

Risanquizumabe para tratamento de
pacientes adultos com psoríase em placas
moderada a grave

Nº 534
Agosto 2020



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

Risanquizumabe para tratamento de
pacientes adultos com psoríase em placas
moderada a grave

Brasília – DF
2020



2020 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

Coordenação-Geral de Gestão De Tecnologias Em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-2848

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

E-mail: Conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

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

Análise Crítica

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA (NATS/INC).

Katia Simões

Marisa Santos

Monitoramento de Horizonte Tecnológico

Thaís Conceição Borges

Revisão

Clementina Corah Lucas Prado

Gustavo Luís Meffe Andreoli

Supervisão

Vania Cristina Canuto dos Santos



LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo de tratamento da Psoríase.....	12
Figura 2. Imagem do fluxograma PRISMA apresentado pelo demandante.....	18
Figura 3. Imagem da análise de risco de viés apresentada pelo demandante.....	18
Figura 4. Seleção dos estudos - PRISMA	21
Figura 5. Risco de viés dos estudos pelo ROB-2 para o desfecho PASI-90.....	22
Figura 6. Meta-análise dos ECR para os desfechos	25
Figura 7. Representação do modelo de árvore de decisão e de Markov.....	32
Figura 8. Risco de morte geral de acordo com o tempo.....	33
Figura 9. Custo-efetividade das estratégias comparadas no caso base.....	42
Figura 10. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade dos tratamentos.....	44
Figura 11. Curva de aceitabilidade dos tratamentos comparados.....	46

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Apresentação de preços disponíveis para o risanquizumabe.....	15
Quadro 2. Biológicos contendo risanquizumabe e ustequinumabe disponíveis no Brasil.....	16
Quadro 3. Estratégias de busca do parecerista.....	20
Quadro 4. Sumário da Análise das Evidências (SoF) GRADE para o tratamento da Psoríase.....	27
Quadro 5. População elegível para tratamento da psoríase com biológico, no SUS....	47
Quadro 6. Medicamentos 1ª etapa da segunda linha de tratamento da psoríase.....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) – Demandante.....	17
Tabela 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) – Parecerista...	20
Tabela 3. Principais parâmetros de custo e efetividade adotados no modelo.....	36
Tabela 4. Custos dos tratamentos com medicamentos biológicos.....	40
Tabela 5. Sumário dos custos e consequências do caso base.....	41
Tabela 6. Custos do tratamento com biológicos (adalimumabe, ustequinumabe, risanquizumabe)	47
Tabela 7. Cenário Referência do Impacto Orçamentário Risanquizumabe.....	52
Tabela 8. Cenário Alternativo 1 - Impacto Orçamentário Risanquizumabe.....	53
Tabela 9. Cenário Alternativo 2 - Impacto Orçamentário Ustequinumabe	53
Tabela 10. Contribuições Técnico-científicas Consulta Pública	59
Tabela 11. Características Demográficas Consulta Pública	59
Tabela 12. Contribuições de Experiências e opiniões da Consulta Pública	67
Tabela 13. Características Demográficas dos Participantes – Consulta Pública	67



SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSES.....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	8
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA	11
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	11
4.2	Tratamento recomendado.....	12
5.	A TECNOLOGIA.....	15
5.1	Descrição.....	15
5.2	Ficha técnica.....	15
5.3	Preço proposto para incorporação.....	17
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	19
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante	19
6.2	Avaliação crítica das evidências	21
6.3	Evidência Clínica (Parecerista)	21
6.4	Avaliação Econômica.....	30
6.5	Análise de Impacto Orçamentário	49
6.6	Avaliação por outras agências de ATS	54
6.7	Monitoramento do horizonte tecnológico	54
6.8	Implementação.....	56
6.9	Considerações gerais	56
7.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	57
8.	CONSULTA PÚBLICA	57
8.1	Contribuições técnico-científicas	58
8.2	Contribuições sobre experiência ou opinião.....	65
8.3	Avaliação global das contribuições	72
9.	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	73
10.	DECISÃO	73
11.	REFERÊNCIAS	75
12.	APÊNDICE. ATUALIZAÇÃO DO MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	78



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 foram publicados 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 (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 e Inovação 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 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.



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 20 de outubro de 2019 pela empresa ABBVIE Farmacêutica Ltda, sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do risanquizumabe em primeira linha de tratamento com biológico para pacientes com psoríase moderada a grave, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Risanquizumabe (SKYRIZI®)

Indicação: Psoríase em placas de moderada a grave.

Demandante: ABBVIE Farmacêutica Ltda.

Introdução: A psoríase é uma doença crônica inflamatória da pele e articulações, mediada pelo sistema imunológico, que se manifesta em diferentes formas, definida pelo surgimento de lesões endurecidas eritematosas e cobertas por escamas prateadas. A sua prevalência mundial está entre 0,5% e 11,4% e no Brasil em torno de 1,5%. O diagnóstico é clínico, definido como leve ou moderada a grave, medido pelo índice PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) ou Índice de Gravidade da Área da Psoríase. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) elaborado pelo Ministério da Saúde incluiu recentemente o tratamento com medicamentos biológicos para a psoríase em placas moderada a grave em adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento sistêmico não biológico (metotrexato, acitretina e ciclosporina).

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

Evidências científicas: Foram apresentadas evidências de eficácia e segurança do risanquizumabe com base em dados metanalisados de três ECR que o compararam com ustequinumabe, com nível de evidência de moderada a alta, que tiveram suas medidas sumarizadas e apresentaram RR = 1,71 (IC de 95: 1,48 a 1,99) para o desfechos: PASI 90; RR = 1,38 (IC de 95: 1,25 a 1,53) e para eventos adversos RR = 0,55 (IC de 95%: 0,55 a ,.40).

Avaliação econômica: Ao realizar a análise do limiar de custo-efetividade, por meio da abordagem da fronteira de eficiência, que utilizou como estratégia de comparação todos os medicamentos biológicos, observou-se que o tratamento com risanquizumabe apresentou um valor de efetividade limítrofe com o ixequizumabe, mas a um custo superior. Dessa forma, para a manutenção do mesmo perfil de eficiência, seria necessária uma redução de preço de alguns medicamentos biológicos como o risanquizumabe (objeto do presente parecer), secuquinumabe e ixequizumabe de pelo menos 55,09%, 10,74%, 9,08%, respectivamente.



Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário com a incorporação do risanquizumabe, considerando disponibilizar para 60% da população de pacientes que migrariam do adalimumabe, foi estimado em R\$ 740.154.472,67 ao longo de cinco anos, com impacto incremental mostrando valores acima de R\$ 260 milhões.

Experiência internacional: As agências internacionais de avaliação de tecnologias do Reino Unido e do Canadá recomendam o uso do risanquizumabe como opção para o tratamento da psoríase moderada a grave em algumas condições e frente a acordos comerciais sob sigilo.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram detectadas no horizonte sete potenciais tecnologias para a primeira etapa da segunda linha de tratamento da psoríase moderada a grave.

Considerações: O nível de certeza das evidências de eficácia foi considerado de moderado a alto nos desfechos de efetividade (PASI 90) e segurança para o risanquizumabe. A partir dos resultados do modelo de custo-efetividade pode-se observar que os medicamentos biológicos adalimumabe e ustequinumabe são atualmente os tratamentos mais custo-efetivos disponíveis no SUS para o tratamento da psoríase moderada a grave. Dessa forma, para a manutenção do mesmo perfil de eficiência comparado ao ixequizumabe, seria necessária uma redução de preço do risanquizumabe em 55,09%. Ressaltando que o tratamento com risanquizumabe possui um valor de efetividade limítrofe com o ixequizumabe, contudo, a um custo muito superior.

Recomendação preliminar: Pelo exposto, a Conitec, em sua 85ª reunião ordinária, no dia 04 de fevereiro de 2020, recomendou a não incorporação no SUS do risanquizumabe para o tratamento de pacientes adultos com psoríase moderada a grave, que tenham apresentado falha terapêutica, contraindicação ou intolerância ao adalimumabe. Considerou-se que, apesar do risanquizumabe estar associado a benefícios incrementais em termos de efetividade no tratamento da condição clínica em análise, sua eficiência (custo-efetividade) é inferior aos tratamentos já disponíveis no SUS com base no preço proposto pelo fabricante.

Consulta pública: Foram recebidas 386 contribuições, sendo 214 contribuições técnico-científicas e 172 contribuições de experiência ou opinião de pacientes, familiares ou cuidadores de pacientes e a grande maioria discordante da recomendação preliminar da Conitec. Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública nº 08 de 2020, em que foram destacados os principais argumentos, em sua grande maioria corroboravam com os dados de efetividade da tecnologia, e com sua eficiência (custo-efetividade) ainda inferior aos tratamentos já disponíveis no SUS.



O plenário da Conitec entendeu que apesar do risanquizumabe estar associado a benefícios incrementais em termos de efetividade, para o tratamento da condição clínica em análise, não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial, com base no preço proposto pelo fabricante.

Recomendação final: O tema retornou ao plenário no dia 06 de agosto de 2020, para apreciação da proposta de redução de preço do risanquizumabe fornecida pelo laboratório fabricante, que foi consistente com a indicação do relatório preliminar da Conitec para a redução percentual sobre o valor inicialmente proposto. A atualização do modelo econômico com o novo preço, frente as seis estratégias de tratamento, colocou o risanquizumabe em posição de dominância (efetividade maior a um custo menor) em relação às demais tecnologias avaliadas. O tratamento com risanquizumabe seria o tratamento mais efetivo dentre as comparações e o mais custo-efetivo dentre as demais em análise, com uma RCEI de R\$ 164.692,90/QALY em relação ao tratamento de referência com adalimumabe. O impacto orçamentário foi estimado em R\$ 496.667.529,48 ao longo de cinco anos, com impacto incremental mostrando valores acima de 18 milhões. Os membros da Conitec, presentes na 89ª reunião ordinária, no dia 06 de agosto de 2020, deliberaram, por recomendar a incorporação no SUS do risanquizumabe para psoríase moderada a grave com a proposta de renegociação dos preços para as tecnologias já incorporadas no SUS para essa indicação.

