diferenças significativas em termos de EAS. Resultados ligeiramente desfavoráveis foram observados na comparação *versus* etanercepte e adalimumabe para EAs.

Tabela 25. Efeitos relativos estimados pela metanálise em rede para ixequizumabe versus agentes biológicos. Cada célula apresenta a razão de risco e o intervalo de confiança 95% (qualidade de vida em diferença da média). Resultados significativos estão destacados em negrito. Sbidian, 2017. (56)

Ixequizumabe versus:	PASI 90 ¹	EAS	PASI 75 ¹	EAs	PGA 0/1 ¹	Qualidade de vida ²
Etanercepte	3,01 (2,46 a 3,68)	1,14 (0,66 a 1,94)	1,87 (1,51 a 2,32)	1,09 (1,00 a 1,18)	2,14 (1,60 a 2,87)	-0,57 (-0,83 a -0,30)
Adalimumabe	2,18 (1,37 a 3,48)	1,10 (0,52 a 2,31)	1,76 (1,25 a 2,48)	1,15 (1,04 a 1,28)	1,88 (1,23 a 2,88)	-0,66 (-0,97 a -0,35)

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; EAS: evento adverso sério; EAs: eventos adversos; PGA: *static Physician's Global Assessment*. ¹ Resultados maiores que 1 indicam maior chance de alcançar resposta com o tratamento com ixequizumabe. ² Resultados menores do que 0 no desfecho de qualidade de vida favorecem ixequizumabe.

Carvalho 2017 (58)

Foram descritas separadamente nesta seção, as estimativas para todos os desfechos observadas nas comparações *versus* placebo para ixequizumabe e os agentes biológicos etanercepte e adalimumabe. Os resultados observados para estes comparadores e para ixequizumabe encontram-se descritos na Tabela 26. (58)

Com base nos resultados apresentados, novamente observou-se que ixequizumabe apresentou a maior RD (*versus* placebo) para todos os desfechos avaliados (PASI 75, PASI 90 e PASI 100), assim como o menor NNT.

Tabela 26. Resumos dos resultados observados. Carvalho, 2017. (58)

Medicamento/dose	PASI 75		PASI 90		PASI 100		Desfecho primário (semanas)
	RD (IC 95%)	NNT	RD (IC 95%)	NNT	RD (IC 95%)	NNT	
Adalimumabe (80 mg semana 0 + 40 mg semana 1) + 40 mg a cada 2 semanas	0,62 (0,58 a 0,67)	1,61	0,43 (0,39 a 0,46)	2,32	0,18 (0,12 a 0,24)	5,55	12-16
Etanercepte 50 mg/semana	0,31 (0,27 a 0,35)	3,22	0,10 (0,07 a 0,13)	10	0,06 (0,01 a 0,10)	16,6	12
Ixequizumabe 160 mg na semana 0 e 80 mg a cada 2 semanas	0,84 (0,81 a 0,88)	1,19	0,69 (0,65 a 0,72)	1,44	0,37 (0,35 a 0,40)	2,70	12

RD: diferença de risco; IC: intervalo de confiança; NNT: número necessário para tratar.

Comparações diretas *versus* outros agentes biológicos

Griffiths 2015 - UNCOVER 2 e UNCOVER 3 (resultados para comparação ixequizumabe *versus* etanercepte) (64)

PASI 75:

Os dois regimes de ixequizumabe apresentaram melhor eficácia do que o etanercepte na semana 12 ($p < 0,0001$ para cada dose de ixequizumabe *versus* etanercepte). Foi observada uma maior proporção de pacientes que alcançaram PASI 75 até a semana 12 nos grupos de ixequizumabe do que no grupo etanercepte:

- UNCOVER-2: $p = 0,0001$ (IXEQ4W) e $p = 0,022$ (IXEQ2W).
- UNCOVER-3: $p = 0,035$ (IXEQ4W) e $p = 0,0003$ (IXEQ2W).

Percentual de pacientes que alcançaram PASI 75 na semana 12:

	IXEQ2W	IXEQ4W	ETN
UNCOVER-2	89,7%	77,5%	41,6%
UNCOVER-3	87,3%	84,2%	53,4%

IXEQ2W: ixequizumabe a cada duas semanas; IXEQ4W: ixequizumabe a cada quatro semanas; ETN: etanercepte.

PASI 90:

Até a semana 12, uma maior proporção de pacientes que receberam ixequizumabe, alcançaram PASI 90, comparado ao etanercepte e ambos estudos:

- UNCOVER-2: $p = 0,0002$ (IXEQ4W) e $p < 0,0001$ (IXEQ2W).
- UNCOVER-3: $p < 0,0001$ (IXEQ4W) e $p = 0,0001$ (IXEQ2W).

Percentual de pacientes que alcançaram PASI 90 na semana 12:

	IXEQ2W	IXEQ4W	ETN
UNCOVER-2	71%	60%	19%

UNCOVER-3	68%	65%	26%
------------------	-----	-----	-----

IXEQ2W: ixequizumabe a cada duas semanas; IXEQ4W: ixequizumabe a cada quatro semanas; ETN: etanercepte.
 $p < 0,0001$ para ambas doses de ixequizumabe versus etanercepte.

PASI 100:

Maior proporção de pacientes do grupo ixequizumabe alcançaram resolução da psoríase em placas quando comparado ao grupo etanercepte até a semana 4:

- UNCOVER-2: $p = 0,0001$ (IXEQ4W) e $p < 0,0001$ (IXEQ2W)
- UNCOVER-3: $p < 0,0001$ (IXEQ4W) e $p < 0,0001$ (IXEQ2W).

Percentual de pacientes que alcançaram PASI 100 na semana 12:

	IXEQ2W	IXEQ4W	ETN
UNCOVER-2	41%	31%	5%
UNCOVER-3	38%	35%	7%

IXEQ2W: ixequizumabe a cada duas semanas; IXEQ4W: ixequizumabe a cada quatro semanas; ETN: etanercepte.
 $p < 0,0001$ para ambas doses de ixequizumabe versus etanercepte.

Qualidade de vida (DLQI):

A qualidade de vida melhorou a partir da semana 2 com maiores proporções de pacientes recebendo ixequizumabe (ambas dosagens) alcançando DLQI 0/1, comparado ao etanercepte nos dois estudos ($p < 0,0001$, para ambas doses de ixequizumabe *versus* etanercepte).

NRS:

Para os pacientes com escores de 4 ou mais no *baseline*, foram observadas diferenças significativas na porcentagem de pacientes com melhora de 4 ou mais pontos nos grupos ixequizumabe *versus* etanercepte já na semana 1 ($p < 0,0001$ para cada dose de ixequizumabe *versus* etanercepte).

Segurança:

Foram observadas diferenças entre as taxas de pacientes que descontinuaram ixequizumabe, quando comparado ao etanercepte. No UNCOVER-2, 7% dos pacientes descontinuaram o tratamento com etanercepte quando comparado a 3% dos pacientes em uso de IXEQ2W (p=0,008). Para o UNCOVER-3, os valores observados foram de 7% para IXEQ4W comparado com 3% no grupo etanercepte (p=0,047).

A avaliação dos estudos combinados, indicou que a porcentagem de pacientes com EAET foi de 58% para cada grupo de ixequizumabe e de 54% no grupo etanercepte. EAS foram observados em 2% dos pacientes de cada grupo de tratamento.

Eventos adversos nos estudos UNCOVER 2 e UNCOVER 3:

n (%)	ETN (n=739)	IXEQ4W (n=729)	IXEQ2W (n=734)
Qualquer EAET	399 (54%)	419 (58%)	424 (58%)
Óbito	0	0	0
EAS não fatal*	14 (2%)	14 (2%)	14 (2%)
Qualquer infecção	159 (22%)	191 (26%)	190 (26%)
EAET comuns†			
Nasofaringite	55 (7%)	58 (8%)	61 (8%)
Infecção do trato respiratório superior	34 (5%)	24 (3%)	27 (4%)
Reação no local de injeção	80 (11%)	62 (9%)	76 (10%)
Eritema no local de injeção	29 (4%)	14 (2%)	24 (3%)
Dor no local de injeção	9 (1%)	10 (1%)	21 (3%)
Prurido	8 (1%)	16 (2%)	14 (2%)
Cefaleia	31 (4%)	34 (5%)	33 (5%)
Artralgia	17 (2%)	18 (3%)	20 (3%)

EAS: evento adverso sério; EAET: evento adverso emergente do tratamento; IXEQ4W: ixequizumabe a cada 4 semanas; IXEQ2W: ixequizumabe a cada 2 semanas; ETN: etanercepte. *Os dados coletados para os estudos não contêm especificações de quando os eventos se tornaram sérios durante o período de tratamento. †Comum foi definido como qualquer EAET com frequência de 2% ou mais em ambos grupos de ixequizumabe e numericamente mais alta nos grupos ixequizumabe comparado ao placebo.

Em conclusão, UNCOVER 2 e 3 demonstraram que ambos os regimes de tratamento com ixequizumabe apresentaram maior eficácia do que etanercepte no tratamento da psoríase em placas moderada a grave e manutenção de um perfil de segurança satisfatório comparável aos de etanercepte.

Áreas difíceis de tratar:

As taxas de regressão total das lesões do couro cabeludo, palmoplantar e ungueais também foram elevadas e superiores às observadas com etanercepte, porém em consonância à análise da CONITEC em seu relatório de avaliação preliminar, optamos por incluir neste dossiê os dados gerais dos estudos pivotais para avaliação dos desfechos mais comumente utilizados. (64)

Strober 2016 (83)

Um análise integrada de 7 estudos, com base nos resultados de UNCOVER 1, UNCOVER 2 e UNCOVER 3, foi conduzida por Strober *et al.*, 2016 (83), a fim de determinar a segurança do ixequizumabe em pacientes com psoríase em placas moderada a grave.

A população considerada para essa análise incluiu pacientes que receberam pelo menos uma ou mais doses do tratamento do estudo, totalizando 4.209 pacientes que receberam ixequizumabe, com um total de exposição de 6.480 pacientes-ano (mediana de 507 dias, máximo de 1.794 dias).

Durante o período de indução dos estudos UNCOVER 2 e 3, a taxa de incidência de EAET foi similar nos grupos de ixequizumabe e etanercepte, sendo a maioria leve ou moderado. O perfil de segurança global do etanercepte foi comparável ao ixequizumabe. O tipo de EAET mais comum foi infecção. A taxa de incidência de infecções foi significativamente maior no grupo

ixequizumabe total do que no grupo etanercepte, porém esse padrão não se manteve nas infecções individuais.

As taxas de incidência de reações no local de infusão foram similares entre os pacientes tratados com ixequizumabe e etanercepte. Entre os indivíduos com reação no local da infusão, a taxa de incidência de dor no local da infusão foi maior nos pacientes tratados com IXEQ2W do que com etanercepte, e o eritema no local de infusão foi menos frequente em pacientes tratados com IXEQ4W comparado aqueles com etanercepte. As taxas de incidência de EAS e de descontinuação devido a EAs não foram significativamente diferentes entre os grupos etanercepte e ixequizumabe.

A análise integrada de segurança de todos os estudos com ixequizumabe para psoríase, foram registrados 10 óbitos (8 ixequizumabe, 1 etanercepte e 1 paciente não randomizado), sendo a maioria dos óbitos resultado de eventos cardiovasculares.

A taxa de incidência de EAET de interesse especial (incluindo infecções sérias, malignidades, eventos cardiovasculares maiores) foram comparáveis entre ixequizumabe e etanercepte no período de indução.

