

Secuquinumabe para Psoríase
moderada a grave

Julho/2019



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Secuquinumabe para Psoríase
moderada a grave

2019 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Vânia Cristina Canuto Santos – Diretora do DGITIS



LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pergunta estruturada (PICO) elaborada pelo demandante para busca e seleção de evidências. Reproduzido a partir de Novartis Biociências (2019) (12).....	15
Tabela 2. Estratégias de busca para cada base de dados elaboradas pelo demandante. Reproduzido a partir de Novartis Biociências (2019) (12).	15
Tabela 3. Estudos incluídos pelo demandante e descrição do desenho de estudo. Elaboração própria a partir de Novartis Biociências (2019) (12).	17
Tabela 4. Pergunta estruturada (PICO) elaborada pela Secretaria-Executiva da CONITEC para seleção e avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante.....	18
Tabela 5. Avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE e sumário de resultados para a comparação entre secuquimumabe e ustequimumabe nos desfechos PASI-90, DLQI, óbito, eventos adversos graves e infecções, com acompanhamento de 52 semanas. Elaboração própria a partir de Blauvelt et al. (2017) (23).	20
Tabela 5. Resultado da avaliação econômica de custo-efetividade apresentada pelo demandante em termos de custo por resposta PASI \geq 90 em 16 e 52 semanas. Elaborado a partir de Novartis Biociências (2019) (11).	23
Tabela 6. Custo de tratamento (1º ano e anos seguintes) dos medicamentos para psoríase moderada a grave com base na posologia prevista em bula e preço oferecido pelo demandante.	26

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir de Novartis Biociências (2019) (12).....	17
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Preço proposto pela indústria fabricante para a alteração de indicação do secuquimumabe no SUS.....	14
Quadro 2. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante. 22	
Quadro 3. Medicamentos potenciais para tratamento da psoríase moderada a grave.	27



Sumário

1.	CONTEXTO	6
2.	APRESENTAÇÃO.....	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	10
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	10
4.2	Tratamento recomendado	11
5.	A TECNOLOGIA	13
5.1	Descrição.....	13
5.2	Ficha técnica.....	13
5.3	Preço proposto para incorporação	14
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	15
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante.....	15
6.2	Avaliação crítica da demanda.....	18
6.3	Evidência Clínica.....	19
6.4	Avaliação Econômica.....	22
6.5	Análise de Impacto Orçamentário	24
6.6	Monitoramento do horizonte tecnológico.....	27
6.7	Considerações gerais.....	29
7.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	30
8.	REFERÊNCIAS.....	31



1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da Conitec foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITIS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Conitec,



bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da Conitec, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 2 de abril de 2019, pela Novartis Biociências SA, sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do secuquinumabe para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas, moderada a grave, na primeira etapa de tratamento biológico, após falha da terapia sistêmica não biológica, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Secuquinumabe (Cosentyx®).

Indicação: Tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas, moderada a grave, na primeira etapa de tratamento biológico, após falha da terapia sistêmica não biológica.

Demandante: Novartis Biociências AS.

Introdução: Psoríase é uma doença crônica não contagiosa, que acomete principalmente a pele e as articulações, e com grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. A forma clínica da psoríase em placas (ou vulgar) é a mais frequente e apresenta-se com manchas vermelhas e descamação, podendo apresentar coceira e dor nos casos mais graves. A prevalência no Brasil é entre 0,92% e 1,88% e os casos moderados a grave correspondem de 20% a 30% dos pacientes. No SUS, o tratamento dos pacientes moderados a graves inclui fototerapia e tratamentos sistêmicos não biológicos com metotrexato, acitretina e ciclosporina. Em 2018 foram incluídos adalimumabe na primeira etapa de tratamento biológico, após falha à terapia sistêmica não biológica, e secuquinumabe e ustequinumabe como opções após o adalimumabe.

Pergunta: Em pacientes adultos com psoríase em placas, moderada a grave, que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia sistêmica não biológica (metotrexato, acitretina e ciclosporina), o uso de secuquinumabe proporciona melhor controle dos sintomas (PASI \geq 90), melhor qualidade de vida (DLQI 0/1), menor frequência de óbitos, eventos adversos graves e infecções graves, quando comparado ao adalimumabe e ao ustequinumabe no longo prazo (1 ano)?

Evidências científicas: Secuquinumabe demonstrou superioridade em relação ao ustequinumabe em um ECR, com maior frequência de controle dos sintomas entre 4 e 52



semanas de acompanhamento em pacientes virgens de biológicos e em melhora da qualidade de vida (evidência com qualidade alta). Não foram identificados estudos de intervenção de comparação direta entre secuquimumabe e adalimumabe, concluídos ou em andamento. Meta-análise em rede Bayesiana não identificou diferença estatística entre secuquimumabe e adalimumabe em relação ao controle total dos sintomas em 52 semanas de acompanhamento, com intervalo de credibilidade extenso (evidência com qualidade baixa). Não foram identificadas diferenças entre secuquimumabe e ustequimumabe ou adalimumabe em desfechos de segurança.

Avaliação econômica: Por meio de modelo de árvore de decisão, sob a perspectiva do SUS, e considerando o preço inicialmente proposto do secuquimumabe de R\$ 634,00, o demandante estimou que o secuquimumabe apresenta o menor custo por resposta PASI \geq 90 (pele sem lesões ou quase sem lesões), em 16 semanas (R\$ 13.295,53 por PASI \geq 90) e em 52 semanas (R\$ 30.796,36 por PASI \geq 90) de acompanhamento, quando comparado ao adalimumabe e ao ustequimumabe. Os resultados não foram alterados após análise de sensibilidade. Incertezas em parâmetros importantes do modelo diminuem a confiança nas estimativas apresentadas.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário estimado pelo demandante para a alteração de linha do secuquimumabe é de R\$ 3,9 milhões no primeiro ano e um acumulado de R\$ 15,9 milhões em 5 anos. Com a nova proposta de preço do secuquimumabe, de R\$ 628,00 por 150mg/ml, o custo por paciente do tratamento com secuquimumabe no primeiro ano é de R\$ 21.352,00. Adalimumabe apresenta custo no primeiro ano de R\$ 13.365,52 e o ustequimumabe de R\$ 24.673,65.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram identificadas 12 tecnologias em fase avançada de desenvolvimento clínico para o tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave, incluindo medicamentos de uso oral e com registro na Anvisa.