Decisão: Incorporar o risanquizumabe para tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme Portaria nº 40, publicada no Diário Oficial da União nº 181, seção 1, página 235, em 21 de setembro de 2020.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A psoríase é uma doença crônica inflamatória da pele e das articulações, mediada pelo sistema imunológico. Possui diversos fatores desencadeantes, desde a predisposição genética, estilo de vida, infecções, trauma físico, medicamentos e até mesmo fatores ambientais (1). Se manifesta em diferentes formas, mas a principal característica da doença é definida pelo surgimento de lesões endurecidas eritematosas e cobertas por escamas prateadas. A psoríase vulgar é a mais comum, com presença de placas que surgem com mais frequência no tronco, superfícies extensoras, membros e couro cabeludo. No entanto, também podem surgir em palmas e plantas dos pés (palmo-plantar) como em genitais. Outros subtipos de psoríase como eritrodérmica, pustular, gutata e inversa são menos comuns (1).

Apresenta uma prevalência mundial variável entre as populações, ocorrendo em crianças e adultos, com estimativas entre 0,5% e 11,4%. As áreas mais distantes do equador tendem a apresentar prevalências mais elevadas (2). No Brasil, recente estudo descreveu uma prevalência em torno de 1,5% (3). É uma doença que ocorre em ambos os sexos e pode surgir em qualquer idade, com maior ocorrência entre a terceira e a quarta décadas de vida com registros de picos até os 20 anos e após os 50 anos (4-5).

Seu diagnóstico é focado estritamente na história e no quadro clínico, mas, devido ao grande polimorfismo, a psoríase muitas vezes necessita ter seu diagnóstico diferenciado de outras dermatoses e até ser auxiliado por análise histopatológica (6). A doença é definida clinicamente como leve ou moderada a grave, de acordo com grau de envolvimento da pele, medido pelo índice PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) ou Índice de Gravidade da Área da Psoríase. Esse método se utiliza de um escore (1 a 6), que expressa a gravidade da doença ao combinar as características da lesão (eritema, endurecimento e descamação) à superfície da área corporal acometida (BSA), que é expressa em porcentagem (de 1 a 100%). Dessa forma, o valor 1 significa menos de 10% da área acometida, o 2 de 10-29%, 3 de 30-49%, 4 de 50-69%, 5 de 70-89% e 6 de 90-100%. A psoríase com comprometimento maior que 3% a 10% da superfície corpórea é classificada como moderada a grave (7-8).

A psoríase tem demonstrado risco associado a algumas doenças como câncer de pele não melanoma, linfoma e câncer de pulmão, e por ser uma doença crônica imunomediada, acredita-se em um aumento na morbimortalidade explicado por um mecanismo inflamatório multissistêmico. Inclusive, tem-se descrito uma estimativa que cerca de 20% a 30% podem



desenvolver artrite psoríaca, que é uma artropatia inflamatória que geralmente se apresenta com fator reumatoide negativo e acompanha a psoríase cutânea (4).

Essa doença colabora com um importante impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, demonstrado por evidências de prejuízos comparáveis a outras doenças crônicas como o câncer, artrite e *diabetes melittus*, que inclusive geram consequências econômicas para o sistema de saúde (4).

4.2 Tratamento recomendado

A psoríase, por ser uma doença crônica de caráter recidivante, requer um acompanhamento contínuo das lesões. Portanto, o principal objetivo do tratamento é o controle clínico com tempos prolongados de remissão da doença e melhora da qualidade de vida do paciente (4,5).

O tratamento normalmente é selecionado de acordo com a classificação da psoríase em leve, moderada ou grave e inicialmente será indicada a via tópica, seguida pelos tratamentos sistêmicos, como fototerapia, medicamentos por via oral e injetáveis, de acordo com a gravidade. A seleção leva em consideração as comorbidades e contraindicações para os diversos tratamentos. O algoritmo de tratamento proposto pelo PCDT elaborado pelo Ministério da Saúde (Figura 1), incluiu recentemente o tratamento com medicamentos biológicos para a psoríase em placas moderada a grave, em adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento sistêmico não biológico (metotrexato, acitretina e ciclosporina) (4).

No PCDT, estão recomendados os medicamentos biológicos da classe dos anti-TNF (adalimumabe e etanercepte) e anti-interleucinas, um que corresponde a classe dos anti-IL12/23 (ustequinumabe) e outro da classe anti-IL17 (secuquinumabe). A interleucina IL-17A, principal citocina produzida pelos linfócitos T CD4+ helper 17 (Th17), possui papel importante no tratamento da psoríase cutânea por ser encontrada no plasma e lesões dos pacientes com psoríase. Portanto, esses medicamentos apresentam boas taxas de resposta, tanto em pacientes com falhas aos tratamentos sistêmicos como os que não responderam aos demais medicamentos biológicos (3).



Dessa forma, o algoritmo de tratamento com medicamentos biológicos disposto no PCDT de psoríase orienta o uso do adalimumabe como primeira etapa da segunda linha de tratamento, ou seja, após falha, intolerância ou contraindicação ao uso das terapias sintéticas (metotrexato, acitretina e ciclosporina). O secuquinumabe ou ustequinumabe são indicados na segunda etapa desta linha, ou seja, após falha, intolerância ou contraindicação ao adalimumabe. Dada sua menor eficácia em relação aos demais medicamentos biológicos, o etanercepte possui sua recomendação de uso restrita como primeira etapa de segunda linha em pacientes pediátricos, por ser o único medicamento biológico aprovado para uso em pacientes pediátricos com psoríase em placas moderada a grave (2). Tais escolhas estão representada didaticamente no fluxograma de tratamento do referido PCDT (Figura 1).

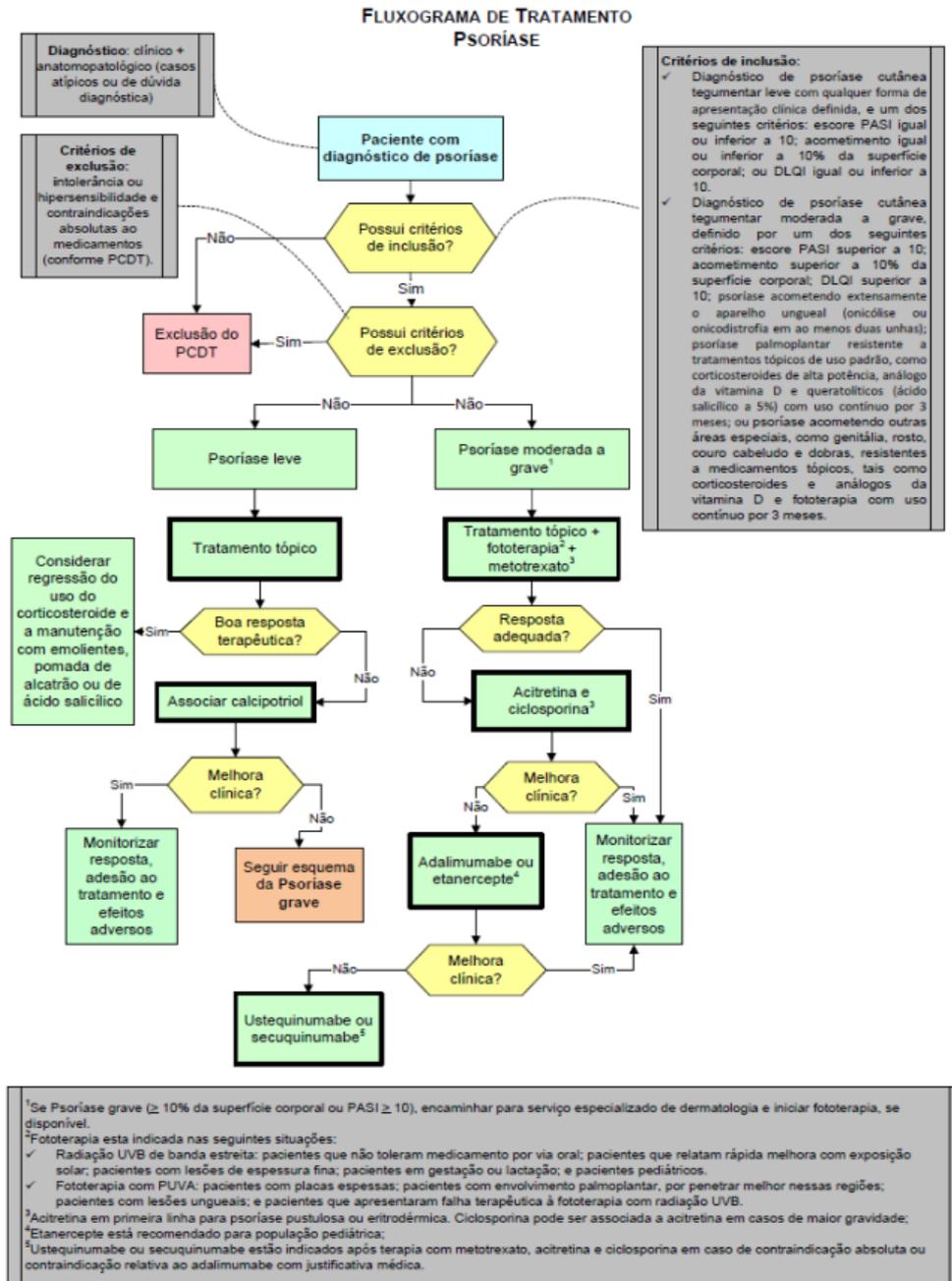


Figura 1. Algoritmo de tratamento da Psoríase

Fonte: PCDT de Psoríase, 2019



5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

O risanquizumabe é um anticorpo monoclonal da imunoglobulina G1 humanizado (IgG1), que se liga seletivamente à subunidade p19 da citocina humana interleucina 23 (IL-23), inibindo sua interação com o receptor da IL-23. A IL-23 é uma citocina natural envolvida em respostas inflamatórias e imunes, conhecida pelo seu importante papel na regulação da atividade de queratinócitos e por sua contribuição para o processo de cronificação da psoríase. Assim, o risanquizumabe contribui inibindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias presentes na psoríase e está indicado para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave (8)

5.2 Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Risanquizumabe (Registro ANVISA – 198600016)

Nome comercial: SKYRIZI^{®i}

Apresentação: Solução injetável de 75 mg/0,83mL

Embalagem com duas seringas preenchidas com 75 mg em 0,83 mL de solução injetável em cada, para uso em dose única e 2 envelopes com lenço umedecido em álcool.