Destaca-se que uma atualização com dados de 11 estudos foi publicada posteriormente por Langley *et al.*, 2018 (84), que incluiu 5.689 pacientes contabilizando 12.061,5 pacientes-ano expostos ao ixequizumabe. Ao longo de 156 semanas, 83,9% (n=4775) dos pacientes reportaram EAET, sendo 12,9% (n=732) EAET graves. Os EAET mais frequentemente reportados (>6%) foram similares à análise anterior (nasofaringite [22,9%], infecção do trato respiratório superior [13,5%], reação no sítio de injeção [9,5%], cefaleia [7,8%] e artralgia [7,1%]).

EASs foram reportados por 11,8% dos pacientes e óbitos em 0,4%. EAET que levaram a descontinuação do estudo foram reportados por 6,7% dos pacientes. A proporção de pacientes com qualquer infecção foi de 60,8% (taxa de incidência [IC 95%]: 28,7 [27,8 a 29,7] por 100 pacientes-ano), sendo a maioria leve a moderada. Infecções graves foram reportadas em 3% (1,4 [1,2 a 1,6]). Infecções sérias foram reportadas em 2,6% (1,2 [1,1 a 1,5]) dos pacientes, sendo a mais comum celulite (0,5%; 0,2 [0,2 a 0,3]).

Infecções oportunistas apresentaram taxa de incidência de 1,8 (1,6 a 2,1), sendo a mais comum candidíase mucocutânea.

A atualização concluiu que em três anos, os dados de manutenção do tratamento em longo prazo não apresentaram novos achados de segurança relativos ao ixequizumabe no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave.

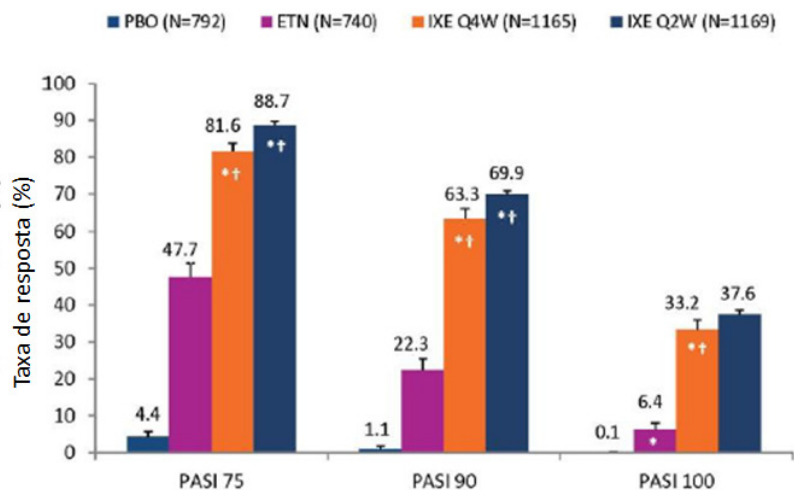
Papp 2018 (85)

Análise integrada dos estudos UNCOVER 1, 2 e 3, que teve como objetivo mostrar a maior eficácia de ixequizumabe comparado ao placebo e etanercepte. (85)

Um total de 3.866 pacientes foram randomizados nos três estudos clínicos. A fase de indução de 12 semanas incluiu 1.169 pacientes tratados com IXEQ2W, 1.165 tratados com IXEQ4W, 740 tratados com etanercepte e 792 tratados com placebo.

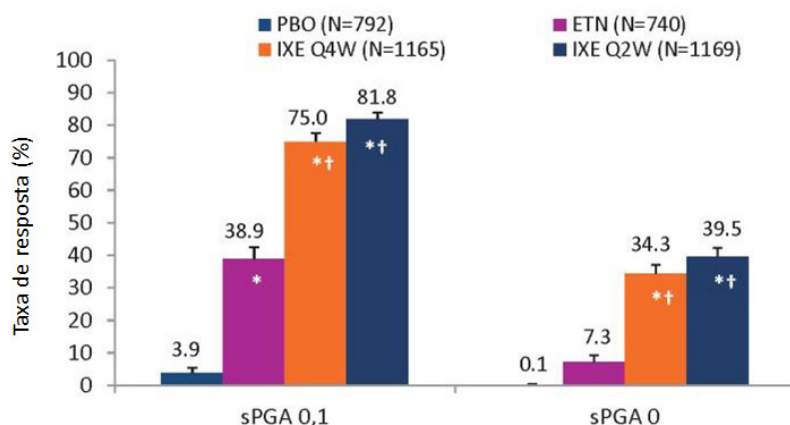
A maioria dos pacientes (95%) completaram a fase de indução. Observou-se um percentual significativamente maior de pacientes no grupo placebo que descontinuaram devido a falta de eficácia quando comparado ao grupo ixequizumabe.

Ixequizumabe foi superior ao placebo ($p < 0,001$) e etanercepte ($p < 0,001$) para sPGA (0,1) e PASI 75 (Figura 20 e Figura 21), com diferenças estatisticamente significativas na melhora do PASI logo na semana 1. Resultados significativamente melhores também foram observados para ixequizumabe para alto nível de resposta clínica e resolução completa da psoríase ($p < 0,001$) (Figura 20 e Figura 21).



Barras de erros representam intervalo de confiança de 95%; ETN: etanercepte; IXE: ixequizumabe; PBO: placebo; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; NRI: *nonresponder imputation*; * $p < 0,001$ vs. PBO; † $p < 0,001$ vs. ETN.

Figura 20. Percentual de pacientes que alcançaram as respostas PASI 75, 90 e 100 na semana 12 (NRI). Papp, 2018. (85)



Barras de erros representam intervalo de confiança de 95%; ETN: etanercepte; IXE: ixequizumabe; PBO: placebo; sPGA: *static Physician Global Assessment*; NRI: *nonresponder imputation*; * $p < 0,001$ vs. PBO; † $p < 0,001$ vs. ETN.

Figura 21. Percentual de pacientes que alcançaram as respostas sPGA(0,1) e sPGA(0) na semana 12 (NRI). Papp, 2018. (85)

Pacientes tratados com ixequizumabe apresentaram melhora significativamente maior que etanercepte e placebo para o percentual de envolvimento do BSA e psoríase ungueal.

Para a segurança, observou-se que o percentual de pacientes que reportaram pelo menos um EAET foi similar entre os grupos ixequizumabe e etanercepte e maior que o grupo placebo. Os eventos com relatos significativamente mais frequentes entre pacientes tratados com ixequizumabe do que etanercepte foram dor no sítio da injeção e náusea. Reações no local da injeção levaram a descontinuação do estudo em 0,3% dos pacientes tratados com ixequizumabe e 0,4% dos pacientes tratados com etanercepte. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos ixequizumabe e etanercepte para o percentual de pacientes com EAS.

Os autores concluíram que ambos os regimes de ixequizumabe apresentaram rápido início de ação e eficácia superior quando comparado com etanercepte e placebo.

Resumos de congresso

SPIRIT-H2H, 2019 (86)

Dados de 24 semanas do estudo de comparação direta para avaliação de eficácia e segurança de ixequizumabe e adalimumabe em pacientes com AP *naïve* para o tratamento com MMCD biológico e que apresentaram resposta inadequada ao tratamento com MMCD sintético.

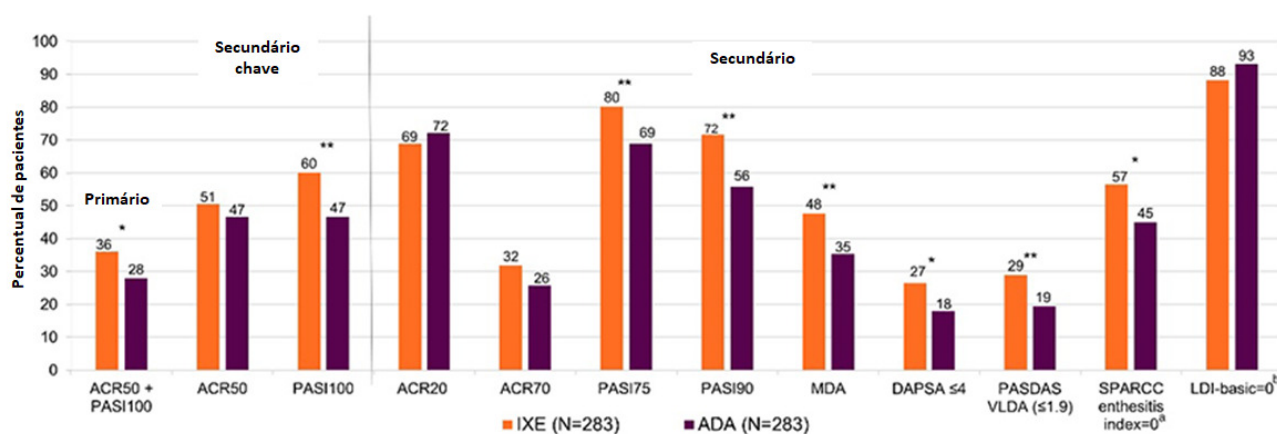
Foram incluídos 556 pacientes com AP e psoríase em placas ($BSA \geq 3\%$). Os pacientes foram randomizados (1:1) para ixequizumabe ($n=283$) ou adalimumabe ($n=283$) por 52 semanas (dose de bula de acordo com a presença/ausência de psoríase moderada a grave). O objetivo primário foi avaliar a superioridade de ixequizumabe *versus* adalimumabe por meio da avaliação de pacientes que alcançaram as respostas ACR50 e PASI100 na semana 24. Objetivos secundários incluíram avaliação de ixequizumabe *versus* adalimumabe na semana 24 para não inferioridade para ACR50 (margem de não inferioridade -12%) e superioridade para PASI100. Desfechos adicionais de AP, pele, desfecho composto *treat to target* (MDA, DAPSA ≤ 4), PASDAS VLDA (*Psoriatic Arthritis Disease Activity Score very low disease activity*) e desfechos reportados pelos pacientes, e segurança também foram avaliados.

Nove pacientes apresentaram PASI=0 e $BSA \geq 3\%$ (inconsistência médica) no *baseline*, esses pacientes foram considerados como respondedoras para PASI100 se PASI=0 e $BSA=0$ na semana 24.

Conforme indicado na Figura 22, todos os desfechos primários e os desfechos secundários foram alcançados na semana 24. A proporção de pacientes que alcançaram tanto a resposta ACR50 e PASI100 foi significativamente maior para ixequizumabe quando comparado ao adalimumabe (36% versus 28%, $p < 0,05$). Adicionalmente, ixequizumabe foi não inferior ao adalimumabe para resposta ACR50 e superior para resposta PASI100 (Figura 22).

Melhoras em relação ao *baseline* foram alcançadas para ambos os tratamentos, com resultados significativamente melhores para ixequizumabe em relação ao adalimumabe para pele e desfecho composto *treat to target*, resolução da entesite (Figura 22) e qualidade de vida relacionada à pele (Tabela 27).

Nenhum desfecho adicional de segurança foi observado.



Pacientes foram estratificados pelo uso de MMCD sintético convencional e presença de psoríase moderada a grave. a: 189 pacientes do grupo ixequizumabe e 171 do grupo adalimumabe apresentavam escore para o índice de entesite SPARCC > 0 no baseline; esses pacientes foram avaliados na semana 24. b: 42 pacientes tratados com ixequizumabe e 58 tratados com adalimumabe apresentavam escore LDI > 0 no baseline; esses pacientes foram avaliados na semana 24; ADA: adalimumabe 80 mg na semana 0, seguido de 40 mg a cada 2 semanas a partir da semana 1 para pacientes com psoríase moderada a grave; ou 40 mg na semana 0, seguido de 40 mg a cada 2 semanas para pacientes sem psoríase moderada a grave. IXE: ixequizumabe 160 mg na semana 0, seguido de 80 mg a cada 2 semanas até a semana 12 e a cada 4 semanas após para pacientes com psoríase moderada a grave; ou 160 mg na semana 0, seguido de 80 mg a cada 4 semanas para pacientes sem psoríase moderada a grave; ACR: American College of Rheumatology; PASI: Psoriasis Area Severity Index score; MDA: minimal Disease activity-PsA; DAPSA: Disease Activity for Psoriatic Arthritis; PASDAS VLDA: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score very low disease activity; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; LDI: Leeds Dactylitis Instrument; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ ixequizumabe versus adalimumabe.