Recomendação preliminar: Considerou-se que secuquimumabe demonstra superioridade em eficácia e em custo de tratamento em comparação ao ustequimumabe. Em comparação ao adalimumabe, por outro lado, não se demonstrou superioridade e, portanto, não se justifica um custo de tratamento superior do secuquimumabe para que possam estar ambos posicionados na mesma etapa de tratamento. Assim, a Conitec em 03/07/2019, recomendou a não incorporação no SUS do secuquimumabe para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas, moderada a grave, na primeira etapa de tratamento biológico, após falha da terapia sistêmica não biológica.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A psoríase é uma doença crônica não contagiosa, que acomete principalmente a pele e as articulações. Os sintomas desaparecem e reaparecem periodicamente e implicam em importante impacto na qualidade de vida dos pacientes. Os sintomas podem variar de apresentação e tipo da doença. A forma clínica da psoríase em placas (ou vulgar) é a mais frequente e apresenta-se com manchas vermelhas e descamação, podendo apresentar coceira e dor nos casos mais graves. A causa ainda não está esclarecida, mas envolve o sistema imunológico, interações com o meio ambiente e suscetibilidade genética (1–7). Ainda que não seja considerada uma condição fisicamente debilitante, as implicações em atividades da vida diária incluem interferências laborais, de diminuição da produtividade à interrupção da atividade profissional, isolamento e fragilidade dos vínculos sociais (5).

Pessoas com psoríase apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de outras doenças, como artrite psoriásica, doenças cardiovasculares, doenças inflamatórias intestinais, entre outras (3). Estudo realizado no Brasil estimou uma prevalência média de psoríase entre 0,92% e 1,88% entre as regiões brasileiras, correlacionada a composição étnica, clima e disponibilidade de serviços dermatológicos para a realização do diagnóstico. Não foi identificada diferença de prevalência entre homens e mulheres, mas observou-se aumento da prevalência com a idade (7).

O diagnóstico da psoríase é essencialmente clínico, com indicação de biópsia de pele apenas em casos atípicos ou dúvida diagnóstica (6). O instrumento *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) é comumente utilizado para avaliar a extensão e gravidade da doença, especialmente no âmbito de pesquisa clínica e monitoramento da resposta ao tratamento (4). O PASI considera o percentual da superfície corporal atingida e a gravidade (entre ausente e muito intenso) dos parâmetros de eritema, infiltração e descamação. Os resultados apresentam pontuação entre 0 e 72, em que valores maiores representam maior gravidade da doença. Pacientes que apresentam PASI inferior a 10 são classificados com psoríase leve, e igual ou superior a 10 com psoríase moderada a grave. Estimam-se que os casos moderados a grave correspondem de 20% a 30% dos pacientes (4).

Para a avaliação do resultado da terapia, são utilizados os escores PASI-75, PASI-90 e PASI-100. Eles representam uma melhora superior a 75%, 90% e 100%, respectivamente, em relação ao escore inicial do PASI. O PASI \geq 90 representa o controle quase total ou total dos sintomas e pode ser considerado o desfecho crítico para a escolha do tratamento.



Para a avaliação do impacto da psoríase na qualidade de vida, utiliza-se o Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI, do inglês *Dermatology Quality Life Index*). O DLQI, já disponível em português, é composto por dez perguntas em que se avalia o impacto, na última semana, dos sintomas da psoríase em relação a dificuldades em atividades diárias, constrangimentos e interferências em relacionamentos. As respostas vão de 0 a 3, em que 0 representa “nenhum impacto” e 3 representa “realmente muito impacto” (6). Assim, a soma das respostas representa o grau em que a psoríase afeta a qualidade de vida do indivíduo, em que 0 ou 1 indica sem efeitos na qualidade de vida e acima de 10 representa grande impacto na qualidade de vida. Obter DLQI 0/1 representa importante objetivo do tratamento da psoríase.

4.2 Tratamento recomendado

A atenção aos pacientes com psoríase requer atendimento integral, incluindo não apenas o controle das lesões tópicas, mas também a investigação de comorbidades, com atenção especial para sinais de depressão e ansiedade, e fatores ambientais desencadeadores das recidivas. Intervenções psicossociais e empoderamento dos pacientes têm impacto importante no sucesso do tratamento (3).

No âmbito do SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Psoríase, publicado em 2013, inclui como opções de tratamento para pacientes adultos com psoríase moderada a grave a fototerapia e tratamentos sistêmicos com metotrexato, acitretina e ciclosporina (6). A inclusão de medicamentos biológicos ocorreu após análise da CONITEC em 2018 sobre eficácia, segurança, custo-efetividade, impacto orçamentário e contribuições da sociedade sobre estes medicamentos com indicação em bula para psoríase (8).

A partir de buscas por revisões sistemáticas e meta-análises publicadas até agosto de 2017, foram incluídos 23 estudos que tenham avaliado os desfechos PASI-75, qualidade de vida e eventos adversos. Considerou-se que etanercepte, infliximabe, adalimumabe, ustequinumabe e secuquinumabe são seguros para o tratamento da psoríase moderada a grave, atingindo pelo menos 75% de redução do escore PASI em até 16 semanas de tratamento. Os custos por resposta PASI-75 foram comparados entre esses medicamentos a partir dos resultados de meta-análise indireta (9), sendo inicialmente, em ordem crescente: R\$ 7.941,82 com etanercepte, R\$ 8.203,39 com adalimumabe, R\$ 18.988,42 com infliximabe, R\$ 39.693,16 com secuquinumabe e R\$ 56.236,54 com ustequinumabe.



Em deliberação inicial sobre o tema em 2018, o Plenário da Conitec considerou que o adalimumabe ofereceu menor custo-resposta e o secuquinumabe apresentou melhor resposta clínica e poderia ser utilizado na falha de adalimumabe por ser de mecanismo de ação diferente. Após a consulta pública, em que foram recebidas 1.390 contribuições, incluindo propostas de preço das empresas fabricantes, o Plenário da Conitec considerou que o ustequinumabe também deveria ser incluído na segunda etapa da terapia biológica, após falha ao adalimumabe.

Assim, a recomendação final, ratificada pelo Ministério da Saúde em 30 de outubro de 2018, foi de incluir adalimumabe na primeira etapa de tratamento biológico, após falha a terapia sistêmica não biológica, e secuquinumabe e ustequinumabe como opções de segunda etapa de tratamento biológico, após falha tanto à terapia sistêmica não biológica quanto ao adalimumabe. O PCDT com a previsão do tratamento com medicamentos biológicos está em processo de atualização e ainda não foi publicado.

Adalimumabe é um anticorpo monoclonal humano com ação inibidora do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF) com aprovação de uso no Brasil para dez indicações, incluindo psoríase em placas moderada a grave com indicação de terapia sistêmica. A dose inicial em pacientes adultos com psoríase em placas é de 80 mg administrada por via subcutânea, seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Após 16 semanas de tratamento, os pacientes que não apresentam uma resposta adequada podem se beneficiar de um aumento da frequência de dose para 40 mg por semana. Se for obtida uma resposta adequada com o aumento da frequência de dose, esta pode ser reduzida, subsequentemente, para 40 mg em semanas alternadas (10).

Ustequinumabe é um anticorpo monoclonal humano com ação inibidora das interleucinas 12 (IL-12) e 23 (IL-23) e com aprovação de uso no Brasil para doença de Crohn, artrite psoriásica e psoríase em placas moderada a grave, com falha ou contraindicação a outras terapias sistêmicas. A dose recomendada para pacientes adultos com psoríase é de 45mg, administrados por via subcutânea, nas semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas. Aos pacientes com resposta inadequada, pode-se considerar a administração de 90mg a cada 12 semanas e, posteriormente, 90mg a cada 8 semanas. Para pacientes com peso corporal acima de 100kg, a dose é de 90mg. A interrupção do tratamento deve ser considerada em pacientes que não apresentem qualquer resposta ao tratamento até as 28 semanas (11).