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

Detentor do registro: ABBVIE Farmacêutica Ltda

Fabricante:

- Boehringer Ingelheim Pharma GMBH & CO. KG - Alemanha
- ABBVIE S.R.L. - Itália

Indicação aprovada na Anvisa: Tratamento de psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos que são candidatos a terapia sistêmica ou fototerapia.

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento de pacientes adultos com psoríase moderada a grave, que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância

ⁱ ABBVIE Farmacêutica Ltda. **Skyrizi**[®]. Bulário eletrônico da ANVISA. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp



à terapia sistêmica não biológica (metotrexato, acitretina e ciclosporina) na primeira etapa de tratamento com biológicos.

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

Patenteⁱⁱ: Pedido nº BR 112013011065-1 depositado no Brasil em novembro de 2011, com validade até 02/08/2020.

Contraindicações/Precauções: Não deve ser usado em pacientes alérgicos ao risanquizumabe ou a qualquer um dos componentes da formulação e em pacientes com infecções clinicamente ativas importantes, como por ex: tuberculose ativa.

- Infecções: pode aumentar o risco de infecções e em pacientes com infecção crônica ou histórico de infecção recorrente, os riscos e benefícios devem ser considerados antes de se prescrever risanquizumabe.
- Tuberculose: nos pacientes com TB latente, deve-se considerar terapia anti-TB antes de iniciar o tratamento, e o risanquizumabe não deve ser administrado a pacientes com TB ativa.
- Imunizações: antes de iniciar a terapia com risanquizumabe, a conclusão de todas as imunizações apropriadas deve ser considerada de acordo com as diretrizes atuais de imunização. Os pacientes tratados com risanquizumabe não devem receber vacinas vivas durante o tratamento e por pelo menos 21 semanas após o tratamento. Deve se aguardar pelo menos 4 semanas antes de iniciar o tratamento com risanquizumabe após o paciente ter recebido vacinas vivas (viral ou bacteriana).

Eventos adversos:

- Infecções do trato respiratório superior foram reações muito comuns
- Micoses superficiais e cefaleias relatadas como reações comuns

ⁱⁱ Disponível em: <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController>



5.3 Preço proposto para incorporação

Quadro 1: Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia (risanquizumabe).

Apresentação	Preço proposto para a incorporação*	[Preço Máximo de Venda ao Governo/Preço Fábrica] ⁱⁱⁱ [(PMVG/PF)] **
Risanquizumabe em solução injetável 75 mg contendo 2 seringas preenchidas.	R\$ 7.561,00	R\$ 13.426,22 (PMVG) R\$ 10.719,44 (PF)

*Preço apresentado pelo demandante.

**LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED. Acesso em 07/01/2020, disponível: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.

ⁱⁱⁱ O preço utilizado para medicamentos sobre os quais incide o CAP é o PMVG, caso contrário, utiliza-se o preço fábrica (PF). Para verificar qual o preço CMED deve ser utilizado, consultar na tabela CMED, o CONFAZ 87, para avaliar se há isenção ou não de ICMS. Se houver isenção de ICMS, escolher ICMS 0%, caso contrário, utilizar ICMS 18%.



Quadro 2. Biológicos contendo risanquizumabe e ustequinumabe disponíveis no Brasil para o tratamento de psoríase moderada a grave.

Princípio Ativo	Laboratório	Produto	Apresentação	Tipo	Preço (R\$)		
					PF 0%	SIASG	BPS
Risanquizumabe	Abbvie	Skyrizi	75 MG SOL INJ CT 2 BL X SER PREENC VD TRANS X 0,83ML + 2ENV LEN ALCOOL	Referência	10.719,44	-----	-----
Ustequinumabe	Janssen Cilag	Stelara	45 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 0,5 ML	Referência	10.318,38	9.783,77**	12.429,35*
Ustequinumabe	Janssen Cilag	Stelara	90 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 1 ML ***	Referência	-----	19.326,03**	-----
Ustequinumabe	Janssen Cilag	Stelara	45 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 0,5 ML	Referência	10.318,38	-----	8.247,61**
Ustequinumabe	Janssen Cilag	Stelara	90 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1 ML	Referência	20.632,73	-----	19.183,65**

Fonte: CMED/ANVISA e Banco de Preços em Saúde

*valor de única compra na apresentação em frasco, excluindo-se as aquisições por judicialização.

** média ponderada

*** item listado no site da ANVISA. No entanto, presente apenas na lista do SIASG visitado pelo BPS (17/01/2020)

FA: frasco-ampola; SOL INJ: solução injetável; VD: vidro; SER: seringa; BPS: Banco de Preços em Saúde; MG: miligramas; PLAS: plástico; PF 0%: Preço Fábrica (definido pela CMED/ANVISA) sem incidência do Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços – ICMS; SIASG: Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais.



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante ABBVIE Farmacêutica Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento risankizumabe (SKYRIZI®), para o tratamento de psoríase em placas de moderada a grave, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

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 para elaboração do relatório (PICO) – Demandante

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

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

Com base na pergunta PICO estruturada acima, e por meio da seguinte estratégia de busca ("**BI 655066**"[All Fields] OR "**risankizumab**"[All Fields]) AND ("**psoriasis**"[MeSH Terms] OR "**psoriasis**"[All Fields]), o demandante identificou 45 estudos nas bases eletrônicas *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e *The Cochrane Library* (CENTRAL), a partir da busca realizada em 18 de julho de 2019, sem restrição para data ou idioma. Selecionou sete estudos para leitura de texto completo após exclusões por duplicatas e por tipos de estudos, e apenas um ensaio clínico randomizado (ECR)



foi elegível por ser o único com o comparador por ele definido para responder à pergunta de pesquisa (Figura 2).

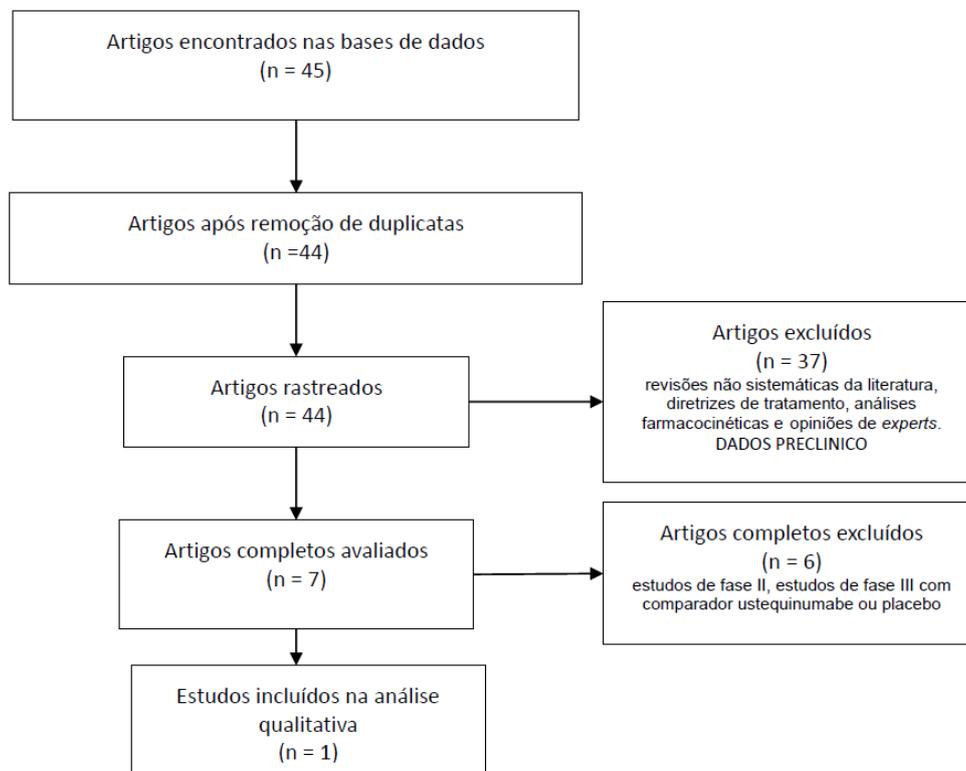


Figura 2. Imagem do fluxograma PRISMA apresentado pelo demandante

O estudo selecionado foi avaliado pelo demandante como de baixo risco de viés, mas o demandante não identificou a ferramenta utilizada (Figura 3).

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

6. (+) Baixo risco de viés
7. (-) Alto risco de viés
8. (?) Risco de viés desconhecido
9. Nota: Estudo financiado pela AbbVie e Boehringer Ingelheim.

Figura 3. Imagem da análise de risco de viés apresentada pelo demandante no Dossiê - risanquizumabe (Skyrizi®) no tratamento em primeira linha de medicamentos biológicos para psoríase em placas moderada a grave.



6.2 Avaliação crítica das evidências

O parecerista externo considerou que a busca por evidências realizada pelo demandante mostrou coerência entre a estrutura do PICO proposto, a elaboração da busca e a estratégia de seleção dos estudos. Mesmo após uma nova busca na literatura, não recuperou evidências complementares além do único estudo selecionado pelo demandante como respondendo ao PICO estabelecido.

No entanto, apesar do adalimumabe estar descrito como recomendação do PCDT elaborado pelo Ministério da Saúde em 2018 (4) como primeira etapa da segunda linha de tratamento da psoríase em placas de moderada a grave, foi questionada sua escolha como único comparador para a avaliação de eficácia e efetividade do risanquizumabe. Frente ao custo elevado do medicamento optou-se por utilizar o ustequinumabe como comparador.