Figura 22. Proporção de pacientes que alcançaram desfechos primários e secundários na semana 24. Mease, 2019. (86)

Tabela 27. Desfechos reportados pelos pacientes. Mease, 2019. (86)

Ixequizumabe (n=283)	Adalimumabe (n=283)
----------------------	---------------------

	<i>Baseline</i>	Varição média dos mínimos quadrados na semana 24	<i>Baseline</i>	Varição média dos mínimos quadrados na semana 24
HAQ-DI	1,20	-0,63	1,27	-0,56
SF-36 PCS	36,80	9,96	36,12	8,82
SF-36 MCS	45,40	4,47	44,85	3,93
DLQI	9,77	-7,81*	9,82	-6,48
<i>Fatigue Severity Numeric Rating Scale</i>	5,87	-2,66	6,46	-2,53

DLQI: *dermatology life quality index*; HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*. *p<0,001 versus adalimumabe.

O estudo conclui que em pacientes naïve para MMCD biológico com AP ativa e psoríase, ixequizumabe foi superior ao adalimumabe em relação a eficácia com base no alcance simultâneo de ACR50 e resposta PASI100 na semana 24. Adicionalmente, melhores resultados foram observados na comparação entre ixequizumabe *versus* adalimumabe para domínios individuais de AP e desfecho composto *treat to target*.

IXORA-S (87)

Burge *et al.*, 2017 (87), conduziram um estudo com o objetivo de comparar desfechos de QVRS entre pacientes com psoríase tratados com ixequizumabe ou ustequinumabe ao longo de 24 semanas.

Os desfechos de DLQI, *36-item Short Form Health Survey Physical Component Summary* (SF-36 PCS) e SF-36 *mental component summary* (MCS) foram avaliados em 2, 4, 12 e 24 semanas.

Os pacientes que receberam ixequizumabe apresentaram melhoras significativas no escore DLQI total *versus* ustequinumabe em 2 e 4 semanas. Em 24 semanas, a média (DP) do escore DLQI total melhorou (diminuiu) para -9,15 (6,66) para ixequizumabe e -9,06 (6,93) para ustequinumabe (não ajustado). No modelo ANCOVA incluindo características do *baseline*, peso ($\leq 100,0$ Kg, $>100,0$ Kg) e região (América do Norte, e Europa Oriental e Ocidental), a variação da média dos mínimos quadrados do *baseline* até a semana 12 foi significativamente melhor para ixequizumabe *versus* ustequinumabe em 12 semanas (-1,22; IC 95%: -2,11 a -0,34; p=0,007), mas não na semana 24 (-0,79; IC 95%: -1,64 a 0,07; p=0,071).

Adicionalmente, a proporção de pacientes que alcançou DLQI 0 ou 1 foi maior, de forma significativa, para ixequizumabe *versus* ustequinumabe em todas as visitas até a semana 24. Os pacientes que receberam ixequizumabe apresentaram melhoras maiores e mais rápidas a partir do *baseline* até a semana 2 (ixequizumabe: 5,9% a 29,1%; ustequinumabe: 5,4% a 9,7%) e até a semana 4 (ixequizumabe: 5,9% a 46,7%; ustequinumabe: 5,4% a 20%). Ixequizumabe apresentou melhoras significativas nos escores DLQI *versus* ustequinumabe: quatro de seis domínios (sintomas e sentimentos, atividades diárias, lazer, trabalho e escola) na semana 2; dois domínios (sintomas e sentimentos) na semana 4 (dados não mostrados); quatro de seis domínios (sintomas e sentimentos, atividades diárias, lazer e tratamento) na semana 12; e um domínio (tratamento) na semana 24.

Em relação aos escores SF-36, as diferenças nas médias dos mínimos quadrados foram melhores, de forma significativa, para ixequizumabe *versus* ustequinumabe na semana 12 para os domínios de dor corporal, função física e aspectos físicos, e para o escore SF-36 PCS. Na semana 24, as diferenças nas médias dos mínimos quadrados para os domínios de dor corporal e função física, além do escore SF-36 PCS, permaneceram significativamente melhores.

Os autores concluíram que o tratamento com ixequizumabe proporcionou melhoras superiores em QVRS comparado com ustequinumabe. Essas melhoras ocorreram já na semana 2 para quatro dos seis domínios do DLQI. Adicionalmente, as respostas DLQI 0 ou 1 foram superiores na semana 2 e em todas as visitas após o *baseline* para ixequizumabe *versus* ustequinumabe.

Leonardi 2019 (88)

Avaliação em longo prazo da eficácia e segurança do tratamento com ixequizumabe ao longo de cinco anos. (88)

Foram reportados dados de extensão do estudo UNCOVER-1 para os pacientes que receberam ixequizumabe de forma contínua (dose de bula) ao longo de 60 semanas. Pacientes respondedores para sPGA 0/1 na semana 12 e que completaram 60 semanas de tratamento puderam entrar na fase de extensão (n=110).

No início do período de extensão (semana 60), as taxas de resposta PASI 75/90/100 foram de 92,7%, 82,7% e 56,4%, respectivamente. As taxas de resposta foram mantidas ao longo de 264 semanas, sendo de 94,3%, 81,8% e 46,6%, respectivamente.

De modo geral, 20,9% (n=23) pacientes passaram para a dose IXEQ2W, de forma a manter ou alcançar a eficácia.

Durante as semanas 60-264, EAET ocorreram em 99 pacientes (taxa de incidência de 31 pacientes-ano), EAS ocorreram em 24 (taxa de incidência de 7,5 pacientes-ano) e não foram observados óbitos.

O estudo conclui que pacientes que receberam ixequizumabe mantiveram altas taxas de melhora sem novos achados de segurança por até cinco anos de tratamento.

Estudo em fase de publicação

O estudo IXORA-R é mais um estudo de comparação direta do programa de desenvolvimento clínico de Ixequizumabe em psoríase. Trata-se de um estudo multicêntrico de 24 semanas, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos para comparar a eficácia e segurança de Ixequizumabe vs. Guselcumabe em pacientes com psoríase em placas moderada a grave (1027 pacientes randomizados).

O IXORA-R demonstrou superioridade de Ixequizumabe no desfecho primário de PASI 100 na semana 12. Sendo que a resposta PASI 100 foi significativamente maior para Ixequizumabe desde a semana 2 e sustentada pelas 12 semanas, demonstrando clareamento da pele rápido e completo nos pacientes tratados com Ixequizumabe.

Além disso, todos os desfechos secundários pré-especificados até a semana 12 foram atingidos. Pacientes tratados com Ixequizumabe apresentaram resultados superiores ao grupo Guselcumabe para PASI 50 na semana 1, PASI 75 na semana 2, PASI 90 nas semanas 4 e 8, PASI 100 nas semanas 4 e 8 e sPGA (0) na semana 12. A melhora foi significativa desde a semana 1 para PASI 90, 75 e 50.

O desenho deste estudo pode ser encontrado no site clinical trials (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03573323?term=IXORA-R&rank=1>).

E pedimos confidencialidade em relação aos resultados aqui descritos uma vez que estes ainda estão em vias de apresentação em congresso e publicação em revista científica.

6 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS

TALTZ® (ixequizumabe), sob o registro de número 112600196 de 15 de dezembro de 2017 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), é indicado para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, que são elegíveis à terapia sistêmica ou fototerapia. (51)

O FDA recomenda o uso de TALTZ® (ixequizumabe) para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica ou fototerapia. (89) O *European Medicines Agency* (EMA) recomenda TALTZ® (ixequizumabe) para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave em adultos candidatos à terapia sistêmica. (90)

Em relação às recomendações por parte das agências internacionais de regulação e de avaliação de tecnologia em saúde, foram encontrados relatórios que recomendam o uso de TALTZ® (ixequizumabe) para psoríase nas seguintes bases:

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Canadá): TALTZ® (ixequizumabe) é recomendado para pacientes com psoríase em placas moderada a grave que apresentaram respostas inadequadas, contraindicações ou intolerância à terapia sistêmica, como metotrexato e ciclosporina. (91)
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE): recomenda TALTZ® (ixequizumabe) como uma opção de tratamento para pacientes adultos com psoríase em placas se a doença for grave (PASI \geq 10 e DLQI $>$ 10), se o paciente for resistente, intolerante ou contraindicado ao tratamento sistêmico padrão (ciclosporina, metotrexato e PUVA, por exemplo), e se o fabricante fornecer o desconto acordado. (92)
- *Therapeutic Goods Administration* (TGA): TALTZ® (ixequizumabe) é recomendado para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, que são candidatos à terapia sistêmica ou fototerapia. (93)

7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1 Objetivo

Em consonância à avaliação econômica feita pela CONITEC em sua análise preliminar sobre a incorporação de medicamentos biológicos para psoríase, o presente estudo tem como objetivo realizar uma análise de custo por respondedor e de custo por evento evitado de ixequizumabe no tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave, na perspectiva do SUS.

7.2 Metodologia

Análise de custo por respondedor

A análise de custo por respondedor é um tipo de análise que tem como objetivo demonstrar ao tomador de decisão/gestor o quanto o tratamento irá custar para que o paciente tenha 100% de resposta (100% de efetividade). Por exemplo, se o custo for de R\$ 100 para o paciente obter 10% de resposta, irá custar R\$ 1.000 para que o paciente obtenha 100% de resposta ($R\$ 100 \div 10\%$). Então, quanto maior a taxa de resposta ao tratamento, menos custará para que o paciente alcance 100% de resposta. Por exemplo, se o custo for de R\$ 100 para o paciente obter 90% de resposta, irá custar R\$ 111 para que o paciente obtenha 100% de resposta. Esta análise visa mostrar que um tratamento, aparentemente menos caro, poderá ser mais caro no longo prazo quando apresenta uma baixa taxa de resposta, e, vice-versa, um tratamento de custo elevado pode ser menos caro no longo prazo quando apresenta uma alta taxa de resposta.

Assim, a análise de custo por respondedor de ixequizumabe apresentará o custo associado com os demais biológicos disponíveis para o tratamento da psoríase moderada a grave em relação à resposta obtida pelo paciente ao longo do tratamento, e comparará este dado com o custo e a resposta alcançada pelo paciente em ixequizumabe.

A resposta foi mensurada pelo desfecho PASI 90 e PASI 100, considerando os desfechos de maior relevância clínica para mensuração de eficácia em pacientes com psoríase. Embora a resposta PASI 75 atenda às expectativas terapêuticas da maioria dos pacientes, a resposta PASI 90+ tem um impacto significativamente maior na melhora do Índice de Qualidade de Vida em

Dermatologia (DLQI) e alvos terapêuticos mais elevados estão se tornando o novo parâmetro de sucesso terapêutico em alguns países.

Para calcular o custo por respondedor e mensurar o impacto econômico de ixequizumabe comparado aos demais medicamentos biológicos disponíveis para o tratamento da psoríase moderada à grave dois parâmetros são necessários: (1) PASI 90 ou PASI 100 e (2) custo de tratamento.