A proposta atual, apresentada pela Novartis Biociências SA, tem o objetivo de posicionar o secuquinumabe na primeira etapa de tratamento biológico, após falha à terapia sistêmica não biológica, na mesma posição do adalimumabe e antes do ustequinumabe (12).

5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

O secuquinumabe é um anticorpo monoclonal humano com ação inibidora da interleucina 17 (IL-17). Dessa forma, o secuquinumabe inibe a liberação de mediadores de dano tecidual e inflamação local. Com isso, reduz-se o eritema, o enrijecimento e a descamação presente nas lesões da psoríase em placas (13).

O demandante argumenta que o secuquinumabe apresenta eficácia superior ao ustequinumabe e ao adalimumabe, justificando assim a alteração do seu posicionamento na linha de tratamento da psoríase.

5.2 Ficha técnica

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio Ativo: Secuquinumabe

Nome comercial: Cosentyx®

Apresentação: 150 mg/mL de solução injetável por caneta preenchida.

Detentor do registro: Novartis Biociências SA

Fabricante: Novartis Biociências SA

Indicação aprovada na Anvisa: é indicado para o tratamento de pacientes adultos com i) psoríase em placas moderada a grave que são candidatos a terapia sistêmica ou fototerapia; ii) artrite psoriásica ativa, quando a resposta à terapia prévia com medicamentos antirreumáticos modificadores do curso da doença (DMARDs) for inadequada; e iii) espondilite anquilosante ativa, que não tenham respondido adequadamente à terapia convencional.

Indicação proposta pelo demandante: tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas, moderada a grave, na primeira etapa de tratamento biológico, após falha da terapia sistêmica não biológica.

Posologia e Forma de Administração: A dose recomendada é 300 mg de secuquinumabe, administrada por injeção subcutânea, nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de



administração de manutenção mensal. Cada dose de 300mg é administrada na forma de duas injeções subcutâneas de 150mg.

Patente: “Anticorpo IGG que se liga a IL-17 humana e composição líquida”, sob o número de depósito PI 0513078-6, teve a patente de invenção concedida em 19/02/2019, com prazo de validade de 10 anos.

Contraindicações: Secuquinumabe é contraindicado em casos de reações graves de hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

Precauções: Secuquinumabe não deve ser administrado a pacientes com tuberculose ativa. Deve-se considerar terapia antituberculose antes do início do tratamento em pacientes com tuberculose latente.

Eventos adversos: reações muito comuns (>1/10) são infecções do trato respiratório superior e comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) são herpes oral, rinorreia, diarreia e urticária.

5.3 Preço proposto para incorporação

QUADRO 1. Preço proposto pela indústria fabricante para a alteração de indicação do secuquinumabe no SUS.

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a alteração de indicação*	Preço Fábrica com ICMS 18%**i	Preço da última compra do MS***
150 mg/mL de solução injetável por caneta preenchida	R\$ 628,00	R\$ 3.363,75	R\$ 634,00

*Preço apresentado pelo demandante. Atualizado por meio de carta ao DGITIS/SCTIE/MS, de 25 de junho de 2019.

**LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, 06/06/2019.

***Compra realizada em 21/12/2018 pelo Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde, com inexigibilidade de licitação. Fonte: base SIASG do Banco de Preços em Saúde. Acesso em 24/06/2019.

ⁱ Secuquinumabe não está incluído na lista de aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) e não dispõe de isenção de ICMS.



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

TABELA 1. Pergunta estruturada (PICO) elaborada pelo demandante para busca e seleção de evidências. Reproduzido a partir de Novartis Biociências (2019) (12).

População	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave
Intervenção (tecnologia)	Secuquinumabe
Comparadores	Sem restrição
Desfechos (Outcomes)	Eficácia e segurança
Desenho de estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados randomizados, meta-análises e ensaios clínicos controlados randomizados.

Pergunta: “O uso do secuquinumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave?”

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o demandante conduziu revisão de literatura até 25/02/2019 nas bases *The Cochrane Library*, *MEDLINE* via *Pubmed*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *EMBASE*. As estratégias de busca em cada base de dados estão reproduzidas na Tabela 2.

TABELA 2. Estratégias de busca para cada base de dados elaboradas pelo demandante. Reproduzido a partir de Novartis Biociências (2019) (12).

Bases de dados	Estratégia de busca
MEDLINE	("secukinumab"[Supplementary Concept] OR "secukinumab"[All Fields]) AND ("psoriasis"[MeSH Terms] OR "psoriasis"[All Fields])
The Cochrane Library	(psoriasis) AND (secukinumab)
EMBASE	'secukinumab'/exp OR secukinumab AND ('psoriasis'/exp OR psoriasis) AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)
LILACS	(psoriasis) AND (secukinumab)

Os critérios de elegibilidade utilizados pelo demandante foram:



Foram incluídos os estudos de:

- *Avaliação de eficácia e/ou segurança de secuquinumabe no tratamento da psoríase em placas moderada a grave por meio de meta-análise, revisão sistemática ou ensaio clínico randomizado.*
- *Avaliação da eficácia e segurança do secuquinumabe de acordo com o esquema posológico apresentado em bula aprovada pela ANVISA;*
- *Idioma português, inglês e/ou espanhol;*
- *Que contenham informação suficiente para avaliação dos critérios de qualidade propostos na metodologia.*
- *Estudos placebo-controlados ou ativo-controlados que utilizem como comparadores os biológicos já disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos (adalimumabe e ustequinumabe).*

Foram excluídos:

- *Registros de ensaios controlados em andamento, avaliações econômicas, revisões narrativas, estudos que incluíssem outras indicações terapêuticas de secuquinumabe, análise post-hoc de estudos randomizados previamente publicados, análises compiladas de dados de estudos randomizados já publicados, análises de subgrupos de estudos randomizados já publicados, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos, estudos fase I e II, estudos observacionais prospectivos, estudos observacionais retrospectivos e estudos de mundo real.*

A seleção dos estudos foi conduzida por dois revisores e a avaliação da qualidade dos estudos incluídos foi realizada por meio do instrumento proposto pelo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*. O demandante incluiu 11 estudos na análise da evidência clínica, sendo 4 revisões sistemáticas com meta-análises (9,14–16) e 7 ensaios clínicos randomizados (17–23). O fluxograma da seleção dos estudos conduzida pelo demandante está reproduzido na Figura 1. Os estudos incluídos pelo demandante estão apontados na Tabela 3.