Com base no relatório de nº 385 elaborado pela Conitec em 2018 (9), que avaliou a efetividade de medicamentos biológicos para a população em questão, identificamos a descrição de semelhante eficácia entre o adalimumabe (anti-TNF) e o ustequinumabe (anti-interleucina IL12/23) (10), com o último mostrando melhor perfil de segurança e posologia mais confortável em relação ao adalimumabe. Sendo os dois recomendados pela *British Association of Dermatologist* (2017) (11) como primeira escolha na terapia biológica.

O relatório ressalta ainda a importância das diferentes vias de ação dos biológicos (anti-TNF, anti-IL12/23 e anti-IL17), de forma a atender a complexidade do manejo dos pacientes com psoríase que apresentam falha terapêutica primária, intolerância ou perda de resposta ao longo do tratamento.

Sendo assim, os pareceristas optaram por comparar o risanquizumabe ao ustequinumabe para o tratamento de psoríase moderada a grave como 2ª opção da linha de tratamento com biológicos.

6.3 Evidência Clínica (Parecerista)

Ao optar por um novo medicamento biológico como comparador, estratégias de busca foram elaboradas seguindo um novo acrônimo PICO (Tabela 2), de forma a localizar estudos nas



bases eletrônicas MEDLINE (via Pubmed), Embase e *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), sem restrições de idioma ou data, conforme descritas no quadro 3.

Tabela 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) – Parecerista

População	Pacientes adultos (≥18 anos) portadores de psoríase em placas moderada a grave, após falha da primeira etapa de tratamento com biológicos.
Intervenção (tecnologia)	Risanquizumabe
Comparação	Ustequinumabe
Desfechos (Outcomes)	Desfechos de eficácia clínica: escore PASI (<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>) 90, perfil de toxicidade.
Tipo de estudo	Estudos clínicos de fase III, revisões sistemáticas de literatura e meta-análises.

Quadro 3. Estratégias de busca do parecerista

Base de dados eletrônicas (26/12/2019)	Estratégia de busca	Títulos (Texto completo)
MEDLINE - Pubmed	("Psoriasis"[Mesh] OR "Psoríases"[tw] OR "Pustulosis Palmaris et Plantaris"[tw] OR "Palmoplantaris Pustulosis"[tw] OR "Pustular Psoriasis of Palms and Soles"[tw]) AND (Risanquizumab[tw] OR BI 655066[tw] OR ABBV-066[tw])	31 (6)
EMBASE	'psoriasis'/exp AND 'risankizumab'/exp AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'systematic review'/exp) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	30 (15)
Cochrane Database of Systematic Reviews	'risankizumab' in Title Abstract Keyword AND "psoriasis" in Title Abstract Keyword in Cochrane Reviews, Trials (Word variations have been searched)	55 (16)



Foram recuperados 116 títulos nas bases de dados, que após exclusão por duplicidade, seleção por títulos e resumos resultaram em 37 estudos para leitura completa de texto, sendo elegíveis três ECR's conforme apresentado no fluxograma PRISMA^{iv} (Figura 4).

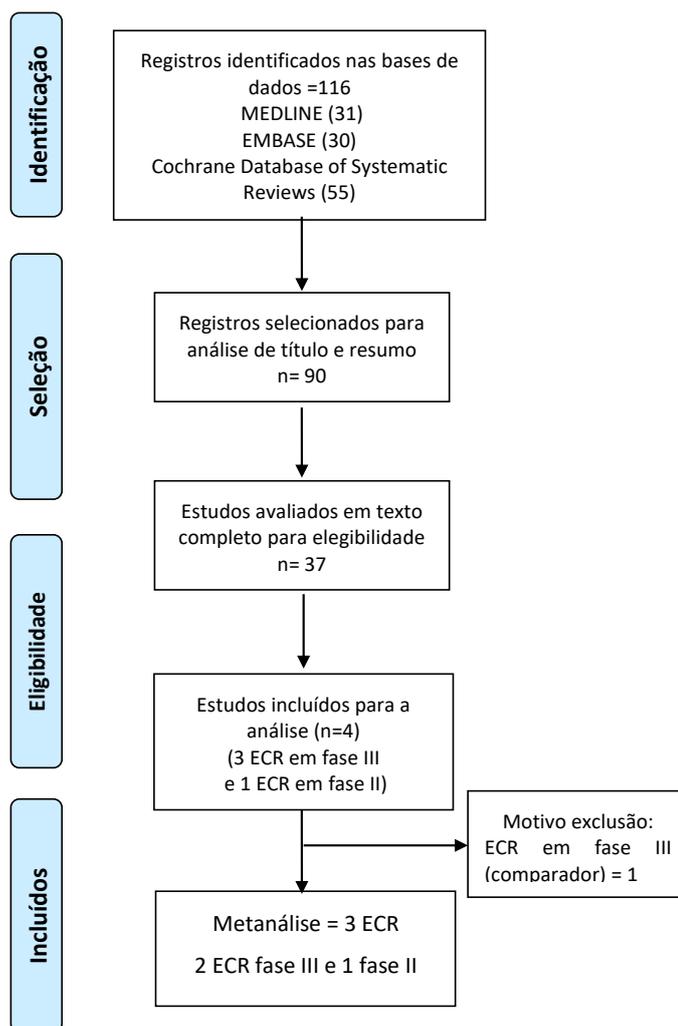


Figura 4. Seleção de estudos – PRISMA

^{iv} From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097. disponível em: www.prisma-statement.org



7.3.1 Descrição dos Ensaios Clínicos Randomizados selecionados

Foram selecionados três ECR publicados por Gordon et al., 2018 (UltIMMa-1 e UltIMMa-2)(12) e Papp et al., 2017 (13), que foram avaliados como de baixo risco de viés pela ferramenta da Cochrane, *Risk of Bias (RoB 2 Tool)*[†] conforme Figura 5.

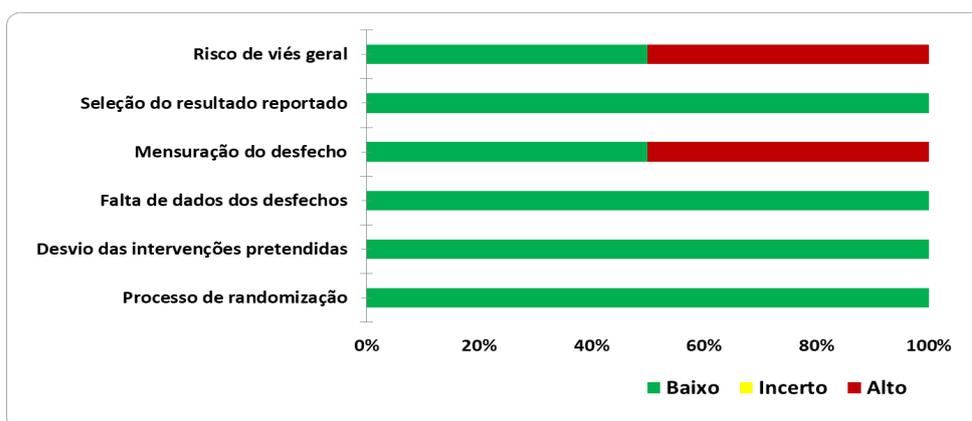


Figura 5. Risco de viés dos estudos pelo ROB-2 para o desfecho PASI-90

1. UltIMMa-1 e UltIMMa-2 (Gordon, 2018)

Os dois estudos clínicos randomizados, de fase III, duplo-cego, *double-dummy* denominados UltIMMA 1 e UltIMMA 2 foram descritos na mesma publicação por Gordon et al. em 2018 (12) e avaliaram a eficácia e a segurança do risanquizumabe - tratamento aprovado para uso em pacientes adultos com psoríase em placas de moderada à grave - em comparação à grupos placebo e controle com ustequinumabe.

Os estudos incluíram 506 e 491 pacientes adultos respectivamente, que apresentavam o nível de gravidade da psoríase medido por meio do *Psoriasis Area Severity Index (PASI)* ≥ 12 e pelo *static Physician's Global Assessment (sPGA)* ≥ 3 .

Nesses estudos, pacientes maiores de 18 anos foram randomizados. Os grupos foram randomizados em proporção 3:1:1 para receberem risanquizumabe (150mg nas semanas 0, 4 e

[†] Sterne JAC et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.



16), placebo e ustequinumabe (45mg ou 90mg nas semanas 0, 4 e 16) com base em peso menor ou maior que 100 kg, respectivamente.

Os desfechos primários considerados foram o PASI 90 (uma redução de 90%) e o sPGA indicando ausência ou quase ausência de lesões de pele (sPGA 0/1).

Os estudos foram divididos da seguinte forma:

Parte A – pacientes receberam 150 mg de risanquizumabe e ustequinumabe conforme peso ($45 \text{ mg} \leq 100 \text{ kg}$ e $90 \text{ mg} \geq 100\text{kg}$) ou placebo nas semanas 0 e 4.

Parte B – considerou o período entre 16 e 52 semanas e os pacientes receberam os medicamentos nas semanas 16, 28 e 40 com desfechos verificados nas seguintes semanas 4, 8, 12, 16, 22, 28, 34, 40, 46 e 52.

Resultados UltimMA-1

Ao final da 16ª semana - 75,3% dos pacientes tratados com risanquizumabe atingiram PASI 90 ($p < 0,0001$) em comparação aos 4,9% dos pacientes utilizando placebo. E 87,8% dos pacientes tratados com risanquizumabe obtiveram sPGA 0/1 enquanto no grupo placebo esse percentual foi de 7,8% ($p < 0,001$).

Ao final da 52ª semana - 81,9% dos pacientes tratados com risanquizumabe atingiram PASI 90 em comparação aos 44% dos pacientes utilizando ustequinumabe ($p < 0,001$). Dos inicialmente tratados com placebo que mudaram na 16ª semana para risanquizumabe, 78,4% atingiram PASI 90 em comparação aos anteriores, 4,9% encontrados ao final da parte A. Enquanto isso, 86,2% dos pacientes tratados com risanquizumabe obtiveram sPGA 0/1, e 90,7% dos inicialmente tratados com placebo e que mudaram para risanquizumabe na 16ª semana obtiveram sPGA 0/1.