Esta análise foi realizada para dois horizontes de tempo:

1. Horizonte de tempo de 1 ano (52 semanas)

Equação 1. Cálculo do custo por respondedor.

$$\text{Custo por Respondedor} = ((\text{Custo de tratamento anual} * \text{Resposta clínica}) + (\text{Custo de tratamento até a resposta ou falha} * (1 - \text{Resposta clínica}))) / \text{Resposta clínica}$$

* Resposta clínica = taxa de pacientes que alcançam resposta PASI 90 ou PASI 100.

2. Horizonte de tempo até a resposta ou falha ao tratamento (entre 12 e 28 semanas)

Equação 2. Cálculo do custo por respondedor.

$$\text{Custo por Respondedor} = \text{Custo de tratamento até a resposta ou falha} / \text{Resposta clínica}$$

* Resposta clínica = taxa de pacientes que alcançam resposta PASI 90 ou PASI 100.

Análise de custo por evento evitado (COPE)

O COPE é uma possível alternativa para avaliar um medicamento, cujos resultados de estudos controlados randomizados estão disponíveis de uma maneira mais simplificada e acessível, na ausência de uma avaliação de custo-efetividade ou comparação direta de dados de eficácia.

(94)

O NNT é a medida utilizada para medir o impacto de uma terapia, estimando o número necessário de pacientes tratados a fim de impactar um indivíduo. O COPE consiste em um

cálculo envolvendo o NNT e o custo anual de tratamento (94), representando o custo real para cada paciente em que há sucesso com o tratamento, evitando a ocorrência de um evento indesejado.

O COPE é o produto do custo de tratamento e o NNT.

Equação 3. Cálculo do custo por evento evitado.

$$\text{Custo por evento evitado} = \text{Custo de tratamento} * \text{NNT}$$

7.2.1 População-alvo

Neste estudo foram considerados pacientes com psoríase moderada a grave.

7.2.2 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS como pagador de cuidados em saúde.

7.2.3 Comparadores

A tecnologia avaliada neste estudo foi o uso de ixequizumabe (Taltz®). Os comparadores considerados foram todos os medicamentos biológicos disponíveis para o tratamento da psoríase moderada a grave, incluindo:

- a) Secuquinumabe;
- b) Ustequinumabe;

Todos estes comparadores foram avaliados pela CONITEC em parecer publicado em setembro de 2018 (PCDT: adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave), sendo a comissão favorável à incorporação de apenas secuquinumabe e ustequinumabe para pacientes adultos, com psoríase em placas moderada a grave, que falharam às terapias da primeira etapa da segunda linha de tratamento, sendo, portanto, candidatos à segunda etapa de tratamento.

7.3 Custos

Da mesma forma que a avaliação da CONITEC em seu relatório preliminar, para a presente análise foram incluídos somente os custos médicos diretos, contemplando custos com os medicamentos biológicos apenas. Custo com exames de acompanhamento dos pacientes não foram considerados, uma vez que, não há diferença no tipo e frequência dos exames entre os medicamentos atualmente disponíveis.

7.3.1 Posologia dos medicamentos

Segundo as bulas de cada produto, as doses padrão para os medicamentos são as reportadas abaixo e foram consideradas para o cálculo de custo do tratamento.

- a) Ixequizumabe: 160 mg na semana 0, seguida de 80 mg nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12, e depois 80 mg a cada 4 semanas.
- b) Secuquinumabe: 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal.
- c) Ustequinumabe: 45 mg administradas nas semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas.

7.3.2 Tempo até a resposta ou falha

A tabela a seguir apresenta para cada comparador a semana em que é verificada se o paciente respondeu ou não o tratamento. Esses dados foram extraídos das bulas dos produtos e foram os mesmos reportados pela CONITEC no parecer publicado em maio de 2018 (Relatório de Recomendação: Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave).

Tabela 28. Tempo até resposta ou falha.

BIOLÓGICOS	Período de resposta ou falha (semanas)
Ixequizumabe	12
Secuquinumabe	12
Ustequinumabe	28

7.3.3 Número de doses por ano (52 semanas) e número de doses até a resposta ou falha

A tabela a seguir resume o esquema de doses para cada comparador.

Tabela 29. Número de doses por ano (52 semanas) e número de doses até a resposta ou falha.

Por Ano	Ano de indução			Ano de manutenção		
	Secuquinumabe	Ustequinumabe	Ixequizumabe	Secuquinumabe	Ustequinumabe	Ixequizumabe
Unidades por ano:	32	5	17	26	5	13
Unidades até resposta:	12	3	7	-	-	-
Semana	Unidades (150mg)	Unidades (45mg)	Unidades (80mg)	Unidades (150mg)	Unidades (45mg)	Unidades (80mg)
1	2	1	2	2	1	1
2	2					
3	2		1			
4	2					
5	2	1	1	2		1
6						
7			1			
8						
9	2		1	2		1
10						
11			1			

12						
13		2		1	2	1 1
14						
15						
16						
17		2	1	1	2	1
18						
19						
20						
21		2		1	2	1
22						
23						
24						
25		2		1	2	1 1
26						
27						
28						

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

29	2	1	1	2	1
30					
31					
32					
33	2		1	2	1
34					
35					
36					
37	2		1	2	1
38					
39					
40					
41	2	1	1	2	1
42					
43					
44					
45	2		1	2	1

46				
47				
48				
49	2		1	2 1 1
50				
51				
52				
* 1 vez ao mês				

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

7.3.4 Custos unitário e de tratamento

Para o custo dos medicamentos considerou-se os valores presentes no parecer publicado em outubro de 2018 (Relatório de Recomendação: Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave) que correspondem ao último valor negociado para cada medicamento e disponível no Diário Oficial da União.

Para o preço de ixequizumabe, considerou-se o valor proposto para incorporação do produto de R\$ 1.225,73, equivalente ao preço proposto pela Lilly para compras públicas.

Este preço é desonerado de impostos (0% de PIS/COFINS e 0% de ICMS), assumindo que o medicamento será enquadrado em lista positiva, ou seja, desonerado de PIS/COFINS, e também isento de ICMS assim como outros medicamentos, por exemplo, secuquinumabe.

A Tabela 30 apresenta o custo unitário, custo anual e o custo até resposta ou falha para cada medicamento. Nesta tabela, observa-se que ixequizumabe tem custo igual ao secuquinumabe, quando se soma o ano de indução e de manutenção e menor que o ustequinumabe.

Tabela 30. Custos unitários, custo anual e o custo até resposta ou falha para cada medicamento.

BIOLÓGICOS	Unidade	Período de resposta ou falha (semanas)	No de doses até a resposta	No de doses (ano de indução)	No de doses (ano manutenção)	Custo unitário	Custo até resposta	Custo ano indução	Custo ano manutenção	CUSTO ANO INDUÇÃO + ANO MANUTENÇÃO
Ixequizumabe	80mg	12	7	17	13	R\$1.225,73	R\$8.580,13	R\$20.837,47	R\$15.934,53	R\$36.772,00
Secuquinumabe	150mg	12	12	32	26	R\$634,00	R\$7.608,00	R\$20.288,00	R\$16.484,00	R\$36.772,00
Ustequinumabe	45mg	28	3	5	5	R\$3.796,00	R\$11.388,00	R\$18.980,00	R\$18.980,00	R\$37.960,00

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

7.4 Eficácia

7.4.1 PASI 90 e 100 por comparador

Para cada tratamento avaliado foi identificada a taxa de resposta PASI 90 e PASI 100. Estes dados estão apresentados nas tabelas a seguir.

Tabela 31. Resposta PASI 90.

BIOLÓGICOS		PASI 90	IC inferior	IC superior	Fonte
Ixequizumabe	80mg	0,69	0,65	0,72	(58)
Secuquinumabe	300mg	0,53	0,46	0,60	(58)
Ustequinumabe	45mg	0,45	0,35	0,55	(58)

Tabela 32. Resposta PASI 100.

BIOLÓGICOS		PASI 100	IC inferior	IC superior	Fonte
Ixequizumabe	80mg	0,37	0,35	0,40	(58)
Secuquinumabe	300mg	0,28	0,22	0,34	(58)
Ustequinumabe	45mg	0,16	0,10	0,21	(58)

7.4.2 NNT por comparador

Dois estudos publicados recentemente foram selecionados por apresentarem dados de NNT, tanto para PASI 90 como para PASI 100.

Tabela 33. NNT para cada comparador: PASI 90.

		Sawah, 2017 (95)			Carvalho, 2017 (58)		
		NNT	IC inferior	IC superior	NNT	IC inferior	IC superior
Ixequizumabe	80mg	1,4	1,3	1,6	1,44	nd	nd
Secuquinumabe	300mg	1,7	1,4	2,0	1,88	nd	nd
Ustequinumabe	45mg	2,4	2,0	3,1	2,22	nd	Nd

nd: não disponível.

Tabela 34. NNT para cada comparador: PASI 100.

		Sawah, 2017 (95)			Carvalho, 2017 (58)		
		NNT	IC inferior	IC superior	NNT	IC inferior	IC superior
Ixequizumabe	80mg	2,5	2,0	3,3	2,70	nd	Nd
Secuquinumabe	300mg	3,6	2,6	4,9	3,57	nd	Nd
Ustequinumabe	45mg	6,7	4,6	10,0	6,25	nd	Nd

nd: não disponível.

7.4.3 Análise de custo por respondedor: Horizonte de tempo até a resposta ou falha ao tratamento (entre 12 e 28 semanas)

As tabelas a seguir apresentam os custos por respondedor para cada comparador.

Observa-se que o custo por respondedor de ixequizumabe é inferior a todos os demais tratamentos (secuquinumabe e ustequinumabe), tanto para PASI 90 como para PASI 100, mostrando ser a opção com ótima relação de custo benefício para o sistema de saúde.

Tabela 35. Custo incremental por respondedor durante 12 a 28 semanas, PASI 90.

		PASI 90	IC superior	IC inferior
Ixequizumabe	80mg	R\$12.434,98	R\$13.200,21	R\$11.916,85
Secuquinumabe	300mg	R\$14.354,72	R\$16.539,13	R\$12.680,00
Ustequinumabe	45mg	R\$25.306,67	R\$32.537,14	R\$20.705,45

Tabela 36. Custo incremental por respondedor durante 12 a 28 semanas, PASI 100.

		PASI 100	IC superior	IC inferior
Ixequizumabe	80mg	R\$12.434,98	R\$13.200,21	R\$11.916,85
Secuquinumabe	300mg	R\$27.171,43	R\$34.581,82	R\$27.171,43
Ustequinumabe	45mg	R\$71.175,00	R\$113.880,00	R\$71.175,00

7.4.4 Análise de custo por respondedor: Horizonte de tempo de um ano (52 semanas)

As tabelas a seguir apresentam os custos por respondedor para cada comparador.

Observa-se que o custo por respondedor de ixequizumabe é inferior a todos os demais tratamentos (secuquinumabe e ustequinumabe), tanto para PASI 90 como para PASI 100, mostrando ser a opção com ótima relação de custo benefício para o sistema de saúde.

Tabela 37. Custo incremental por respondedor durante 52 semanas, PASI 90.

		PASI 90	IC superior	IC inferior
Ixequizumabe	80mg	R\$24.692,31	R\$25.457,54	R\$24.174,19
Secuquinumabe	300mg	R\$27.034,72	R\$29.219,13	R\$25.360,00
Ustequinumabe	45mg	R\$32.898,67	R\$40.129,14	R\$28.297,45

Tabela 38. Custo incremental por respondedor durante 52 semanas, PASI 100.