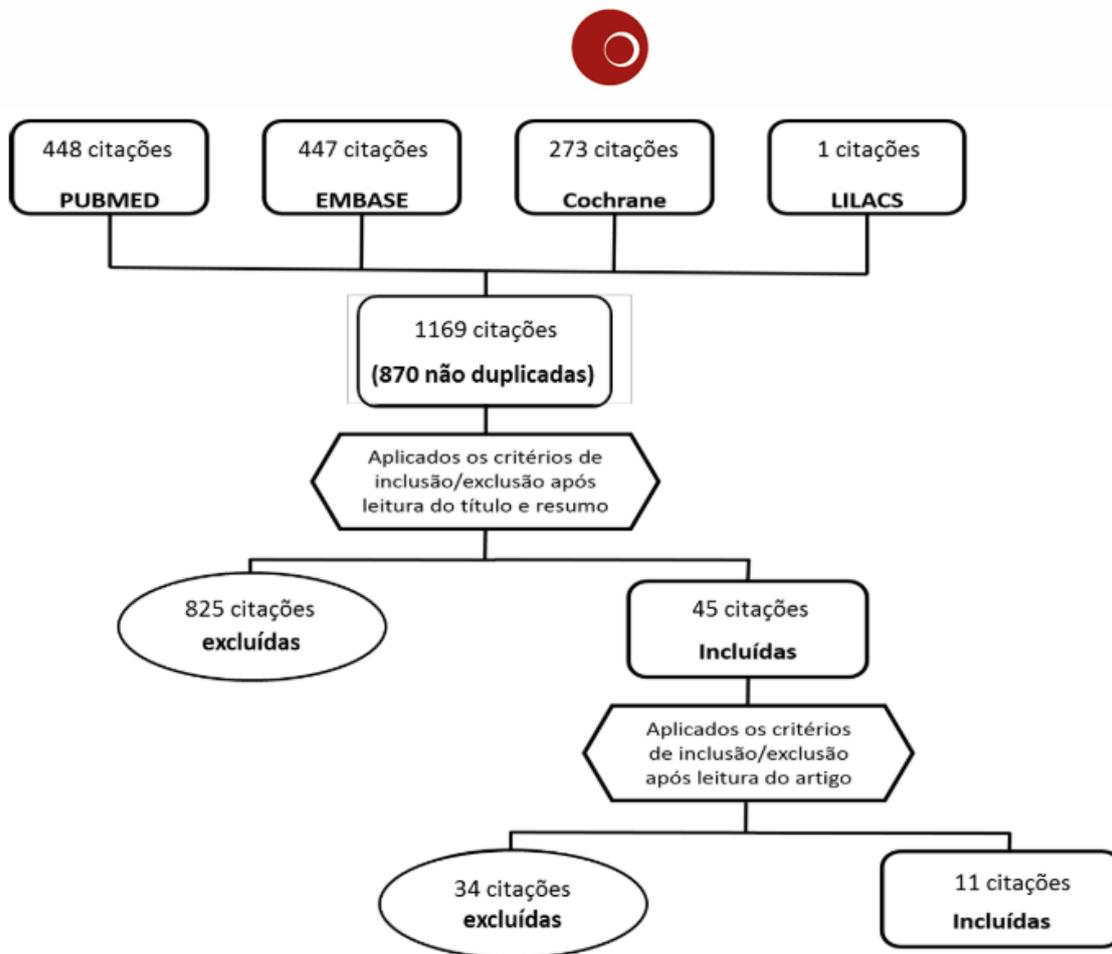


FIGURA 1. Fluxograma da seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir de Novartis Biociências (2019) (12).

TABELA 3. Estudos incluídos pelo demandante e descrição do desenho de estudo. Elaboração própria a partir de Novartis Biociências (2019) (12).

Estudos incluídos pelo demandante	Desenho do estudo
1. von Stebut et al., 2018 (CARIMA) (17)	ECR (secuquimumabe vs placebo), desfecho cardiovascular intermediário
2. Lacour et al., 2017 (JUNCTURE) (18)	ECR (secuquimumabe vs placebo)
3. Gottlieb et al., 2016 (FEATURE) (19)	ECR (secuquimumabe vs placebo)
4. Strober et al., 2017 (ERASURE e FIXTURE) (20)	ECR (secuquimumabe vs etanercepte e placebo)
5. Korman et al., 2016 (ERASURE e FIXTURE) (21)	ECR (secuquimumabe vs etanercepte e placebo)
6. Bagel et al., 2018 (CLARITY) (22)	ECR (secuquimumabe vs ustequimumabe)
7. Blauvelt et al., 2017b (CLEAR) (23)	ECR (secuquimumabe vs ustequimumabe)
8. De Carvalho et al., 2017 (9)	RS e meta-análise direta.
9. Rungapiromnan et al., 2017 (14)	RS e meta-análise direta.
10. Sawyer et al., 2019 (15)	RS e meta-análise em rede.
11. Gómez-García et al., 2017 (16)	RS e meta-análise em rede.



6.2 Avaliação crítica da demanda

A Secretaria-Executiva da CONITEC realizou a avaliação crítica da demanda baseada na pergunta de pesquisa apresentada na Tabela 4, com informações mais específicas do que a pergunta apresentada pelo demandante. Assim, restringiram-se, em especial, os comparadores e desfechos de interesse.

TABELA 4. Pergunta estruturada (PICO) elaborada pela Secretaria-Executiva da CONITEC para seleção e avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante.

População	Pacientes adultos com psoríase moderada a grave, que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia sistêmica não biológica (metotrexato, acitretina e ciclosporina)
Intervenção (tecnologia)	Secuquinumabe
Comparadores	Adalimumabe ou ustequinumabe
Desfechos (Outcomes)	Eficácia: pele sem lesões ou quase sem lesões (PASI \geq 90) (crítico) e qualidade de vida (DLQI 0/1) (importante). Segurança: óbito (crítico), eventos adversos graves (importante) e infecções graves (importante).
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizados, estudos observacionais com grupo controle, revisões sistemáticas, meta-análise direta ou meta-análise indireta.
Tempo de acompanhamento	52 semanas ou mais

Com base na nova pergunta PICO, foram excluídos os estudos CARIMA (17), JUNCTURE (18), FEATURE (19), ERASURE E FIXTURE (20,21) por serem de comparação com placebo ou etanercepte. Também foram excluídas as revisões sistemáticas conduzida por De Carvalho et al. (2017) (9), por ter incluído apenas estudos de comparação com placebo e com desfecho PASI-75, e por Rungapiromnan et al. (2017) (14), por apresentar resultados apenas para desfechos de eventos cardiovasculares. A meta-análise em rede conduzida por Gómez-García et al. (2017) (16) também foi excluída porque apresentou apenas resultados com até 12 semanas de acompanhamento. O estudo CLARITY (22), de comparação entre secuquinumabe e ustequinumabe, apesar de prever 52 semanas de acompanhamento, apresentou apenas os resultados de 16 semanas.

Logo, foram incluídos na análise da evidência clínica o ensaio clínico randomizado CLEAR (23), de comparação entre secuquinumabe e ustequinumabe, e a meta-análise em rede de Sawyer et al. (2019) (15) para a comparação entre secuquinumabe e adalimumabe, previamente incluídos pelo demandante.



6.3 Evidência Clínica

O secuquimumabe foi comparado ao ustequimumabe para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave por 52 semanas de acompanhamento em estudo clínico multicêntrico, randomizado, com mascaramento duplo, de comparação direta, com avaliação de 671 pacientes. A avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE e o sumário de resultados por desfechos estão apresentados na tabela 5.