Resultados UltimMA-2

Ao final da 16ª semana - 74,8% atingiram PASI 90 para risanquizumabe e 2% dos tratados com placebo ($p < 0,001$). E sPGA mostrou resultados de 83,7% e 5,1% para risanquizumabe e placebo, respectivamente ($p < 0,001$).

Ao final da 52ª semana - 80,6% dos pacientes tratados com risanquizumabe atingiram PASI 90 em comparação aos 50,5% dos pacientes utilizando ustequinumabe ($p < 0,0001$). Dos doentes inicialmente tratados com placebo e que mudaram na semana 16 para o risanquizumabe, 85,1% atingiram PASI 90. Observou-se que 83,3% dos tratados com



risanquizumabe obtiveram sPGA 0/1, e 87,2% dos inicialmente tratados com placebo e que mudaram para risanquizumabe na 16ª semana obtiveram sPGA 0/1.

- *Quanto ao desfecho de segurança*

No estudo UltIMMA 1 foram encontradas taxas semelhantes de efeitos adversos relacionados ao tratamento para os grupos recebendo risanquizumabe, ustequinumabe e placebo (49,7%; 50,0% e 51,0% respectivamente) na parte A e (61,3%; 66,7% e 67,0% respectivamente) na parte B.

E, no UltIMMA 2, os eventos adversos relacionados ao tratamento para os grupos recebendo risanquizumabe, ustequinumabe e placebo foram de 45,6%; 53,5 % e 45,9%, respectivamente, na parte A e 55,7%, 74,5% e 64,9%, respectivamente, na parte B.

2. Papp et al., 2017

O estudo foi randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de fase II, e avaliou a eficácia do risanquizumabe. Os pacientes foram alocados em proporção 1:1:1:1 para receber risanquizumabe 18mg, 90mg, 180mg ou ustequinumabe (45 ou 90mg de acordo com o peso corporal). O ensaio clínico foi duplo-cego quanto aos diferentes grupos recebendo risanquizumabe e cego quanto a droga recebida (risanquizumabe ou ustequinumabe).

Os desfechos considerados foram o PASI 90 (uma redução de 90% no Índice de Gravidade por Área da Psoríase) e o sPGA (do inglês *Static Physician's Global Assessment*) indicando ausência ou quase ausência de lesões de pele (sPGA 0/1) na 12ª semana do estudo.

- Quanto à eficácia

PASI90:

Risanquizumabe nas dosagens 18mg, 90mg e 180mg, 33%, 73% e 81%, respectivamente, atingiram PASI 90, frente à 40% do grupo que recebeu ustequinumabe.

sPGA:



O escore de 0 ou 1 foi atingido em 58%, 90% e 88% dos pacientes nos grupos do risanquizumabe 18mg, 90mg e 180mg, respectivamente. Em comparação, o mesmo escore foi atingido em 62% dos pacientes recebendo ustequinumabe.

Eventos adversos não foram registrados e os autores relataram que o ensaio não foi grande ou longo o suficiente para que conclusões fossem apresentadas.

Meta-análise dos ECR (UltIMMa-1 e UltIMMa-2) e Papp, 2017

Os dados obtidos nos ensaios foram reunidos e calculadas medidas sumárias por meio de metanálises, por desfecho de interesse (PASI 90 e sPGA) na 16ª semana, que se mostraram favorecendo o risanquizumabe em comparação ao controle (ustequinumabe), conforme apresentados na Figura 6.



A qualidade das evidências apresentadas foi avaliada utilizando o sistema GRADEPro, que as classificou de moderada a alta para os ECR que utilizaram como comparador o ustequinumabe, conforme descrito no Quadro 4.

Quadro 4. Sumário da Análise das Evidências (SoF) GRADE para o tratamento da Psoríase

Pergunta: Risanquizumabe comparado a Ustequinumabe para Psoríase em placa de moderada a grave

Bibliografia: Gordon, 2018. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials.

Papp, 2017. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da Evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Risanquizumabe	Ustequinumabe	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
PASI 90^a												
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	483/640 (75.5%)	105/239 (43.9%)	RR 1.71 (1.48 para 1.99)	312 mais por 1.000 (de 211 mais para 435 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Evento Adverso (seguimento: média 52 semanas)												
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	14/487 (2.9%)	13/239 (5.4%)	RR 0.55 (0.22 para 1.40)	24 menos por 1.000 (de 42 menos para 22 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio a. Psoriasis Area Severity Index (PASI) b. IC amplo ultrapassa o ponto nulo



6.4 Avaliação Econômica

Análise crítica do modelo encaminhado pelo demandante

Para a análise econômica, o demandante encaminhou um estudo de “análise de custo por resposta” ou “custo por respondedor”. Nesse tipo de análise, é feita uma razão do custo do tratamento por seu desempenho em obter determinada resposta, como, por exemplo, o percentual de pacientes que atingem o parâmetro PASI 75. Com isso, é feito um ranqueamento dos tratamentos de acordo com o custo por resposta. Neste ranqueamento, o tratamento mais eficiente, ou seja, onde a obtenção de uma resposta PASI 75 é feita com o menor investimento, seria aquele com o menor valor de custo por resposta. Entretanto, apesar de comumente encontrada em publicações especializadas e discussões de reembolso de medicamentos biológicos (14-16), tal análise carece do rigor metodológico das avaliações econômicas completas e seus resultados, sobretudo, na ausência de análises incrementais, possuem sérias limitações de interpretação. Isso porque a essência da análise de custo-efetividade, orientada pelos fundamentos teóricos do custo de oportunidade na economia da saúde, seria avaliar objetivamente o valor de novas tecnologias em saúde examinando simultaneamente os benefícios adicionais relevantes em saúde em relação aos seus custos monetários incrementais (17-19).

Nesse aspecto, Cohen (2008)(20) é claro ao destacar que “não fazer comparações incrementais com cada estratégia relevante pode levar a distorções no cálculo dos índices custo-efetividade e conclusões potencialmente errôneas”. Para exemplificar tal distorção, toma-se aqui o exemplo do cenário dos tratamentos de indução com adalimumabe e infliximabe na psoríase. Ao relacionar seus custos e estimativas do desempenho no desfecho de PASI 75, poder-se-ia observar que o tratamento com adalimumabe teria um custo por resposta de R\$ 6.732,58 e o tratamento com infliximabe teria um custo por resposta de R\$ 12.782,49. Ao primeiro olhar, em um cenário de alocação de recursos, seria uma tendência lógica adotar o tratamento com adalimumabe em detrimento do infliximabe, dado seu menor custo por resposta.

Contudo, o tomador de decisão deve estar ciente de que o tratamento com adalimumabe, além de ter o menor custo no período de indução (R\$ 4.773,40 vs. 10.162,08 com infliximabe), é um tratamento menos efetivo que o infliximabe na obtenção do PASI 75: 70,9%



vs. 79,5%, respectivamente. Ou seja, a escolha do adalimumabe resultaria em menos pacientes atingindo a resposta PASI 75 (21). Assim, antes de decidir pelo tratamento de menor custo por resposta, é preciso saber se o contexto em discussão permite abrir mão de um tratamento 12% mais efetivo.

Por fim, apesar de nortear decisões e condutas clínicas, destaca-se a limitada interpretação do indicador de custo por resposta como norteador das decisões sobre alocação de recursos em sistemas de saúde. Ou seja, seria necessário ter uma ideia clara do quanto a sociedade está disposta a pagar por cada resposta adicional ao PASI 75. Nesse contexto, os conceitos, os fundamentos, as ferramentas e as diretrizes metodológicas são consistentes em orientar o uso de desfechos que permitam a comparação de cenários e tecnologias, com destaque para os anos de vida ajustados pela qualidade (Do inglês, *Quality-adjusted life-years* – QALY). Por meio da coleta de dados com instrumentos validados, o cálculo do QALY permite conciliar os benefícios observados em expectativa de vida com os benefícios observados em qualidade de vida. Tal medida tem sido referência na discussão de incorporação de tecnologias em doenças crônicas, assim como na definição de limiares aceitáveis de financiamento de tecnologias médicas em sistemas de saúde (22).

Dessa forma, considerando as limitações do estudo de análise de custo por resposta, a recorrente submissão de novas demandas de avaliação de tecnologias pela Conitec, a necessidade de uma discussão integrada de todas as tecnologias disponíveis para determinada condição de saúde e, por fim, a promoção da transparência e acesso às informações norteadoras das decisões em políticas públicas, optou-se pela construção de um modelo aberto de avaliação econômica completa que englobasse todos os medicamentos biológicos em discussão na psoríase moderada a grave. O modelo, a ser descrito a seguir, foi construído com auxílio do *software* Microsoft Excel®, está disponível publicamente e pode ser consultado no repositório *Data Mendeley* sob o identificador único (<http://dx.doi.org/10.17632/wmtfvz9hcb>). A análise de custo por resposta encaminhada pelo demandante não será considerada neste tópico e pode ser consultada no documento original submetido.



Modelo econômico alternativo

Após uma busca por estudos de avaliação econômica recentes na base Pubmed, foi identificada uma série de publicações de modelos no escopo da custo-efetividade de medicamentos biológicos na psoríase em placas moderada a grave (23-26). Dentre os modelos identificados, destaca-se que alguns foram elaborados com financiamento do próprio fabricante do ixequizumabe (23) e até modelos submetidos pelo demandante a outras agências de avaliação de tecnologias em saúde (24). Dentre outros, o modelo de Riveros (2014) (25, 27), apesar de não lidar com o desfecho de QALY, aborda uma análise completa de algumas das opções de medicamentos biológicos disponíveis sob a perspectiva do sistema de saúde brasileiro e um levantamento dos demais custos associados ao tratamento da psoríase. Por fim, o modelo elaborado e atualizado pelo instituto americano de revisões clínicas e econômicas ICER (do inglês, *Institute for Clinical and Economic Review* – ICER) considera os dados mais recentes de efetividade comparativa, incluindo os dois agentes atualmente em discussão pela Conitec (ixequizumabe e risanzumabe)[8,13]. Consistentemente, todos os modelos citados trabalham com o racional do desempenho dos tratamentos nos variados parâmetros do PASI e as consequências clínicas e econômicas disso, realizando atualizações e adaptações de um modelo proposto por pesquisadores da Universidade de York (28)

Tendo como principais referências os trabalhos de Riveros (2014) (25,27) e ICER (2018)(21,26), buscou-se a construção de um modelo econômico geral que permitisse responder quais os medicamentos biológicos com registro sanitário ativo no Brasil (independente da classe farmacológica) seriam mais custo-efetivos em termos de custo por QALY, em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, na perspectiva do SUS.