		PASI 100	IC superior	IC inferior
Ixequizumabe	80mg	R\$35.446,88	R\$36.772,00	R\$33.707,67
Secuquinumabe	300mg	R\$39.851,43	R\$47.261,82	R\$35.056,47
Ustequinumabe	45mg	R\$78.767,00	R\$121.472,00	R\$61.820,57

7.4.5 Análise de custo por evento evitado

As tabelas a seguir apresentam os custos por evento evitado para cada tratamento, considerando os dados de NNT disponíveis de dois estudos: Carvalho, 2017 e Sawah, 2017.

Tabela 39. Custo por evento evitado: PASI 90.

	Sawah, 2017 (95)			Carvalho, 2017 (58)		
	NNT	IC inferior	IC superior	NNT	IC inferior	IC superior
Ixequizumabe 80mg	R\$12.012,19	R\$11.154,17	R\$13.728,21	R\$12.355,39	nd	nd
Secuquinumabe 300mg	R\$12.933,60	R\$10.651,20	R\$15.216,00	R\$14.303,04	nd	nd
Ustequinumabe 45mg	R\$27.331,200	R\$22.776,000	R\$35.302,800	R\$25.281,36	nd	nd

nd: não disponível.

Tabela 40. Custo por evento evitado: PASI 100.

	Sawah, 2017 (95)			Carvalho, 2017 (58)		
	NNT	IC inferior	IC superior	NNT	IC inferior	IC superior
Ixequizumabe 80mg	R\$21.450,33	R\$17.160,27	R\$28.314,44	R\$23.166,36	nd	nd
Secuquinumabe 300mg	R\$27.388,80	R\$19.780,80	R\$37.279,20	R\$71.175,00	nd	nd
Ustequinumabe 45mg	R\$76.299,60	R\$52.384,80	R\$113.880,00	R\$25.483,06	nd	nd

nd: não disponível.

Nota-se que o custo por evento evitado considerando ambos os estudos clínicos de Carvalho e colaboradores (58) e de Sawah e colaboradores (95) é menor com o tratamento de ixequizumabe em comparação com ustequinumabe e secuquinumabe, para ambos os desfechos analisados: PASI 90 e 100.

8 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1 Objetivo

O presente estudo tem como objetivo realizar uma análise de impacto orçamentário da incorporação de ixequizumabe no tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave, na perspectiva do SUS.

8.2 Metodologia

As análises econômicas em saúde, como por exemplo as análises de custo por respondedor, são ferramentas eficientes utilizadas por formuladores de políticas de saúde e financiadores de saúde para a alocação de recursos e seleção dos melhores investimentos para recursos financeiros limitados, porém, não são capazes de responder às questões específicas de financiamento para o objeto da análise. Por isso, uma análise de impacto orçamentário foi elaborada, com o intuito de estimar a necessidade de alocação de recursos para viabilizar a incorporação de uma determinada tecnologia em comparação ao cenário atual de terapia. Neste caso, a partir da população elegível e das opções de tratamento estudadas, foi possível calcular o impacto da incorporação do ixequizumabe para o tratamento da psoríase moderada a grave no SUS.

8.2.1 População elegível

Foi considerada a mesma população estimada pela CONITEC no parecer publicado em maio de 2018 (Relatório de Recomendação: Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave) que foi posteriormente validada na publicação de outubro de 2018 (Tabela 41).

Tabela 41. Pacientes elegíveis a biológicos segundo parecer da CONITEC.

Ano	Número de pacientes
2019	1.099
2020	7.096
2021	7.744
2022	8.152
2023	8.559

Entretanto, como a população apresentada no relatório da CONITEC era de 2019 a 2023 foi necessário projetar qual seria a estimativa de pacientes em 2024, uma vez que nosso pedido de incorporação englobará a análise de 5 anos entre 2020 e 2024. Assim, foi realizado um ajuste considerando um crescimento linear da população em tratamento da psoríase no SUS com base no histórico de pacientes na base do DATASUS ao longo do período de 2020 a 2023. O dado de 2019 foi excluído por ser muito menor do que os demais, assim consideramos que o dado a partir de 2020 refletia a realidade de pacientes no sistema.

A equação foi calculada em Microsoft Excel e está apresentada a seguir:

Equação 4. Equação linear para definir número de pacientes em tratamento de psoríase.

$$Y = 479,7 X + 6.689$$

Onde, Y é o número de pacientes com psoríase em tratamento no SUS e X é o número inteiro que representa o período de tempo que se deseja analisar. O ano de 2020 equivale ao número inteiro 1, 2021 ao 2, 2023 ao 3, 2024 ao 4 e 2025 ao 5.

Desta forma, para os anos de 2020 a 2023 usaremos exatamente o dado do relatório da CONITEC (Relatório de Recomendação: Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave) e para o ano de 2024 usaremos a fórmula para fazer a projeção.

A projeção da população elegível calculada está apresentada na tabela a seguir.

Tabela 42. Projeção da população elegível.

Ano	Número de pacientes
2020	7.096
2021	7.744
2022	8.152
2023	8.559
2024	9.087

8.2.2 Cenário atual e futuro

Tomando como base o parecer publicado em outubro de 2018 pela CONITEC (Relatório de Recomendação: Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquimumabe e ustequimumabe para psoríase moderada a grave) que aprovou a incorporação de adalimumabe como primeira linha de biológico, e secuquimumabe e ustequimumabe como segunda linha de biológico, esses medicamentos foram os utilizados para o cálculo do custo do cenário atual. Foi criado um cenário futuro em que haveria uma variação da utilização de ustequimumabe, secuquimumabe e ixequizumabe como segunda linha de biológico (paciente inicia o tratamento com adalimumabe e, ao falhar esse tratamento passa para ustequimumabe, secuquimumabe ou ixequizumabe).

A tabela a seguir apresenta o market-share esperado entre ixequizumabe, secuquimumabe e ustequimumabe ao longo dos primeiros 5 anos após a incorporação de ixequizumabe.

Tabela 43. Market-share para os próximos 5 anos após a incorporação de ixequizumabe

Cenário Futuro	2020	2021	2022	2023	2024
Ixequizumabe	30,0%	37,0%	44,0%	53,0%	58,0%
Secuquinumabe	40,0%	38,0%	36,0%	35,0%	34,0%
Ustequinumabe	30,0%	25,0%	20,0%	12,0%	8,0%

Para o cálculo de cada um destes cenários, foi considerada a seguinte taxa de falha de cada um dos biológicos:

- Taxa de falha de 57% para adalimumabe, de acordo com a resposta PASI 90 (Tabela 31). Como exposto, embora a resposta PASI 75 atenda às expectativas terapêuticas da maioria dos pacientes, a resposta PASI 90+ tem um impacto significativamente maior na melhora do Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) e alvos terapêuticos mais elevados estão se tornando o novo parâmetro de sucesso terapêutico em alguns países.

A Tabela 44 apresenta os custos médios para cada tratamento (adalimumabe, ustequinumabe, secuquinumabe e ixequizumabe) de acordo com o número de doses no ano de indução e no ano de manutenção e os custos unitários apresentados anteriormente neste relatório.

Tabela 44. Custos ano de indução e manutenção para cada tratamento.

	Preço unitário	Doses	Custo anual (ano 1)	Doses	Custo anual (manutenção)
Adalimumabe	R\$477,34	28	R\$13.366	26	R\$12.411
Secuquinumabe	R\$634,00	32	R\$20.288	26	R\$16.484
Ustequinumabe	R\$3.796,00	5	R\$18.980	5	R\$18.980
Ixequizumabe	R\$1.225,73	17	R\$20.837	13	R\$15.935

8.3 Impacto orçamentário: Resultado

- Cenário Atual: Todos os pacientes usando adalimumabe como 1a linha de biológico e 50% secuquinumabe e 50% ustequinumabe em 2a linha de tratamento

Taxa de falha de 57% para adalimumabe, de acordo com a resposta PASI 90 (Tabela 31. Resposta PASI 90.).

Tabela 45. Total de pacientes em uso de cada medicamento por ano.

Pacientes	Adalimumabe 1o ano	Adalimumabe manutenção	Ixequizumabe 1o ano	Ixequizumabe manutenção	Ustequinumabe 1o ano	Ustequinumabe manutenção	Secuquinumabe 1o ano	Secuquinumabe manutenção	TOTAL
	1a linha		2a linha						
2020	*	3051	0		2022		2022		7.096
2021	279	1312	0	0	1054	2022	1054	2022	7.744
2022	454	564	0	0	490	3077	490	3077	8.152
2023	629	243	0	0	277	3567	277	3567	8.559
2024	856	104	0	0	220	3844	220	3844	9.087

* Para simplificar o cálculo, considerou-se que os 7.056 pacientes em tratamento de psoríase iniciam o tratamento com adalimumabe no começo de 2020. Assim, os pacientes que falham ao adalimumabe (57%) iniciam o tratamento com ixequizumabe, ustequinumabe ou secuquinumabe e têm o custo destes tratamentos ao longo do ano. Os pacientes que não falham ao adalimumabe (43%) têm o custo de manutenção com adalimumabe durante o ano.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

Tabela 46. Custo total com cada medicamento por ano.

Pacientes	Adalimumabe 1o ano	Adalimumabe manutenção	Ixequizumabe 1o ano	Ixequizumabe manutenção	Ustequinumabe 1o ano	Ustequinumabe manutenção	Secuquinumabe 1o ano	Secuquinumabe manutenção	TOTAL
1a linha			2a linha						
2020	R\$0	R\$37.868.948	R\$0		R\$38.384.393		R\$41.029.640		R\$117.282.980
2021	R\$3.724.168	R\$16.283.648	R\$0	R\$0	R\$20.010.515	R\$38.384.393	R\$21.389.533	R\$33.336.582	R\$133.128.839
2022	R\$6.069.015	R\$7.001.968	R\$0	R\$0	R\$9.304.269	R\$58.394.908	R\$9.945.469	R\$50.715.578	R\$141.431.207
2023	R\$8.408.115	R\$3.010.846	R\$0	R\$0	R\$5.253.413	R\$67.699.177	R\$5.615.450	R\$58.796.271	R\$148.783.273
2024	R\$11.442.623	R\$1.294.664	R\$0	R\$0	R\$4.168.396	R\$72.952.590	R\$4.455.660	R\$63.358.825	R\$157.672.757

Custo total em 5 anos: R\$698.299.057

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

- Cenário Futuro: Todos os pacientes usando adalimumabe como 1a linha de biológico; após a falha ao adalimumabe os pacientes podem usar ixequizumabe, secuquinumabe ou ustequinumabe em 2a linha de tratamento

Taxa de falha de 57% para adalimumabe, de acordo com a resposta PASI 90 (Tabela 31. Resposta PASI 90.).

Tabela 47. Total de pacientes em uso de cada medicamento por ano.

Pacientes	Adalimumabe 1o ano	Adalimumabe manutenção	Ixequizumabe 1o ano	Ixequizumabe manutenção	Ustequinumabe 1o ano	Ustequinumabe manutenção	Secuquinumabe 1o ano	Secuquinumabe manutenção	TOTAL
	1a linha		2a linha						
2020	*	3051	1213		1213		1618		7.096
2021	279	1312	780	1213	527	1213	801	1618	7.744
2022	454	564	431	1994	196	1741	353	2419	8.152
2023	629	243	293	2425	66	1937	194	2772	8.559
2024	856	104	255	2718	35	2003	149	2966	9.087

* Para simplificar o cálculo, considerou-se que os 7.056 pacientes em tratamento de psoríase iniciam o tratamento com adalimumabe no começo de 2020. Assim, os pacientes que falham ao adalimumabe (57%) iniciam o tratamento com ixequizumabe, ustequinumabe ou secuquinumabe e têm o custo destes tratamentos ao longo do ano. Os pacientes que não falham ao adalimumabe (43%) têm o custo de manutenção com adalimumabe durante o ano.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

Tabela 48. Custo total com cada medicamento por ano.