Considerando o desfecho PASI \geq 90, que representa remissão total ou quase total dos sintomas da psoríase, secuquimumabe apresentou eficácia estatisticamente superior ao ustequimumabe ao longo de todo o período de acompanhamento, entre 4 e 52 semanas, com qualidade alta da evidência para desfecho crítico (RR 1,26; IC 95% 1,13 – 1,40). A superioridade do secuquimumabe também foi observada no subgrupo de pacientes sem exposição prévia a biológicos (RR 1,25; IC 95% 1,12 – 1,39, n=578). No subgrupo de pacientes com exposição prévia a biológicos, não foi encontrada diferença entre os grupos (RR 1,31; IC 95% 0,87 – 1,95). Entretanto, é possível que não tenha havido poder estatístico suficiente para identificar diferenças entre os grupos, uma vez que se tratava da análise de apenas 91 pacientes.

Em relação ao impacto na qualidade de vida, medido pelo Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI), mais pacientes que usaram secuquimumabe atingiram o DLQI 0/1, que representa pouco ou nenhum impacto da psoríase na qualidade de vida dos pacientes, comparado ao número de pacientes que receberam ustequimumabe (RR 1,21; IC 95% 1,08 – 1,35, n=664).

Em relação aos eventos adversos, foi reportado um óbito no grupo que recebeu ustequimumabe e nenhum no grupo secuquimumabe. Para eventos adversos graves e infecções, não foram identificadas diferenças entre os grupos, com riscos relativos de 1,16 (IC 95% 0,70 – 1,91; n=671) e RR 1,02 (IC 95% 0,90 – 1,16; n=671), respectivamente.

Para a comparação entre secuquimumabe e adalimumabe, a meta-análise em rede de Sawyer e colaboradores (2018) com modelo Bayesiano apresentou resultados para o desfecho PASI-90 com 52 semanas de acompanhamento. Com razão de risco de 1,32 e intervalo de credibilidade de 95% entre 0,91 e 3,05, não foi identificada diferença estatística, por esse método, entre os medicamentos analisados. A qualidade da evidência foi considerada baixa devido a evidência indireta e imprecisão. Não foram identificados resultados comparativos entre secuquimumabe e adalimumabe para desfechos de segurança.



Tabela 5. Avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE e sumário de resultados para a comparação entre secuquimumabe e ustequimumabe nos desfechos PASI-90, DLQI, óbito, eventos adversos graves e infecções, com acompanhamento de 52 semanas. Elaboração própria a partir de Blauvelt et al. (2017) (23).

Desfechos	Delineamento do estudo e nº de participantes	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Qualidade da evidência (GRADE)	Efeito relativo (95% IC)	Importância
PASI-90 ^a	Ensaio clínico randomizado (1) n=669	não grave	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕⊕ ALTA	RR 1,26 (1,13 – 1,40)	CRÍTICO
PASI-90 ^a , virgens de biológicos	Ensaio clínico randomizado (1) n=578	não grave	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕⊕ ALTA	RR 1,25 (1,12 – 1,39)	IMPORTANTE
PASI-90 ^a , expostos a biológicos	Ensaio clínico randomizado (1) n=91	não grave	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕⊕ ALTA	RR 1,31 (0,87 – 1,95)	IMPORTANTE
DLQI 0/1 ^b	Ensaio clínico randomizado (1) n=664	não grave	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕⊕ ALTA	RR 1,21 (1,08 – 1,35)	IMPORTANTE
Óbito	Ensaio clínico randomizado (1) n=671	não grave	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕⊕ ALTA	1 no grupo ustequimumabe e 0 no grupo secuquimumabe	CRÍTICO
Eventos adversos graves (EAG)	Ensaio clínico randomizado (1) n=671	não grave	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕⊕ ALTA	RR 1,16 (0,70 – 1,91)	IMPORTANTE
Infecções	Ensaio clínico randomizado (1) n=671	não grave	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕⊕ ALTA	RR 1,02 (0,90 – 1,16)	IMPORTANTE

a. PASI-90 indica melhora igual ou superior a 90% dos sintomas em relação ao baseline, representando a pele sem lesões ou quase sem lesões.



b. DLQI 0/1 representa pouco ou nenhum impacto da psoríase na qualidade de vida dos pacientes.



6.4 Avaliação Econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade do secuquimumabe comparado ao adalimumabe e ao ustequimumabe em pacientes com psoríase em placas moderada a grave, sob a perspectiva do SUS, que foi avaliada com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (Quadro 2).

QUADRO 2. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
Tipo de estudo	Custo-efetividade	O demandante apresentou o desfecho de custo por resposta, de acordo com relatório de recomendação da CONITEC prévio (8).
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Secuquimumabe x adalimumabe e ustequimumabe	Adequado à proposta de incorporação.
População em estudo e subgrupos	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave.	Adequado à proposta de incorporação.
Desfecho (s) de saúde utilizados	PASI \geq 90	Adequado à proposta de incorporação.
Horizonte temporal	52 semanas	Por se tratar de uma doença crônica um horizonte <i>lifetime</i> seria desejável.
Taxa de desconto	Não foi aplicada taxa de desconto	Taxa conforme horizonte temporal
Perspectiva da análise	SUS	Adequado à proposta de incorporação.
Método de modelagem	Árvore de decisão	
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística univariada, incluindo apenas variações de custos dos medicamentos.	Incluir variação de outros parâmetros. Desejável análise de sensibilidade mais sofisticada.

O demandante apresentou estudo desenvolvido por meio de modelo de árvore de decisão dividida entre período de indução (12 ou 16 semanas) e manutenção (até o término do primeiro ano). Em cada período os pacientes são alocados entre os estados de saúde correspondentes aos desfechos PASI a partir do baseline: <50, 50-74, 75-89 e \geq 90. O modelo separa a coorte em respondedores e não respondedores, baseado na probabilidade de alcançar uma resposta predefinida PASI 75 ou maior. Os não respondedores passam a receber terapia sistêmica não biológica, sendo 10% de terapia local e 90% de terapia sistêmica (45% metotrexato e 45% acitretina).

Os resultados da avaliação econômica foram expressos em custo por resposta PASI \geq 90, calculado por meio da soma dos custos incorridos dividida pelo percentual de pacientes com resposta PASI \geq 90 em 16 e 52 semanas.



O demandante reconhece que uma avaliação de custo-utilidade, com resultados apresentados em termos de anos de vida ganhos ajustados pela qualidade de vida, seria a mais adequada, mas apresenta uma avaliação que segue a análise prévia feita pela CONITEC para incorporação de biológicos para psoríase (8).

Os dados de eficácia foram extraídos de meta-análise em rede conduzida pelo demandante. Os custos incluídos foram de medicamentos, acompanhamento médico e eventos adversos, valorados na perspectiva do SUS. O número de doses de cada medicamento seguiu o regime posológico apresentado em bula.