População

Apesar de lidar com dados de diversas fontes, a intenção de generalização deste modelo seria para todos os pacientes adultos com idade média entre 45 e 50 anos diagnosticados com psoríase em placas moderada a grave e elegíveis ao tratamento com medicamentos biológicos no SUS. Desta forma, os dados incluídos no modelo se referem a ambos os pacientes com ou sem experiências prévias com medicamentos biológicos.

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde, com foco na esfera de financiamento do Ministério da Saúde.



Horizonte temporal

Considerando a característica crônica da psoríase, seus impactos e qualidade de vida (29) e a necessidade de tratamentos contínuos, foi adotado o horizonte temporal que contemplasse a expectativa de vida da população brasileira, de acordo com as estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Taxa de desconto

Consoante às diretrizes metodológicas brasileiras (30), foram adotadas taxas anuais de desconto de 5% para ambos os custos e efetividades.

Comparadores

Foram definidas como estratégias em comparação não apenas os medicamentos biológicos em discussão, ixequizumabe e risanquizumabe, mas todos os medicamentos biológicos com registro sanitário ativo no Brasil (independente da classe farmacológica). Como exceção, não foi considerada a possibilidade de tratamento com o medicamento etanercepte, que, de acordo com PCDT vigente de psoríase (31), já não teria seu uso recomendado para pacientes adultos devido à sua eficácia inferior em relação aos outros medicamentos biológicos no controle da psoríase cutânea (constando no protocolo apenas como opção para pacientes pediátricos). Já em relação ao medicamento infliximabe, dado que as premissas de sua ausência de recomendação no PCDT não necessariamente diziam respeito à sua baixa efetividade, mas seu custo (9), foi também previsto como uma das possibilidades de tratamento. Assim, o presente modelo considera a comparação das seguintes estratégias no tratamento da psoríase moderada a grave:

- ixequizumabe;
- secuquinumabe;
- ustequinumabe;
- risanquizumabe;
- adalimumabe e
- infliximabe.

Apesar da efetividade dos tratamentos convencionais (sintéticos) não fazer parte do objetivo deste modelo, foram também considerados como uma opção para os pacientes sem resposta aos tratamentos com medicamentos biológicos. Para tanto, foram acatados os tratamentos disponíveis no PCDT (31), com destaque para os agentes tópicos e o metotrexato.



Estrutura do modelo

Seguindo o racional adotado por Riveros (2014)(25,27) e ICER (2018) (21,26), que, por sua vez, segue a proposta do modelo bastante difundido e concebido por pesquisadores da Universidade de York (28), foi construído um modelo de árvore de decisão (período de indução) acoplado a um modelo de Markov (período de manutenção), como ilustrado na Figura 7.

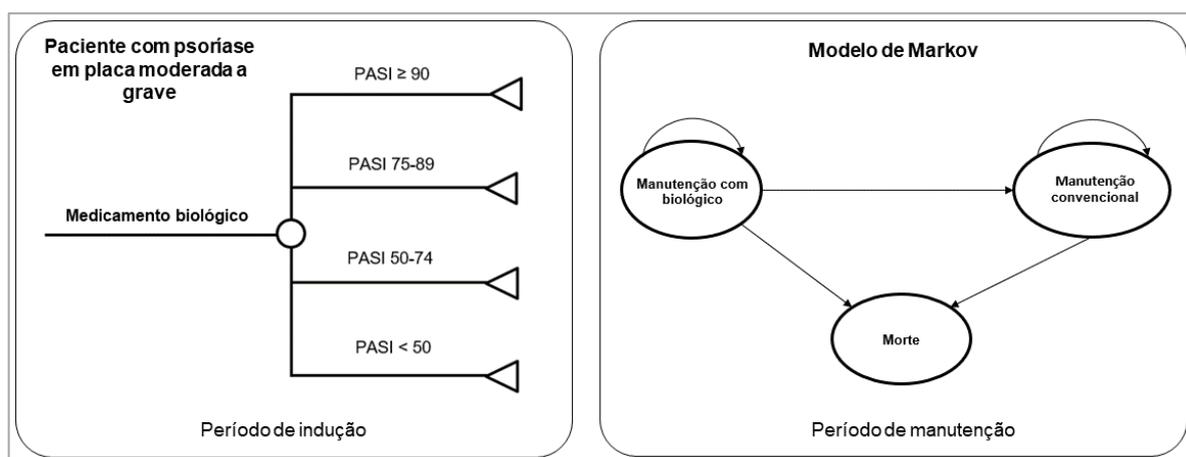


Figura 7. Representação do modelo de árvore de decisão acoplado ao modelo de Markov

Árvore de decisão

A partir da estratégia de tratamento, o paciente percorre um modelo de decisão de acordo com as probabilidades de obtenção dos parâmetros de PASI. O contexto analisado na árvore de decisão se refere ao chamado período de indução. Define-se como indução o período de tempo em que o desfecho primário foi avaliado nos ensaios clínicos de cada tratamento, sendo de 16 semanas para adalimumabe e risankizumabe, 10 semanas para infliximabe e 12 semanas para demais tratamentos analisados (26). Cada um dos ramos da árvore irá definir a distribuição inicial dos pacientes nas coortes do tratamento de manutenção no modelo de Markov. Ao final de cada ramo, são também contabilizados os custos de acordo com cada estratégia de tratamento.

Modelo de Markov

Para considerar os desfechos em longo prazo durante a expectativa de vida dos pacientes, incluindo o acúmulo de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), foi construído um modelo de Markov convencional de ciclos anuais. A escolha fundamenta-se no fato de que



o uso de probabilidades constantes de manutenção e descontinuação dos tratamentos, em vez da predição por eventos identificáveis, é uma estratégia plausível com a evolução da psoríase e com baixo impacto do pressuposto markoviano (ausência de memória) (23). Neste sentido, contudo, o modelo aqui construído possui algumas modificações do modelo primeiramente proposto pela Universidade de York (28), não assumindo probabilidade constantes de morte, mas probabilidades de transição tempo-dependentes com o intuito de mimetizar o envelhecimento dos indivíduos. Assim, a partir da entrada no modelo, todos os pacientes são submetidos aos riscos de morte ilustrados na Figura 8, baseados nas estimativas mais recentes de sobrevida do IBGE.



Figura 8. Risco de morte geral de acordo com o tempo

O modelo de Markov trabalha com três possíveis estados de transição: em manutenção com medicamentos biológico, em manutenção com tratamento convencional e morte. Consistente com modelos prévios (23,26), caracteriza-se como resposta a obtenção de um PASI > 75. Nesta lógica, para os indivíduos com resposta ao tratamento no período de indução (PASI 75-89 ou PASI > 90), é considerada a manutenção com o tratamento biológico escolhido. Já para os indivíduos sem resposta no período de indução (PASI < 75) ou que descontinuem posteriormente o tratamento com biológico por falha ou efeitos adversos, é considerada a manutenção com tratamento convencional. Em ambos os estados, é prevista a transição para o estado de morte. Foi considerada a correção de meio de ciclo (17) e uma coorte hipotética com 1.000 indivíduos em cada tratamento.



Pressupostos

Dada a necessidade de simplificação da realidade em parâmetros mensuráveis de custo e efetividade, a construção do modelo assumiu alguns pressupostos:

- Todos os indivíduos iniciam o tratamento aos 45 anos, o que é consistente com os dados de meta-análise utilizados;
- Seguindo a proposta validada em publicações anteriores deste modelo (23-25, 28), após a falha terapêutica, não é considerada a possibilidade de tratamento com outro medicamento biológico. Ressalta-se que tal pressuposto não invalida esta análise, dado que o objetivo deste modelo não seria de avaliar possíveis linhas e sequências de tratamento, mas sim o ranqueamento dos medicamentos biológicos mais custo-efetivos;
- Os níveis de resposta obtidos durante o período de indução são mantidos até a descontinuação do tratamento. Tal pressuposto é suportado por dados de longo prazo que sugerem uma taxa alta de manutenção da resposta com tratamentos biológicos na psoríase (32). Da mesma forma, após o período de indução, não é prevista a transição entre os níveis de melhora do PASI. Contudo, a saída dos níveis é prevista nas taxas de descontinuação;
- Não é considerado o efeito combinado de tratamentos não biológicos (ex: agentes tópicos);
- Seguindo modelos prévios (26), assumiu-se que a taxa de descontinuação dos medicamentos mais novos (ixequizumabe, secuquinumabe e risanquizumabe) seria a mesma do ustequinumabe;
- Todos os indivíduos são afetados pela mesma probabilidade de morte da população geral brasileira de acordo com a idade, independente dos estados de saúde e estratégia de tratamento.

Custos e consequências

Dados de efetividade

Ao construir seu modelo, o instituto ICER atualizou uma meta-análise em rede, consistente com os resultados da meta-análise realizada pela revisão Cochrane de Sbidian (2020) (33). Com base nos resultados da meta-análise, foram estimados os valores de probabilidade para cada um dos ramos de efetividade nos parâmetros PASI em distribuições multinomiais de Dirichlet (21). O presente modelo adota tais distribuições em seu caso base e análises de sensibilidade. Tais valores podem ser consultados nos anexos deste relatório.



A partir de dados de seguimento, os autores também apresentam os dados de descontinuação de tratamento para cada uma das estratégias em análise (26). Os mesmos valores e pressupostos foram assumidos no modelo aqui relatado. Os valores destes parâmetros estão descritos na Tabela 3.