Pacientes	Adalimumabe 1o ano	Adalimumabe manutenção	ixequizumabe 1o ano	ixequizumabe manutenção	ustequinumabe 1o ano	ustequinumabe manutenção	Secuquinumabe 1o ano	Secuquinumabe manutenção	TOTAL
1a linha			2a linha						
2020	R\$0	R\$37.868.948	R\$25.284.515		R\$23.030.636		R\$32.823.712		R\$119.007.811
2021	R\$3.724.168	R\$16.283.648	R\$16.256.936	R\$19.335.218	R\$10.005.258	R\$23.030.636	R\$16.256.045	R\$26.669.266	R\$131.561.174
2021	R\$6.069.015	R\$7.001.968	R\$8.989.046	R\$31.766.992	R\$3.721.707	R\$33.035.893	R\$7.160.738	R\$39.877.302	R\$137.622.663
2022	R\$8.408.115	R\$3.010.846	R\$6.113.587	R\$38.640.969	R\$1.260.819	R\$36.757.601	R\$3.930.815	R\$45.695.402	R\$143.818.155
2023	R\$11.442.623	R\$1.294.664	R\$5.308.548	R\$43.316.065	R\$666.943	R\$38.018.420	R\$3.029.849	R\$48.889.189	R\$151.966.301

Custo total em 5 anos: R\$683.976.104

Economia em 5 anos (Cenário futuro – Cenário atual): R\$14.322.953 (R\$698.299.057 - R\$683.976.104)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

As Tabela 49 resume o impacto orçamentário, mostrando a economia de custo esperada em relação ao cenário atual.

Tabela 49. Análise de impacto orçamentário considerando resposta PASI 90, economia de custo de 14 milhões de Reais.

Pacientes	Cenário Atual*	Cenário Futuro**
2019	R\$117.282.980	R\$119.007.811
2020	R\$133.128.839	R\$131.561.174
2021	R\$141.431.207	R\$137.622.663
2022	R\$148.783.273	R\$143.818.155
2023	R\$157.672.757	R\$151.966.301
TOTAL	R\$698.299.057	R\$683.976.104
Economia		-R\$14.322.953

* Todos os pacientes usam adalimumabe em 1ª linha de tratamento biológico e após a falha 50% dos pacientes usam ustequinumabe e 50% secuquinumabe em 2ª linha de biológico.

** Todos os pacientes usam adalimumabe em 1ª linha de tratamento e em segunda linha os pacientes se distribuem entre ixequizumabe, ustequinumabe e secuquinumabe conforme *market-share* apresentado na Tabela 43.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando todo o exposto neste documento, propõe-se a incorporação do ixequizumabe (TALTZ®) na segunda etapa da segunda linha de tratamento da psoríase em placas moderada a grave. A solicitação da incorporação é justificada pelos seguintes argumentos:

- a) Eficácia e segurança de ixequizumabe em comparação ao ustequinumabe e secuquinumabe:

Após revisão sistemática da literatura foram incluídos seis artigos completos que constituem as principais evidências científicas clínicas.

Resultados de uma meta-análise em rede indicaram que, comparado ao ustequinumabe e secuquinumabe, ixequizumabe foi superior em termos de eficácia e qualidade de vida, com resultados significativos na avaliação de PASI e qualidade de vida *versus* ustequinumabe. Para avaliação de segurança (EASs) não foram observadas diferenças significativas entre ixequizumabe e ustequinumabe ou secuquinumabe. (56) Adicionalmente, os resultados da análise por SUCRA (considerando também outros agentes biológicos como etanercepte, e adalimumabe) indicaram que ixequizumabe foi o tratamento mais eficaz em relação ao PASI 100, 90 e 75, seguido por secuquinumabe. (56)

Os resultados da comparação indireta entre ixequizumabe e secuquinumabe conduzida por Warren *et al.*, 2018 (57), suportam a evidência de maior eficácia de ixequizumabe em relação ao secuquinumabe (12 semanas de tratamento). Por fim, a revisão sistemática de Carvalho *et al.*, 2017 (58), indicou que ixequizumabe apresentou a maior diferença de risco (*versus* placebo), a maior probabilidade de atingir os desfechos propostos nos estudos (sPGA 0,1, PASI 75/90/100) e menor NNT para PASI 75, 90 e 100, quando comparado a secuquinumabe e ustequinumabe, e a outros agentes biológicos atualmente disponíveis no Brasil.

A comparação direta entre ixequizumabe e ustequinumabe indicou que ixequizumabe apresentou eficácia superior e rápido início de ação (resultados significativamente melhores já na semana 4) quando comparado ao ustequinumabe em 12 e 24 semanas (59), sendo os resultados mantidos em análises de até 52 semanas. (60) Adicionalmente, uma análise *post hoc* mostrou que ixequizumabe apresentou benefício clínico cumulativo consistentemente e significativamente maior *versus* ustequinumabe nas respostas PASI 75/90/100, DLQI e NRS prurido ao longo de 52 semanas de tratamento, independente dos diferentes métodos de

cálculo de AUC ou dos métodos estatísticos utilizados. (61) Destaca-se, que a análise do benefício cumulativo fornece uma visão global da eficácia ao longo do tempo de forma mais completa que as taxas de resposta clínica capturadas em um período único do tempo.

Apesar de não descrito nessa revisão, destaca-se também que ixequizumabe apresentou resultados satisfatórios em estudo de fase IV (IXORA-R), que avaliou sua eficácia e segurança *versus* guselcumabe em pacientes com psoríase moderada a grave. De acordo com os resultados, em 12 semanas, ixequizumabe alcançou o desfecho primário (PASI 100) demonstrando superioridade na proporção de pacientes que alcançaram resolução completa, com perfil de segurança consistente. (96)

Considerando os resultados obtidos a partir das evidências encontradas nesta revisão, conclui-se que o tratamento com ixequizumabe apresenta elevado potencial terapêutico, com incremento de eficácia em relação ao ustequinumabe e secuquinumabe para a segunda etapa de tratamento biológico da psoríase em placas moderada a grave.

Considerando a eficácia, segurança e a qualidade de vida que ixequizumabe pode trazer aos pacientes, a Lilly se manifesta aberta ao Ministério da Saúde para discutir mecanismos de parcerias que possibilitem o acesso dos pacientes a esta tecnologia.

- b) Proporcionará uma redução do orçamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, proporcionando uma economia em 5 anos de R\$14 milhões.

As análises de custo por respondedor mostraram que ixequizumabe apresenta o menor custo por respondedor PASI 90 em relação aos medicamentos biológicos atualmente aprovados para tratamento do paciente adulto, com psoríase em placas moderada a grave, que falharam às terapias da primeira etapa da segunda linha de tratamento, sendo, portanto, candidatos à segunda etapa de tratamento. Adicionalmente, ixequizumabe apresenta custo igual ao secuquinumabe, quando se soma o ano de indução e de manutenção e menor que o ustequinumabe.

A análise de impacto orçamentário realiza mostrou que a incorporação de ixequizumabe trará uma economia de custo para o sistema público de saúde de 14 milhões de Reais ao logo dos próximos cinco anos. Esta análise tomou como base o parecer publicado em outubro de 2018 pela CONITEC (Relatório de Recomendação: Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave) que aprovou a

incorporação de adalimumabe como primeira linha de biológico, e secuquinumabe e ustequinumabe como segunda linha de biológico, esses medicamentos foram os utilizados para o cálculo do custo do cenário atual. Foi criado um cenário futuro em que haveria uma variação da utilização de ustequinumabe, secuquinumabe e ixequizumabe como segunda linha de biológico (paciente inicia o tratamento com adalimumabe e, ao falhar esse nesse tratamento passa para ustequinumabe, secuquinumabe ou ixequizumabe). Para o cálculo foi considerada a taxa de falha de cada um dos biológicos, considerando a resposta PASI 90, pois embora a resposta PASI 75 atenda às expectativas terapêuticas da maioria dos pacientes, a resposta PASI 90+ tem um impacto significativamente maior na melhora do Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) e alvos terapêuticos mais elevados estão se tornando o novo parâmetro de sucesso terapêutico em alguns países.

A economia de custo esperado em 5 anos foi de R\$14 milhões.

Vale ressaltar que a Lilly está propondo a incorporação de ixequizumabe na indicação de artrite psoriásica e psoríase em placas moderada a grave. O dossiê específico para a indicação de artrite psoriásica mostrou que a incorporação de ixequizumabe proporcionará uma economia entre R\$5,6 e R\$12,4 milhões no orçamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica em 5 anos. Assim, considerando ambas as indicações, a economia esperada pode variar de R\$19,9 a R\$26,7 milhões, considerando os dois cenários apresentados.

Considerando a eficácia, segurança e a qualidade de vida que ixequizumabe pode trazer aos pacientes, a Lilly se manifesta aberta ao Ministério da Saúde para discutir mecanismos de parcerias que possibilitem o acesso dos pacientes a esta tecnologia. Vale ressaltar que todo o conteúdo deste relatório foi baseado no novo texto do PCDT para Psoríase de Setembro de 2019. Caso a CONITEC revise o PCDT atual permitindo que outras medicações possam ser utilizadas em 1ª linha de tratamento de biológico, a Lilly reforça que ixequizumabe tem perfil de segurança e eficácia que permitem o uso do produto em 1ª linha e está disposta a rever o dossiê e enviar as informações relacionadas a esta indicação.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Psoríase. Relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 105 p.
2. Hu Y, Chen Z, Gong Y, Shi Y. A Review of Switching Biologic Agents in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Clin Drug Investig*. 2018;38(3):191–9.
3. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 - Guias de avaliação e tratamento. 2nd ed. Rio de Janeiro: SBD; 2012. 172 p.
4. Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007;16(10):779–98.
5. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of Psoriasis. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:227–55.
6. Sociedad Latinoamericana de Psoriasis. Consenso Latinoamericano de Psoriasis - Guías de Tratamiento. Actualización 2009. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Dermatología; 2009. 33 p.
7. Menter A, Korman N, Elmetts C, Feldman S, Gelfand J, Gordon K, 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. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Sep;61(3):451–85.
8. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(8):a015354.
9. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Psoríase [Internet]. 2016. Available from: <http://www.sbd.org.br/doenca/psoriase/>
10. Ministério da Saúde (Brasil). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: Psoríase. Portaria SAS/MS nº 1.229, de 5 de novembro de 2013. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. p. 405–42.
11. Meier M, Sheth P. Clinical spectrum and severity of psoriasis. *Curr Probl Dermatol*. 2009 Jan;38:1–20.
12. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global Epidemiology of Psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013;133(2):377–85.
13. Naldi L, Mercuri S. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Ther*. 2010;23(2):114–8.
14. Aurangabadkar SJ. Comorbidities in Psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*.