Semanas	N° de doses			
	SEC 300 mg	ADA 40 mg	UST 45 mg	UST 90 mg
0-16	7	10	2	2
16-24	2	4	1	1
24-52	7	14	3	3

ADA: adalimumabe, SEC: secuquinumabe, UST: ustequinumabe.

Medicamentos	Dosagem	Custo unitário	Fonte
Biológicos sistêmicos			
Secuquinumabe	300 mg	R\$ 634,00 por caneta (150 mg/mL)	Preço ofertado
Adalimumabe	40 mg	R\$ 477,34 por dose	DOU 21/12/2018
Ustequinumabe	45 mg ou 90 mg	R\$ 4.109,90 por dose ^{(1),(2)}	CONITEC, 2018a
Não biológicos sistêmicos			
Metotrexato 2,5 mg	30 mg/semana ⁽³⁾	R\$ 10,92 por semana	Painel de preços ⁽⁴⁾
Ciclosporina	2 x 150 mg/dia ⁽³⁾	R\$ 18,24 por dia	Painel de preços ⁽⁴⁾

1) Considerado o peso médio corporal de 86,6kg ($\pm 19,8$ kg) para estimativa do custo por dose de ustequinumabe (75,07% dos pacientes em uso de ustequinumabe 45mg e 24,93% em uso de ustequinumabe 90 mg). (2) Para estimativa do custo de ustequinumabe, considerou-se o custo unitário de R\$3.289,82 para a apresentação de solução injetável 45 mg/0,5 mL, reportado no relatório de recomendação da CONITEC (2018a) sobre a avaliação de incorporação desta tecnologia para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave. (3) A dosagem de cada medicamento foi baseada no PCDT de psoríase (2013); (4) O custo por unidade dos medicamentos foi obtido do Painel de Preços, a partir de compras realizadas pelo Ministério da Saúde registradas no ano de 2018 (disponível em: paineldeprescos.planejamento.gov.br). (

Os resultados da avaliação econômica apresentada pelo demandante estão reproduzidos na Tabela 5. De acordo com esses resultados, o secuquinumabe apresenta o menor custo por resposta PASI \geq 90 tanto em 16 quanto em 52 semanas. O adalimumabe vem em seguida com menor custo, seguido por último pelo ustequinumabe. Essa ordem fica mantida nos resultados da análise de sensibilidade conduzida pelo demandante, que considerou apenas uma redução de 5% nos custos do adalimumabe e ustequinumabe.

Tabela 6. Resultado da avaliação econômica de custo-efetividade apresentada pelo demandante em termos de custo por resposta PASI \geq 90 em 16 e 52 semanas. Elaborado a partir de Novartis Biociências (2019) (11).

	16 semanas	52 semanas
Secuquinumabe	R\$ 13.295,53	R\$ 30.796,36



Adalimumabe	R\$ 14.240,01	R\$ 33.248,03
Ustequinumabe	R\$ 16.036,47	R\$ 44.201,05

Como limitações, aponta-se grande incerteza em relação aos seguintes parâmetros: pressuposto e distribuição dos não respondedores aos biológicos para terapia sistêmica não biológica, custos e frequência dos eventos adversos, e estimativas de eficácia das terapias. Esses parâmetros deveriam ser melhor investigados em análise de sensibilidade. A grande incerteza sobre a efetividade comparativa entre as intervenções limita a confiança na estimativa baseada na resposta esperada.

6.5 Análise de Impacto Orçamentário

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS, restrita aos custos diretos das terapias.

Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte de 5 anos.

População

A população elegível foi obtida a partir de dados apresentados em relatório prévio da CONITEC.

	2020 (Ano 1)	2021 (Ano 2)	2022 (Ano 3)	2023 (Ano 4)	Novos pacientes (2021-2024)*
Pacientes (n)	7.096	7.744	8.152	8.559	488

O demandante elaborou um modelo de Markov para estimar a distribuição e progressão do número de pacientes para cada uma das terapias.



Tratamento biológico	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
<i>Adalimumabe:</i>					
- Ano 1 - Indução	1.951	-	-	-	-
- Ano 1 - Manutenção	1.951	-	-	-	-
- Anos 2-5 Naïve	-	488	488	488	488
- ≤ 1 ano	-	367	367	348	318
- >1 ano	-	3.005	2.972	2.947	2.912
- Total	3.903	3.860	3.827	3.782	3.718
<i>Secuquinumabe:</i>					
- Ano 1 - Indução	887	0	0	0	0
- Ano 1 - Manutenção	887	0	0	0	0
- Anos 2-5 Naïve	0	0	0	0	0
- ≤ 1 ano	0	612	668	692	695
- >1 ano	0	1.366	1.523	1.687	1.832
- Total	1.774	1.978	2.191	2.379	2.527
<i>Ustequinumabe:</i>					
- Ano 1 - Indução	710	0	0	0	0
- Ano 1 - Manutenção	710	0	0	0	0
- Anos 2-5 Naïve	0	0	0	0	0
- ≤ 1 ano	0	653	709	730	730
- >1 ano	0	1.093	1.344	1.581	1.780
- Total	1.419	1.746	2.053	2.311	2.510
Total Geral	7.096	7.584	8.071	8.473	8.755

Naïve: Pacientes sem uso prévio de quaisquer biológicos em fase de indução; ≤1 ano: Pacientes intolerantes ao biológico prévio em fase de indução do atual biológico; >1 ano: Pacientes em fase de manutenção com atual biológico.

Identificação e mensuração dos recursos e custos

Foram considerados apenas os custos diretos de aquisição dos medicamentos, sob a perspectiva do SUS. A quantidade de unidades anuais considerou o esquema de administração previsto nas bulas dos medicamentos. A quantidade de unidades e o custo unitário foram os mesmos adotados na avaliação econômica.

Análise de sensibilidade

O demandante conduziu análise de sensibilidade determinística univariada, com variação dos parâmetros: número de pacientes, taxa de descontinuação e posologia do secuquinumabe.

Participação de mercado

O cenário projetado considerou um *market-share* baseado no modelo de Markov, em que a participação do secuquinumabe passaria de 25% para 35% desde o primeiro ano após a incorporação e durante todo o horizonte temporal de 5 anos. Esse crescimento considerou a migração de pacientes a partir do adalimumabe (de 55% para 45% do mercado). Nos dois cenários o ustequinumabe mantém 20% dos pacientes.



Resultados

De acordo com a análise do demandante, a alteração da posição do secuquinumabe na linha de tratamento da psoríase em placas moderada a grave no SUS representaria um impacto orçamentário de R\$ 3,9 milhões no primeiro ano e um acumulado de R\$ 15,9 milhões em 5 anos.