Tabela 3. Principais parâmetros de custo e efetividade adotados no modelo.

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Distribuição	Fonte
Probabilidade anual de descontinuação do ixequizumabe (ano 1)	0,16	0,12	0,2	Beta	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do ixequizumabe (anos seguintes)	0,05	0,025	0,1	Beta	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do secuquinumabe (ano 1)	0,16	0,12	0,2	Beta	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do secuquinumabe (anos seguintes)	0,05	0,025	0,1	Beta	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do ustequinumabe (ano 1)	0,16	0,12	0,2	Beta	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do ustequinumabe (anos seguintes)	0,05	0,025	0,1	Beta	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do risanquizumabe (ano 1)	0,16	0,12	0,2	Beta	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do risanquizumabe (anos seguintes)	0,05	0,025	0,1	Beta	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do adalimumabe (ano 1)	0,27	0,2	0,34	Beta	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do adalimumabe (anos seguintes)	0,15	0,1125	0,165	Beta	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do infliximabe (ano 1)	0,27	0,25	0,35	Beta	ICER, 2018
Probabilidade anual de descontinuação do infliximabe (anos seguintes)	0,15	0,1125	0,165	Beta	ICER, 2018
Utilidade geral (PASI > 75)	0,858	0,84	0,876	Beta	Zimmermann, 2017
Utilidade com doença ativa (PASI < 75)	0,765	0,748	0,786	Beta	Silveira, 2017; Davison, 2018
Custo do tratamento convencional (sem medicamentos biológicos)	1763,24	1586,916	1939,564	Uniforme	Riveros, 2014
Custo com exames (laboratoriais e não-laboratoriais)	426	383,4	468,6	Uniforme	Riveros, 2014
Custo de consultas médicas e não-médicas	129,8	116,82	142,78	Uniforme	Riveros, 2014
Custo da indução do ixequizumabe	9805,84	8825,256	10786,424	Uniforme	Lilly, 2019
Custo da manutenção do ixequizumabe	14708,76	13237,884	16179,636	Uniforme	Lilly, 2019
Custo da indução do secuquinumabe	8876	7988,4	9763,6	Uniforme	Conitec, 2019
Custo da manutenção do secuquinumabe	15216	13694,4	16737,6	Uniforme	Conitec, 2019
Custo da indução do ustequinumabe	6579,64	5921,676	7237,604	Uniforme	Conitec, 2019
Custo da manutenção do ustequinumabe	13159,28	11843,352	14475,208	Uniforme	Conitec, 2019
Custo da indução do risanquizumabe	15122,1312	13609,91808	16634,34432	Uniforme	Abbvie, 2019
Custo da manutenção do risanquizumabe	30244,2624	27219,83616	33268,68864	Uniforme	Abbvie, 2019
Custo da indução do adalimumabe	4773,4	4296,06	5250,74	Uniforme	Conitec, 2019



Continuação: **Tabela 3.** Principais parâmetros de custo e efetividade adotados no modelo

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Distribuição	Fonte
Custo da manutenção do adalimumabe	11456,16	10310,544	12601,776	Uniforme	Conitec, 2019
Custo da indução do infliximabe	10162,08	9145,872	11178,288	Uniforme	Conitec, 2019
Custo da manutenção do infliximabe	20324,16	18291,744	22356,576	Uniforme	Conitec, 2019
Taxa anual de desconto	0,05	0	0,1	Nenhuma	Pressuposto
Idade inicial	45			Nenhuma	Pressuposto



Dados de qualidade de vida (utilidade)

A qualidade de vida na psoríase é comumente avaliada pelo instrumento específico *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). A partir de estudos observacionais brasileiros com pacientes com psoríase atendidos no SUS (29, 34), em sua maioria moderada à grave e em tratamento sistêmico com metotrexato, pode-se estimar um valor médio de DLQI de 5,6 (IC de 95%: 3,99 a 7,21). Ao avaliar as respostas do tratamento convencional com metotrexato e acitretina, tais pacientes apresentaram uma resposta média de até 60% de melhora do PASI, ou seja, um desempenho abaixo do parâmetro de PASI < 75 (35). Apesar do instrumento DLQI não ser um instrumento baseado em preferências e, portanto, não informar valores de utilidade, de acordo com o algoritmo de mapeamento para o instrumento de qualidade vida EQ-5D-3L proposto por Davison, 2018 (35), tal valor representa uma redução de 10,82% (IC de 95%: 8,39% a 12,85%) dos valores de utilidade observados na população geral. Infelizmente, os dados dos estudos brasileiros não foram considerados robustos o suficiente para dar suporte ao mesmo racional de utilidade, de acordo com cada uma das respostas estratificadas do PASI (PASI > 50, PASI > 75 e PASI > 90) adotado no modelo do instituto ICER (21). Assim, com base nos dados obtidos por Zimmermann, 2016 (36), um estudo brasileiro com o EQ-5D em uma amostra de população geral com idade entre 50 e 65 anos, estimou-se que os pacientes com boa resposta (PASI > 75) tenham valores médios de utilidade de 0,858 (IC de 95%: 0,840 a 0,876), o que reflete a população geral na faixa etária em análise. Já os indivíduos que não apresentam uma boa resposta (PASI < 75), mantendo-se nos tratamentos convencionais, teriam valores de utilidade médios de 0,765 (IC de 95%: 0,748 a 0,786), refletindo a correlação do EQ-5D com os valores do DLQI de pacientes em tratamentos convencionais no SUS.

Dados de custos

Os custos relevantes em cada alternativa de tratamento, foram levantados na moeda brasileira (R\$), adotando-se a perspectiva do SUS. Para tanto, foram consideradas fontes oficiais de informação sobre valores de aquisição e estudos de custo prévios na perspectiva do SUS.

Os custos dos tratamentos com medicamentos biológicos consideraram os valores de propostas de preços encaminhadas pelos demandantes e os valores mais recentes negociados pelo Ministério da Saúde. A contagem de doses considerou a posologia e esquemas de administração disponíveis em bula e diretrizes do SUS (18). Especificamente em relação ao número de doses no período de indução (dentro



do primeiro ano de tratamento), adotou-se a mesma contagem utilizada pelo modelo de ICER (2018), que está coerente com as semanas de obtenção dos resultados de PASI nos ensaios clínicos. Para os períodos seguintes, foram consideradas as doses anuais em unidades por mês e não por semanas, ou seja, dispensações por competência (mês), dado que esta é a forma de controle e monitoramento adotada na assistência farmacêutica para os medicamentos especializados. A memória de cálculo para a estimativa de custo dos tratamentos com medicamentos biológicos é apresentada na Tabela 4.

Para a estimativa do custo dos tratamentos com medicamentos convencionais, exames e consultas, foi considerado o levantamento de custos do modelo prévio do tratamento da psoríase moderada a grave na perspectiva do SUS (27). Os custos e seus componentes estão disponíveis em detalhe nos anexos deste relatório.

Análises de sensibilidade

Considerando a amplitude de valores, seus intervalos de confiança e distribuições de probabilidade descritos na Tabela 3, foram conduzidas análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas com uso de 1.000 simulações de Monte Carlo. Quando aplicável, foi prevista a condução de análise de Tornado, análise de incertezas com o plano de custo-efetividade e curvas de aceitabilidade. Este último foi baseado no cálculo do benefício monetário líquido (do inglês, *Net Monetary Benefits – NMB*) de cada estratégia. Adicionalmente, caso os tratamentos novos não se mostrassem custo-efetivos, foi também prevista a análise de limiar pela abordagem da fronteira de eficiência (37).

Todas as análises foram conduzidas com uso do software Microsoft Excel® e a linguagem VBA (macro) em uma planilha padronizada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia – NATS-INC (DOI: 10.17632/wmtfvz9hcb).



Tabela 4. Custos dos tratamentos com medicamentos biológicos

Tratamento	Apresentação	Período de resposta (semanas)	Doses até a resposta	Doses de manutenção (ano 1)	Doses de manutenção (ano > 1)	Custo unitário	Custo até resposta	Custo manutenção (ano 1)	Custo manutenção (ano > 1)	Fonte
Ixequizumabe	80 mg	12	8	10	12	R\$ 1.225,73	R\$ 9.805,84	R\$ 12.257,30	R\$ 14.708,76	Lilly, 2019
Secuquinumabe	150 mg	12	14	20	24	R\$ 634,00	R\$ 8.876,00	R\$ 12.680,00	R\$ 15.216,00	Ministério da Saúde, 2020
Ustequinumabe*	45 mg	12	2	5,2	4	R\$ 3.289,82	R\$ 6.579,64	R\$ 17.107,06	R\$ 13.159,28	ICER, 2018
Risanquizumabe	150 mg	16	2	3	4	R\$ 7.561,07	R\$ 15.122,13	R\$ 22.683,20	R\$ 30.244,26	Abbvie, 2019
Adalimumabe	40 mg	16	10	18	24	R\$ 477,34	R\$ 4.773,40	R\$ 8.592,12	R\$ 11.456,16	ICER, 2018
Infliximabe**	100 mg	10	12	23	24	R\$ 846,84	R\$ 10.162,08	R\$ 19.477,32	R\$ 20.324,16	Ministério da Saúde, 2020

Nota: *45 mg (70%) e 90 mg (30%); **Dose média de 400 mg



Resultados

Caso base

Ao considerar os custos e consequências das seis estratégias de tratamento em comparação, exceto pela comparação do ustequinumabe vs. adalimumabe, pode-se observar que os valores de efetividade em termos de QALY são bastante limítrofes, sendo as diferenças incrementais mais impactantes em relação aos custos (Tabela 5). A partir da análise da fronteira de eficiência (Figura 9), observa-se a dominância (efetividade menor e maior custo) dos tratamentos com infliximabe (dominância simples) e secuquinumabe (dominância estendida) pelos tratamentos com adalimumabe, ustequinumabe e ixequizumabe. O tratamento com risanquizumabe possui um valor de efetividade limítrofe com o ixequizumabe, contudo, a um custo muito superior.