- 2013;79(Suppl. 1):10–7.
15. Andersson AM, Skov L, Thyssen JP, Egeberg A. Update on Comorbidities in Psoriasis. *Curr Dermatol Rep.* 2017;6(2):129–36.
 16. World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer. Global Report on psoriasis. Geneva: WHO Press; 2016. 36 p.
 17. Romiti R, Amone M, Menter A, Miot HA. Prevalence of psoriasis in Brazil - a geographical survey. *Int J Dermatol.* 2017;1–2.
 18. Basko-Plluska JL, Petronic-rosic V. Psoriasis: epidemiology, natural history, and differential diagnosis. *Psoriasis Targets Ther.* 2012;2:67–76.
 19. Schleicher SM. Psoriasis: pathogenesis, assessment, and therapeutic update. *Clin Podiatr Med Surg.* 2016;33:355–66.
 20. Pathirana D, Ormerod A, Saiag P, Smith C, Spuls P, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Oct;23(Suppl. 2):1–70.
 21. Vu TT, Gooderham M, Papp K. Ixekizumab for treatment of adults with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(11):1423–33.
 22. Syed YY. Ixekizumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(1):147–58.
 23. Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, Korman NJ, Ritchlin CT, Strober BE, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Arch Dermatol.* 2007;143(2):239–42.
 24. Finlay AY. Current severe psoriasis and the Rule of Tens. *Br J Dermatol.* 2005;152(5):861–7.
 25. Gerdes S, Zahl VA, Knopf H, Weichenthal M, Mrowietz U. Comedication related to comorbidities: A study in 1203 hospitalized patients with severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159(5):1116–23.
 26. Menegon B, Pereira AG, Camerin AC. Psoriasis and comorbidities in a southern Brazilian population : a case – control study. 2014;(March 2011):518–25.
 27. Love TJ, Qureshi AA, Karlson EW, Gelfand JM, Choi HK. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Psoriasis. *Arch Dermatol.* 2011 Apr 11;147(4):419.
 28. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJG, Neumann HAM. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis.* 2007;190(1):1–9.

29. Bhutani T, Patel T, Koo B, Nguyen T, Hong J, Koo J. A prospective, interventional assessment of psoriasis quality of life using a nonskin-specific validated instrument that allows comparison with other major medical conditions. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(2):e79-88.
30. Mrowietz U, Reich K. Psoriasis: new insights into pathogenesis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2009 Jan;106(1-2):11-9.
31. Langley RG, Krueger GG, Griffiths C. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64(Suppl. 2):ii18-23.
32. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin D. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Sep;41(3):401-7.
33. Bhosle MJ, Kulkarni A, Feldman SR, Balkrishnan R. Quality of life in patients with psoriasis. *Heal Qual Life Outcomes*. 2006 Jan;4:35.
34. Gelfand JM, Kimball AB, Mostow EN, Chiou CF, Patel V, Xia HA et al. Patient-reported outcomes and health-care resource utilization in patients with psoriasis treated with etanercept: continuous versus interrupted treatment. *Value Heal*. 2008;11(3):400-7.
35. Sampogna F, Tabolli S, Abeni D. Living with psoriasis: Prevalence of shame, anger, worry, and problems in daily activities and social life. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(3):299-303.
36. De Korte J, Sprangers MAG, Mommers FMC, Bos JD. Quality of Life in Patients with Psoriasis: A Systematic Literature Review. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004;9(2):140-7.
37. Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, Kirkby S, Ellis CN. Suicidal ideation in psoriasis. *Int J Dermatol*. 1993;32(3):188-90.
38. Stull C, Grossman S, Yosipovitch G. Current and Emerging Therapies for Itch Management in Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(6):617-24.
39. Kimball AB, Luger T, Gottlieb A, Puig L, Kaufmann R, Nikaï E, et al. Impact of ixekizumab on psoriasis itch severity and other psoriasis symptoms: Results from 3 phase III psoriasis clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(6):1156-61.
40. Armstrong AW, Lynde CW, McBride SR, Stähle M, Edson-Heredia E, Zhu B, et al. Effect of Ixekizumab Treatment on Work Productivity for Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *JAMA Dermatology*. 2016;152(6):661-9.
41. Brezinski EA, Dhillon JS AA. Economic Burden of Psoriasis in the United States: a Systematic Review. *JAMA dermatology*. 2015;151(6):651-8.
42. Feldman SR, Burudpakdee C, Gala S, Nanavaty M, Mallya UG. The economic burden of

- psoriasis: a systematic literature review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014;14(5):685–705.
43. Ferreira C, DiBonaventura M, Tang B, Rufino C, Manfrin D. Economic Burden Of Psoriatic Patients In The Brazilian Health System. *Value Heal.* 2014 May;17(3):A226.
 44. Fujii RK, Mould JF, Tang B, Brandt H, Pomerantz D, Chapnick J, et al. PSY46 Burden of Disease in Patients With Diagnosed Psoriasis in Brazil: Results From 2011 National Health and Wellness Survey (NHWS). *Value Heal.* 2012 Jun 1;15(4):A107.
 45. Krueger JG, Fretzin S, Suárez-Fariñas M, Haslett PA, Phipps KM, Cameron GS, et al. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(1):145-154.e9.
 46. Strowd LC, Yentzer BA, Fleischer AB, Feldman SR. Increasing use of more potent treatments for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(3):478–81.
 47. Puig L. PASI90 response: The new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2015;29(4):645–8.
 48. Takeshita J, Duffin KC, Shin DB, Gelfand JM. Patient-Reported Outcomes in Psoriasis Patients with Clear Versus Almost Clear Skin in the Clinical Setting. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(4):633–41.
 49. 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. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2):290–8.
 50. Gulliver W, Lynde C, Dutz JP, Vender RB, Yeung J, Bourcier M, et al. Think beyond the Skin: 2014 Canadian Expert Opinion Paper on Treating to Target in Plaque Psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2015;19(1):22–7.
 51. Eli Lilly do Brasil Ltda. Taltz [Bula]. São Paulo; 2019.
 52. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Stelara (ustequinumabe) [Bula]. São Paulo; 2019.
 53. Wong ITY, Shojania K, Dutz J, Tsao NW. Clinical and economic review of secukinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2016;16(2):153–66.
 54. Novartis Biociências S.A. Cosentyx (secuquinumabe) [Bula]. São Paulo; 2019.
 55. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
 56. Sbidian E, Chaimani A, Do G, Hua C, Mazaud C, Droitcourt C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis (

- Review). Cochrane. 2017;(12):CD011535.
57. Warren RB, Brnabic A, Saure D, Langley RG, See K, Wu JJ, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Efficacy in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Treated with Ixekizumab Versus Secukinumab. *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1064–71.
 58. Carvalho VE, Duquia RP, Lessa B, Renan H, Bonamigo R. Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis : A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs R D*. 2017;17(1):29–51.
 59. Reich K, Pinter A, Lacour J, Ferrandiz C, Micali G, French L, et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a Phase 3 study. *ARPN J Eng Appl Sci*. 2017;177(4):1014–23.
 60. Paul C, Griffiths CEM, van de Kerkhof PCM, Puig L, Dutronc Y, Hennege C, et al. Ixekizumab provides superior efficacy compared to ustekinumab over 52-weeks of treatment: results from IXORA-S, a phase 3 study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):70–9.
 61. Blauvelt A, Lomaga M, Burge R, Zhu B, Shen W, Shrom D, et al. Greater cumulative benefits from ixekizumab versus ustekinumab treatment over 52 weeks for patients with moderate-to-severe psoriasis in a randomized, double-blinded phase 3b clinical trial. *J Dermatolog Treat*. 2019;[Epub ahead of print].
 62. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, et al. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2016;375(4):345–56.
 63. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, Cameron G, Li L, Edson-Heredia E, et al. Anti-Interleukin-17 Monoclonal Antibody Ixekizumab in Chronic Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2012 Mar 29;366(13):1190–9.
 64. Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, Van De Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): Results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*. 2015;386(9993):541–51.
 65. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. *N Engl J Med*. 2014;371(4):326–38.
 66. Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, Kingo K, Sofen H, Ruer-Mulard M, et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: Efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol*. 2015;172(2):484–93.
 67. Paul C, Lacour JP, Tedremets L, Kreutzer K, Jazayeri S, Adams S, et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: A

- randomized, controlled trial (JUNCTURE). *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2015;29(6):1082–90.
68. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(3):400–9.
 69. 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. *J Bras Econ da Saúde.* 2018;10(3):226–31.
 70. Blauvelt A, Gooderham M, Iversen L, Ball S, Zhang L, Agada NO, et al. Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER-3). *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(5):855–62.
 71. Leonardi C, Maari C, Philipp S, Goldblum O, Zhang L, Burkhardt N, et al. Maintenance of skin clearance with ixekizumab treatment of psoriasis: Three-year results from the UNCOVER-3 study. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(5):824-830.e2.
 72. Wu J, Bagel J, Langley R, Gallo G, Zhang L. Long-term efficacy of ixekizumab and absolute Psoriasis area and severity index response in patients with moderate-to-severe Psoriasis: 4 years of follow-up form UNCOVER-3. In: 24th World Congress of Dermatology. Milan; 2019.
 73. Kimball AB, Luger T, Gottlieb A, Puig L, Kaufmann R, Burge R, et al. Long-term Impact of Ixekizumab on Psoriasis Itch Severity: Results from a Phase III Clinical Trial and Long-term Extension. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(1):98–102.
 74. Valenzuela F, Cruz C De, Galimberti RL, Gürbüz S, Lilly E, Paulo S. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis : Subgroup analysis of Latin American patients in the phase 3 randomized UNCOVER-3 study. 2017;108(6).
 75. Imafuku S, Torisu-itakura H, Nishikawa A, Zhao F. Efficacy and safety of ixekizumab treatment in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Subgroup analysis of a placebo-controlled , phase 3 study (UNCOVER-1). *J Dermatol.* 2017;44(11):1285–90.
 76. Leonardi CL, Blauvelt A, Sofen HL, Gooderham M, Augustin M, Burge R, et al. Rapid improvements in health-related quality of life and itch with ixekizumab treatment in

- randomized phase 3 trials: Results from UNCOVER-2 and UNCOVER-3. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(9):1483–90.
77. Guenther I, Warren R, Cather J, et al. Impact of ixekizumab treatment on skin-related personal relationship difficulties in moderate-to-severe psoriasis patients: 12 week results from two Phase 3 trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;[Epub ahead of print].
 78. Reich K, Leonardi C, Langley RG, Warren RB, Bachelez H, Romiti R, et al. Inflammatory bowel disease among patients with psoriasis treated with ixekizumab: A presentation of adjudicated data from an integrated database of 7 randomized controlled and uncontrolled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):441–8.
 79. Gordon K, Blauvelt A, Luger T, Cameron G, Braun D, Erickson J, et al. Ixekizumab for Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: 60-week Results from a Double-Blind Phase 3 Induction and Randomized Withdrawal Study (UNCOVER-1). In: 73^o annual meeting American Academy of Dermatology. 2015.
 80. Saeki H, Nakagawa H, Ishii T, Morisaki Y, Aoki T, Berclaz PY, et al. Efficacy and safety of open-label ixekizumab treatment in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29(6):1148–55.
 81. Callis Duffin K, Bagel J, Bukhalo M, Mercado Clement IJ, Choi SL, Zhao F, et al. Phase 3, open-label, randomized study of the pharmacokinetics, efficacy and safety of ixekizumab following subcutaneous administration using a prefilled syringe or an autoinjector in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (UNCOVER-A). *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(1):107–13.
 82. Saeki H, Nakagawa H, Nakajo K, Ishii T, Morisaki Y, Aoki T, et al. Efficacy and safety of ixekizumab treatment for Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis: Results from a 52-week, open-label, phase 3 study (UNCOVER-J). *J Dermatol*. 2017;44(4):355–62.
 83. Strober B, Leonardi C, Papp KA, Mrowietz U, Ohtsuki M, Bissonnette R, et al. Short and long-term safety outcomes with ixekizumab from 7 clinical trials in psoriasis: Etanercept comparisons and integrated data. *J Am Acad Dermatol*. 2016;[Epub ahead of print].
 84. Langley RG, Kimball AB, Nak H, Xu W, Pangallo B, Osuntokun OO, et al. Long-term safety profile of ixekizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: an integrated analysis from 11 clinical trials. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2019;33(2):333–9.