CENÁRIO ATUAL (secuquinumabe apenas na 2ª etapa de terapia biológica)					
Tratamento	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
ADA	R\$ 50.299.988,90	R\$ 48.722.488,40	R\$ 48.313.865,38	R\$ 47.739.589,31	R\$ 46.911.836,76
SEC	R\$ 32.616.764,00	R\$ 34.933.678,96	R\$ 38.660.897,46	R\$ 41.847.520,73	R\$ 44.297.829,73
UST	R\$ 27.220.071,39	R\$ 32.877.957,66	R\$ 38.506.768,83	R\$ 43.165.417,99	R\$ 46.705.707,53
TOTAL	R\$ 110.136.824,30	R\$ 116.534.125,02	R\$ 125.481.531,68	R\$ 132.752.528,03	R\$ 137.915.374,01
CENÁRIO PROPOSTO (secuquinumabe já na 1ª etapa de terapia biológica)					
Tratamento	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
ADA	R\$ 41.154.536,38	R\$ 39.773.025,31	R\$ 39.748.535,09	R\$ 39.766.511,71	R\$ 39.643.455,25
SEC	R\$ 45.663.469,60	R\$ 47.231.713,40	R\$ 50.377.617,57	R\$ 52.717.450,51	R\$ 54.181.296,02
UST	R\$ 27.220.071,39	R\$ 32.877.957,66	R\$ 38.506.768,83	R\$ 43.165.417,99	R\$ 46.705.707,53
TOTAL	R\$ 114.038.077,37	R\$ 119.882.696,38	R\$ 128.632.921,50	R\$ 135.649.380,20	R\$ 140.530.458,79
DIFERENÇA CENÁRIO ATUAL VS. CENÁRIO PROPOSTO					
	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
Impacto (R\$)	3.901.253,07	3.348.571,35	3.151.389,82	2.896.852,18	2.615.084,78
Impacto (%)	4%	3%	3%	2%	2%

ADA: adalimumabe; SEC: secuquinumabe; UST: Ustequinumabe

Em 25 de junho de 2019, a empresa demandante enviou carta ao DGITIS/MS com uma nova proposta de preço para o secuquinumabe, de R\$ 628,00 por unidade de 150mg/ml. Uma nova estimativa de custo do tratamento foi conduzida pela Secretaria-Executiva da CONITEC, apresentada na tabela 6, de forma comparativa aos medicamentos em análise e considerando a posologia padrão prevista em bula. Para o ustequinumabe, considerou-se que 75% dos pacientes apresentam peso inferior a 100kg (recebendo, portanto, 45mg do medicamento) e 25% apresentam peso superior a 100kg (recebendo 90mg).

TABELA 7. Custo de tratamento (1º ano e anos seguintes) dos medicamentos para psoríase moderada a grave com base na posologia prevista em bula e preço oferecido pelo demandante.

Medicamento	Custo unitário	Unidades 1º ano	Custo 1º ano	Unidades anos seguintes	Custo anos seguintes
Adalimumabe (40mg)	R\$ 477,34	28	R\$ 13.365,52	26	R\$ 12.410,84
Secuquinumabe (150mg)	R\$ 628,00	34	R\$ 21.352,00	26	R\$ 16.328,00
Ustequinumabe (média)	R\$ 3.289,82	7,5	R\$ 24.673,65	5	R\$ 16.449,10



6.6 Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados *ClinicalTrials.gov* e *Cortellis™*, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da psoríase moderada a grave. Utilizaram-se os termos "*moderate psoriasis*"; "*severe psoriasis*"; "*moderate to severe psoriasis*" e "*psoriasis*". Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no *ClinicalTrials* que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada.

Não foram considerados os estudos de eficácia que testaram o medicamento secuquinumabe, objeto de análise desta demanda por incorporação. Da mesma forma, não se consideraram tecnologias de administração por via tópica, assim como medicamentos corticosteroides, aqueles específicos contemplados no PCDT da Psoríase e o infliximabe, que teve a decisão de não incorporação na última avaliação de biológicos para tratamento da psoríase moderada a grave.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Foram detectadas no horizonte 12 potenciais tecnologias com indicação de tratamento da doença (Quadro 3). Vale ressaltar que no horizonte tecnológico há medicamentos aprovados recentemente para a indicação no Brasil. No entanto o apremislate, guselcumabe e o ixequizumabe ainda não possuem preço CMED.

QUADRO 3. Medicamentos potenciais para tratamento da psoríase moderada a grave.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para 1ª linha de tratamento da psoríase moderada a grave
Apremislate	Inibição da fosfodiesterase 4	Oral	Fase 3 ^a	<u>ANVISA</u> Registrado (2018) <u>EMA</u> Registrado (2015) <u>FDA</u> Registrado (2014)
Bimequizumabe	Inibição de IL-17A e IL-17F	Subcutânea	Fase 3 ^b	<u>ANVISA, EMA, FDA</u> Sem registro
BMS-986165	Inibidor de JAK-2	Oral	Fase 3 ^b	<u>ANVISA, EMA, FDA</u> Sem registro
Briaquinumabe	Antagonista de receptores de IL-12 e IL-23	Subcutânea	Fase 3 ^a	<u>ANVISA, EMA, FDA</u> Sem registro



Brodalumabe	Antagonista de IL-17A; IL-17F; IL-17A/F	Subcutânea	Fase 3 ^a Fase 4 ^{b,c}	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>EMA</u> Registrado (2017) <u>FDA</u> Registrado (2017)
Certolizumabe pegol	Antagonista de TNF- α	Subcutânea	Fase 3 ^a	<u>ANVISA</u> Registrado (2019) <u>EMA E FDA</u> Registrado (2018)
Guselcumabe	Inibição de IL-23	Subcutânea	Fase 3 ^a	<u>ANVISA</u> Registrado (2018) <u>EMA E FDA</u> Registrado (2017)
Ixequizumabe	Antagonista de IL-17A	Subcutânea	Fase 3 ^a	<u>ANVISA</u> Registrado (2017) <u>EMA e FDA</u> Registrado (2016)
Miriquizumabe	Antagonista de IL-23	Subcutânea	Fase 3 ^b	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Piclidenoson	Agonista de receptor de adenosina A3	Oral	Fase 3 ^b	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Risanquizumabe	Inibição de IL-23	Subcutânea; intravenosa	Fase 3 ^{a,b,c}	<u>ANVISA e EMA</u> Sem registro <u>FDA</u> Registrado (2019)
Tildraquizumabe	Inibição de IL-24	Subcutânea	Fase 3 ^a	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>FDA e EMA</u> Registrado (2018)

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br e www.fda.gov.

Atualizado em: 26/6/2019.

Legenda: IL – interleucina; TNF- α – fator de necrose tumoral α ; JAK – Janus Quinases.

^a O estudo está concluído;

^b O estudo está recrutando pacientes;

^c O estudo está ativo, mas não está recrutando pacientes.



6.7 Considerações gerais

A atenção aos pacientes com psoríase em placas moderada a grave no SUS conta com tratamentos tópicos e sistêmicos, tendo sido recentemente incorporados também medicamentos biológicos em duas etapas de tratamento após falha à terapia sistêmica não biológica: a primeira com adalimumabe e a segunda com secuquinumabe e ustequinumabe. O demandante propõe a alteração da posição do secuquinumabe, passando para a primeira etapa, na mesma posição do adalimumabe.