85. Papp K, Leonardi C, Blauvelt A, Reich K, Korman N, Ohtsuki M, et al. Ixekizumab treatment for psoriasis: integrated efficacy analysis of three double-blinded, controlled studies (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *Br J Dermatol*. 2018;178(3):674–81.
86. Mease PJ, S. Smolen J, Behrens F, Nash P, Liu Leage S, Lingnan L, et al. Multicentre, Randomised, Open-Label, Assessor-Blinded, Parallel-Group Head-To-Head Comparison of the Efficacy and Safety of Ixekizumab versus Adalimumab in Patients with Psoriatic Arthritis Naive to Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs: 24-Week. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:261–2.
87. Burge R, Papadimitropoulos M, Henneges C, Garcia E, Romiti R. Ixekizumabe treatment leads to early improvements in health-related quality of life versus ustekinumab. In: *ISPOR 6th Latin America Conference*. São Paulo; 2017.
88. Leonardi C, Foley P, Torii H, Gerdes S, Elmaraghy H, Gallo G, et al. Ixekizumab demonstrates high sustained efficacy and a favorable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through five years of treatment. In: *24th World Congress of Dermatology*. Milan; 2019.
89. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Approval Package for Taltz Injection, 80 mg/mL (ixekizumab). 2014.
90. European Medicines Agency (EMA). Assessment report - Taltz: Procedure No. EMEA/H/C/003943/0000. 2010.
91. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Canadian Drug Expert Committee final recommendation - Common Drug Review: Ixekizumab. 2016. p. 1–7.
92. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Ixekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology appraisal guidance TA442. NICE; 2017. p. 1–27.
93. Australian Government. Department of Health and Ageing. Therapeutic Goods Administration (TGA). Australian Public Assessment Report for Ixekizumab. Proprietary Product Name: Taltz. 2017. p. 83.
94. Maharaj R. Adding cost to NNT: the COPE statistic. *ACP J Club*. 2008;148(1):A8.
95. Al Sawah S, Foster SA, Burge R, Amato D, Schacht A, Zhu B, et al. Cost per additional responder for ixekizumab and other FDA-approved biologics in moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Med Econ*. 2017;20(12):1224–30.
96. Eli Lilly and Company. Lilly Announces Superiority of Taltz® (ixekizumab) versus TREMFYA® (guselkumab) in Delivering Total Skin Clearance at Week 12 in Topline

- Results from Head-to-Head (IXORA-R) Trial in People Living with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. 2019.
97. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells G a, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.
 98. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists [Internet]. 2014. Available from: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>
 99. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Puig L, Weisman J, Dutronc Y, et al. Efficacy and Safety of Switching to Ixekizumab in Etanercept Non-Responders: A Subanalysis from Two Phase III Randomized Clinical Trials in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (UNCOVER-2 and -3). *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(2):273–80.
 100. Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Samarasekera E, et al. Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*. 2017;137(8):1646–54.
 101. Reich K, Pinter A, Leutz A, Henneges C, et al. A 24-week, randomized, open-label comparison of Ixekizumab versus fumaric acid esters and methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis naïve to systemic therapy. In: *EADV 2017*. 2017. p. P1938.
 102. Paul C, van de Kerkhof P, Dutronc Y, Henneges C, Dossenbach M, Hollister K, et al. 52-Week results from IXORA-S: a randomized head-to-head trial of ixekizumab and ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017;117:e293.
 103. Farahnik B, Beroukhi K, Zhu TH, Abrouk M, Nakamura M, Singh R, et al. Ixekizumab for the treatment of Psoriasis: a review of phase III trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(1):25–37.
 104. Sbidian E, Le Cleach L, Trinquart L, Do G, Hughes C, Naldi L, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD011535.
 105. Gordon KB, Leonardi CL, Lebwohl M, Blauvelt A, Cameron GS, Braun D, et al. A 52-week, open-label study of the efficacy and safety of ixekizumab, an anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(6):1176–82.
 106. Zhu B, Edson-Heredia E, Guo J, Maeda-Chubachi T, Shen W, Kimball AB. Itching is a

- significant problem and a mediator between disease severity and quality of life for patients with psoriasis: Results from a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2014;171(5):1215–9.
107. Zhu B, Edson-Heredia E, Cameron GS, Shen W, Erickson J, Shrom D, et al. Early clinical response as a predictor of subsequent response to ixekizumab treatment: Results from a phase II study of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2013;169(6):1337–41.

ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO TALTZ®

(Documento impresso)

ANEXO 2. PREÇO CMED - TALTZ®



PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO
PREÇO FÁBRICA - PF (PREÇO PARA LABORATÓRIOS E DISTRIBUIDORES)
PREÇO MÁXIMO AO CONSUMIDOR - PMC (PREÇO PARA FARMÁCIAS E DROGARIAS)

CMED

Atualizada em 02/09/2019

GGREM	Medicamento (Laboratório)	Apresentação	ICMS 0%		ICMS 12%		ICMS 17%		ICMS 17,5%		ICMS 18%		ICMS 20%	
			PF	PMC	PF	PMC	PF	PMC	PF	PMC	PF	PMC	PF	PMC
PRINCÍPIO ATIVO: IXEQUIZUMABE														
507618030020901	TALTZ (ELI LILLY)	80MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD INC X 1ML + 2 CAN AP/IC	8413,85	11.286,88	9.722,94	12.907,75	10.397,23	13.858,72	10.469,84	13.952,31	10.543,49	14.047,18	10.848,75	14.440,05
507618030020801	TALTZ (ELI LILLY)	80MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD INC X 1ML + 1 CAN AP/IC	4206,92	5.643,43	4.861,47	6.493,87	5.198,61	6.929,35	5.234,92	6.976,15	5.271,74	7.023,58	5.424,37	7.220,02
507618030021301	TALTZ (ELI LILLY)	80MG/ML SOL INJ CT 3 SER PREENC VD INC X 1ML	12620,77	16.930,31	14.584,41	19.481,62	15.595,84	20.788,08	15.704,76	20.928,46	15.815,23	21.070,76	16.273,11	21.660,05

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

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

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

OS estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito na tabela abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (55)

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.

Parâmetros	Sbidian, 2017 (56)	Carvalho, 2017 (58)	Warren, 2018 (57)
1. Um projeto foi definido a priori?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem resposta	<input type="checkbox"/> Sem resposta	<input type="checkbox"/> Sem resposta
	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem resposta	<input type="checkbox"/> Sem resposta	<input type="checkbox"/> Sem resposta
	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem resposta	<input type="checkbox"/> Sem resposta	<input type="checkbox"/> Sem resposta
	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável
4. O status de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem resposta	<input type="checkbox"/> Sem resposta	<input type="checkbox"/> Sem resposta
	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Sim
	<input type="checkbox"/> Não	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input checked="" type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem resposta	<input type="checkbox"/> Sem resposta	<input type="checkbox"/> Sem resposta
	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável
6. Foram apresentadas as características dos estudos	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim

Parâmetros	Sbidian, 2017 (56)	Carvalho, 2017 (58)	Warren, 2018 (57)
incluídos?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
7. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
8. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
9. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
10. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
11. Foram declarados os conflitos de interesses?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável

Fonte: (SHEA *et al.*, 2007. Adaptado AMSTAR). (97)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	IXORA-S (59,60)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	24 semanas: Ustequinumabe: 4,8% Ixequizumabe: 3,7% 52 semanas: Ustequinumabe: 9% Ixequizumabe: 8,8%
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local	<input type="checkbox"/> Sim
Em caso de estudos multicêntricos, os resultados	<input type="checkbox"/> Não

Parâmetros	IXORA-S (59,60)
foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	<input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (98)

**ANEXO 5. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE
OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE**

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

ANEXO 6. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos. Como critérios de exclusão para os estudos de eficácia e segurança foram definidos, por exemplo: revisões narrativas, estudos de fase I/II, artigos sobre medicamentos que não o de interesse e estudos que incluíram outros comparadores. Documentos oriundos de congresso, ou outras mídias eletrônicas, relacionados com assuntos gerais da doença também foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Tabela 50. Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Mease	2019	(86)	Mídia não recomendada (resumo) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (55)
2. Leonardi	2019	(88)	Mídia não recomendada (resumo) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (55)
3. Langley	2018	(84)	Comparador não está de acordo com a PICO.
4. Papp	2018	(85)	Comparador não está de acordo com a PICO.
5. Leonardi	2018	(71)	Comparador não está de acordo com a PICO.
6. Kimball	2018	(73)	Comparador não está de acordo com a PICO.
7. Blauvelt	2017	(99)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
8. Jabbar-Lopez	2017	(100)	Foi incluída uma revisão sistemática com metanálise mais completa (Sbidian <i>et al.</i> , 2017).
9. Blauvelt	2017	(70)	Comparador não está de acordo com a PICO.
10. Valenzuela	2017	(74)	Comparador não está de acordo com a PICO.
11. Imafuku	2017	(75)	Comparador não está de acordo com a PICO.
12. Guenther	2017	(77)	Comparador não está de acordo com a PICO.
13. Leonardi	2017	(76)	Comparador não está de acordo com a PICO.

14. Reich	2017	(78)	Comparador não está de acordo com a PICO.
15. Saeki	2017	(82)	Comparador não está de acordo com a PICO.
16. Burge	2017	(87)	Mídia não recomendada (resumo) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (55)
17. Reich	2017	(101)	Mídia não recomendada (resumo) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (55) População não está de acordo com a PICO.
18. Paul	2017	(102)	Mídia não recomendada (resumo) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (55)
19. Gordon	2016	(62)	Comparador não está de acordo com a PICO.
20. Kimball	2016	(39)	Comparador não está de acordo com a PICO.
21. Armstrong	2016	(40)	Comparador não está de acordo com a PICO.
22. Callis Duffin	2016	(81)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO.
23. Farahnik	2016	(103)	Revisão sistemática sem metanálise, cujos estudos de interesse foram descritos na íntegra.
24. Strober	2016	(83)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO.
25. Griffiths	2015	(64)	Comparador não está de acordo com a PICO.
26. Saeki	2015	(80)	Comparador não está de acordo com a PICO.
27. Sbidian	2015	(104)	Protocolo.
28. Gordon	2014	(105)	Resultados de extensão preliminares. Dados mais atuais foram incluídos.
29. Zhu	2014	(106)	Subanálise do estudo de Leonardi 2012 (63), excluído pelo desenho.
30. Zhu	2013	(107)	Subanálise do estudo de Leonardi 2012 (63), excluído pelo desenho.
31. Leonardi	2012	(63)	Desenho (estudo de fase II) não está de acordo com os critérios estabelecidos.

ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Descrição ou título do projeto/estudo/parecer/atividade a ser considerado (a):

TALTZ® (IXEQUIZUMABE) NO TRATAMENTO DE PACIENTES ADULTOS COM PSORÍASE EM PLACAS MODERADA A GRAVE.

Posição:

- Autor (a) principal
- Coautor (a)
- Orientador (a)/Supervisor (a)
- Parecerista *Ad hoc*
- Outros: Representante Legal

Considerando o assunto em epígrafe, sua posição e os seus últimos cinco anos, responda as questões:

	Sim	Não
1. Você já aceitou de uma instituição, que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente, algum dos benefícios abaixo?		
a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de sua pesquisa		X
b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividade de ensino		X
c) Financiamento para redução de artigos ou editoriais		X
d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área		X
e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe		X
f) Algum outro benefício financeiro		X
2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada?		X
3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, <i>royalties</i>)?		X
4. Você já atuou como perito judicial?		X
5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade?		
a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos		X
b) Organização governamental ou não-governamental		X
c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro		X

170

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

- | | |
|--|---|
| d) Partido político | X |
| e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho | X |
| f) Outro grupo de interesse | X |
| 6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico? | X |
| 7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados? | X |
| 8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público? | X |
| 9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou parcialidade? | X |
| 10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima? | X |