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do secuquinumabe para tratamento da psoríase em placas moderada a grave, visando ao controle total ou quase total dos sintomas em 52 semanas, é baseada em ensaio clínico randomizado de comparação direta com ustequinumabe, no qual demonstra superioridade em eficácia e similaridade em segurança, com qualidade alta da evidência. Não foram localizados estudos de comparação direta entre secuquinumabe e adalimumabe. Meta-análise de comparação indireta entre eles não identificou diferença em eficácia ou segurança, com evidência de qualidade baixa.

Em relação aos aspectos econômicos, o demandante apresenta avaliação de custo-efetividade em que seu produto (secuquinumabe) oferece menor custo por resposta quando comparados os três medicamentos. Entretanto, importantes limitações no estudo, não incluídas em análise de sensibilidade, diminuem a confiança nas estimativas apresentadas. Considerando apenas o custo do tratamento, secuquinumabe apresenta custo superior ao adalimumabe e inferior ao ustequinumabe, tanto no primeiro ano quanto nos anos seguintes de tratamento. O impacto orçamentário estimado pela empresa para a alteração de posição do secuquinumabe é de R\$ 3,9 milhões no primeiro ano e R\$ 15,9 milhões em 5 anos.

O horizonte tecnológico indica 12 tecnologias em fase avançada de desenvolvimento clínico para o tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave, incluindo medicamentos de uso oral e com registro já concedido pela Anvisa.

Os membros do Plenário da CONITEC retomaram a discussão sobre a incorporação dos medicamentos sistêmicos biológicos para pacientes com psoríase em placas moderada a grave realizada em outubro de 2018. A recomendação anterior sobre a incorporação dos medicamentos sistêmicos biológicos para pacientes com psoríase em placas moderada a grave realizada em outubro de 2018, ainda não foi efetivada, uma vez que o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da psoríase encontra-se até esta data em processo de atualização. Desta forma, uma vez que não se conhece o comportamento dos medicamentos incorporados na realidade brasileira, em especial a do SUS, a proposição de alteração de etapa de tratamento reivindicada pela empresa produtora do secuquinumabe pode ser avaliada a partir de critérios mais rigorosos



que os considerados na recomendação anterior. Assim, considerou-se adequado adotar como referencial o desfecho PASI \geq 90, que representa o controle total ou quase total dos sintomas, em pelo menos 52 semanas (1 ano) de acompanhamento e custo de tratamento mais custo-efetivo para o SUS.

Diante das novas evidências clínicas analisadas, observou-se que secuquimumabe demonstra superioridade em eficácia e em custo de tratamento em comparação ao ustequimumabe. Em comparação ao adalimumabe, por outro lado, apontou-se que não é possível afirmar pela superioridade, inferioridade ou equivalência do secuquimumabe, diante das limitações e baixa qualidade da evidência. Logo, uma vez não demonstrada superioridade, não se justifica um custo de tratamento superior do secuquimumabe comparado ao adalimumabe para que ambos possam estar posicionados na mesma etapa de tratamento.

7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 79ª reunião ordinária, no dia 03 de julho de 2019, os membros presentes deliberaram encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do secuquimumabe para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas, moderada a grave, na primeira etapa de tratamento biológico, após falha da terapia sistêmica não biológica, mantendo-o, portanto, na segunda etapa da terapia biológica.



8. REFERÊNCIAS

1. Psoríase Brasil. Psoríase muito além do que se vê [Internet]. Available from: <http://psoriasebrasil.org.br/psoriase-muito-alem-do-que-se-ve/>
2. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Psoríase [Internet]. Available from: <https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/psoriase/18/>
3. World Health Organization. Global report on Psoriasis. Genebra; 2016.
4. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1029–72.
5. Guerreiro TN, Rodrigues ILA, Nogueira LMV, Távora MM. Alterações no cotidiano de pessoas acometidas por psoríase. *Rev enferm UERJ*. 2018;26:1–6.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Psoríase. 2013. p. 1–26.
7. Romiti R, Amone M, Menter A, Miot HA. Prevalence of psoriasis in Brazil - a geographical survey. *Int J Dermatol*. 2017;56(8):e167–8.
8. Ministério da saúde. Secuquinumabe E Ustequinumabe Para Psoríase Moderada a Grave. 2018;385:135.
9. de Carvalho AVE, Duquia RP, Horta BL, Bonamigo RR. 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.
10. Abbvie Farmacêutica LTDA. Humira (adalimumabe). Solução injetável 40mg/0,8mL. 2019.
11. Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA. Stelara® (ustequinumabe). Solução injetável 5mg/mL. 2019.
12. Novartis. DOCUMENTO PRINCIPAL Solicitação de incorporação no SUS da tecnologia em saúde, COSENTYX® (secuquinumabe) para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, na primeira etapa de tratamento biológico, após falha da terapia padr. São Paulo; 2019.
13. Novartis Biociências SA. Cosentyx (secuquinumabe). Bula do profissional de saúde. 2019.
14. Rungapiromnan W, Yiu ZZN, Warren RB, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2017;176(4):890–901.
15. Sawyer LM, Cornic L, Levin L, Gibbons C, Møller AH, Jemec GB. Long-term efficacy of novel therapies in moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2019;33(2):355–66.
16. Gómez-García F, Epstein D, Isla-Tejera B, Lorente A, Vélez García-Nieto A, Ruano J. Short-term efficacy and safety of new biological agents targeting the interleukin-23–T helper 17 pathway for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2017;176(3):594–603.



17. von Stebut E, Reich K, Thaçi D, Koenig W, Pinter A, Körber A, et al. Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks. *J Invest Dermatol*. 2019;139(5):1054–62.
18. Lacour JP, Paul C, Jazayeri S, Papanastasiou P, Xu C, Nyirady J, et al. Secukinumab administration by autoinjector maintains reduction of plaque psoriasis severity over 52 weeks: results of the randomized controlled JUNCTURE trial. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(5):847–56.
19. Gottlieb AB, Blauvelt A, Prinz JC, Papanastasiou P, Pathan R, Nyirady J, et al. Secukinumab Self-Administration by Prefilled Syringe Maintains Reduction of Plaque Psoriasis Severity Over 52 Weeks: Results of the FEATURE Trial. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2016;15(10):1226–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27741340>
20. Strober B, Gottlieb AB, Sherif B, Mollon P, Gilloteau I, McLeod L, et al. Secukinumab sustains early patient-reported outcome benefits through 1 year: Results from 2 phase III randomized placebo-controlled clinical trials comparing secukinumab with etanercept. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017;76(4):655–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.11.043>
21. Korman NJ, Sofen H, Fretzin S, Rich P, Zhao Y, Herrera V, et al. Secukinumab provides better relief from the impact of psoriasis on daily activities and personal relationships than etanercept: results of two phase 3 placebo-controlled randomized clinical trials in moderate-to-severe psoriasis. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2017;28(5):384–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/09546634.2016.1255306>
22. Bagel J, Nia J, Hashim PW, Patekar M, de Vera A, Hugot S, et al. Secukinumab is Superior to Ustekinumab in Clearing Skin in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis (16-Week CLARITY Results). *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 2018;8(4):571–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13555-018-0265-y>
23. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Tying S, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):60-69.e9.