Tabela 5. Sumário dos custos e consequências do caso base

Alternativa	Custos	QALY	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI ^a
Adalimumabe	R\$ 62.500,88	12,099	-		
Infliximabe	R\$ 96.475,23	12,098	R\$ 96.475,23	- 0,0007	Dominado ^b
Ustequinumabe	R\$ 106.460,03	12,366	R\$ 43.959,15	0,2671	R\$ 164.548,82
Secuquinumabe	R\$ 125.020,54	12,412	R\$ 18.560,51	0,0468	Dominado ^c
<u>Ixequizumabe</u>	<u>R\$ 127.304,45</u>	<u>12,435</u>	R\$ 20.844,42	0,0691	R\$ 301.777,99
<u>Risanquizumabe</u>	<u>R\$ 234.664,31</u>	<u>12,436</u>	R\$ 128.204,29	0,0701	R\$ 1.827.669,22

Nota: ^aValores calculados em relação ao último tratamento mais efetivo; ^b Dominância simples; ^c Dominância estendida

Adotando como referência a razão de custo-efetividade incremental do último tratamento mais eficiente da fronteira disponível no SUS (ustequinumabe vs adalimumabe), observa-se que seria necessário que o preço dos medicamentos secuquinumabe, ixequizumabe e risanquizumabe fossem de R\$ 565,93, R\$ 1.114,40, e R\$ 3.395,72, respectivamente, para serem considerados custo-efetivos. Isso representa uma necessidade de redução de preço de pelo menos 10,74%, 9,08% e 55,09%, respectivamente.

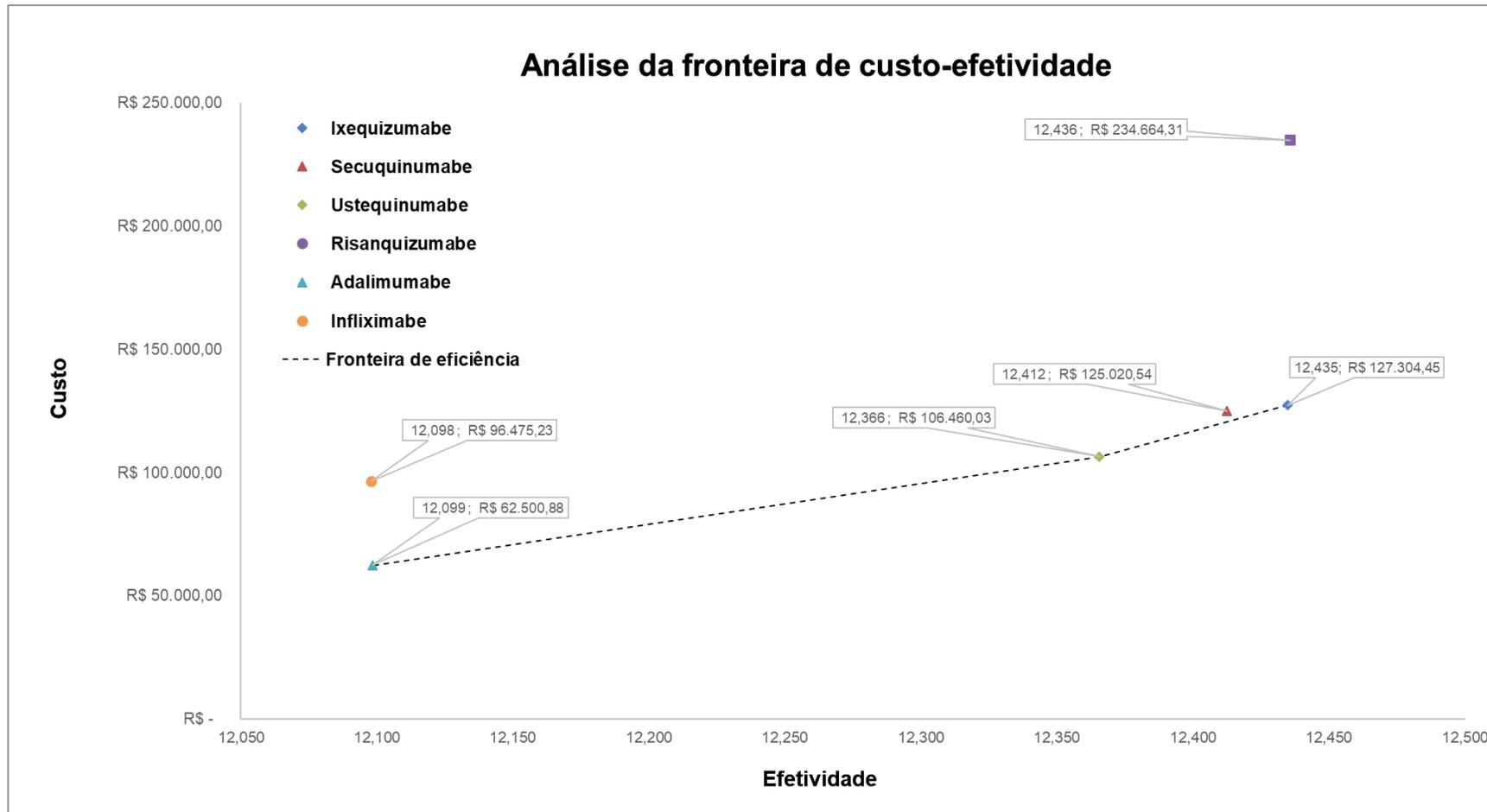


Figura 9. Plano de custo-efetividade com todas as estratégias comparadas no caso base



Análise de sensibilidade

Após conduzidas 1.000 simulações de Monte Carlo, observa-se que há uma influência importante da incerteza nos resultados da comparação dos tratamentos com secuquimumabe e ixequimumabe, os quais são quase totalmente sobrepostos no gráfico de dispersão (Figura 10). Na curva de aceitabilidade, é possível observar que, dentre os tratamentos em análise, o adalimumabe seria a escolha mais custo-efetiva até uma disposição a pagar de aproximadamente R\$ 200.000,00/QALY. Após, o tratamento com ustequimumabe segue sendo a melhor escolha até a disposição de R\$ 350.000,00/QALY. A partir deste último ponto, o ixequimumabe seria a escolha com maior probabilidade de ser custo-efetiva (Figura 11).

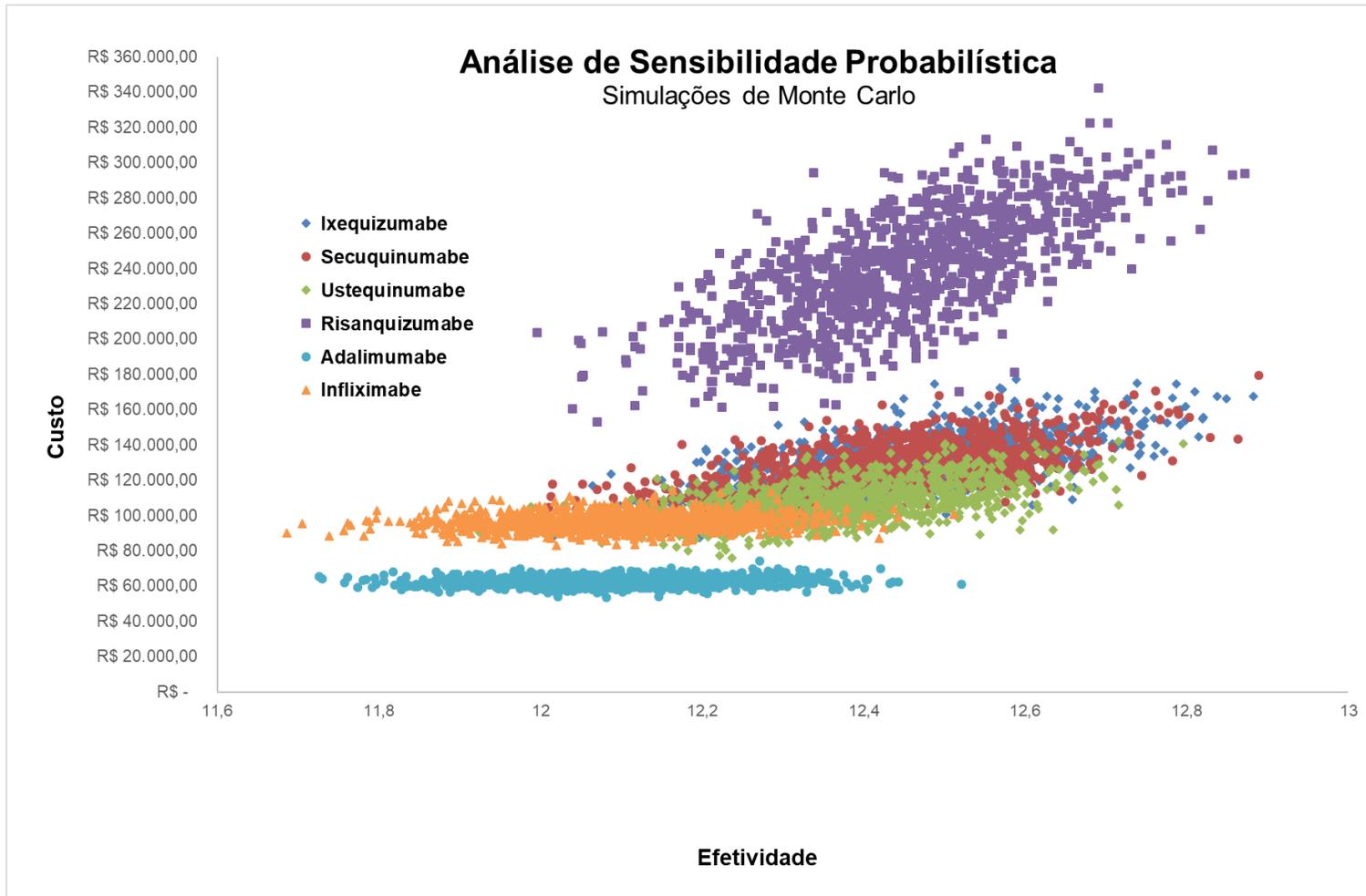


Figura 10. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística de todos os tratamentos comparados.

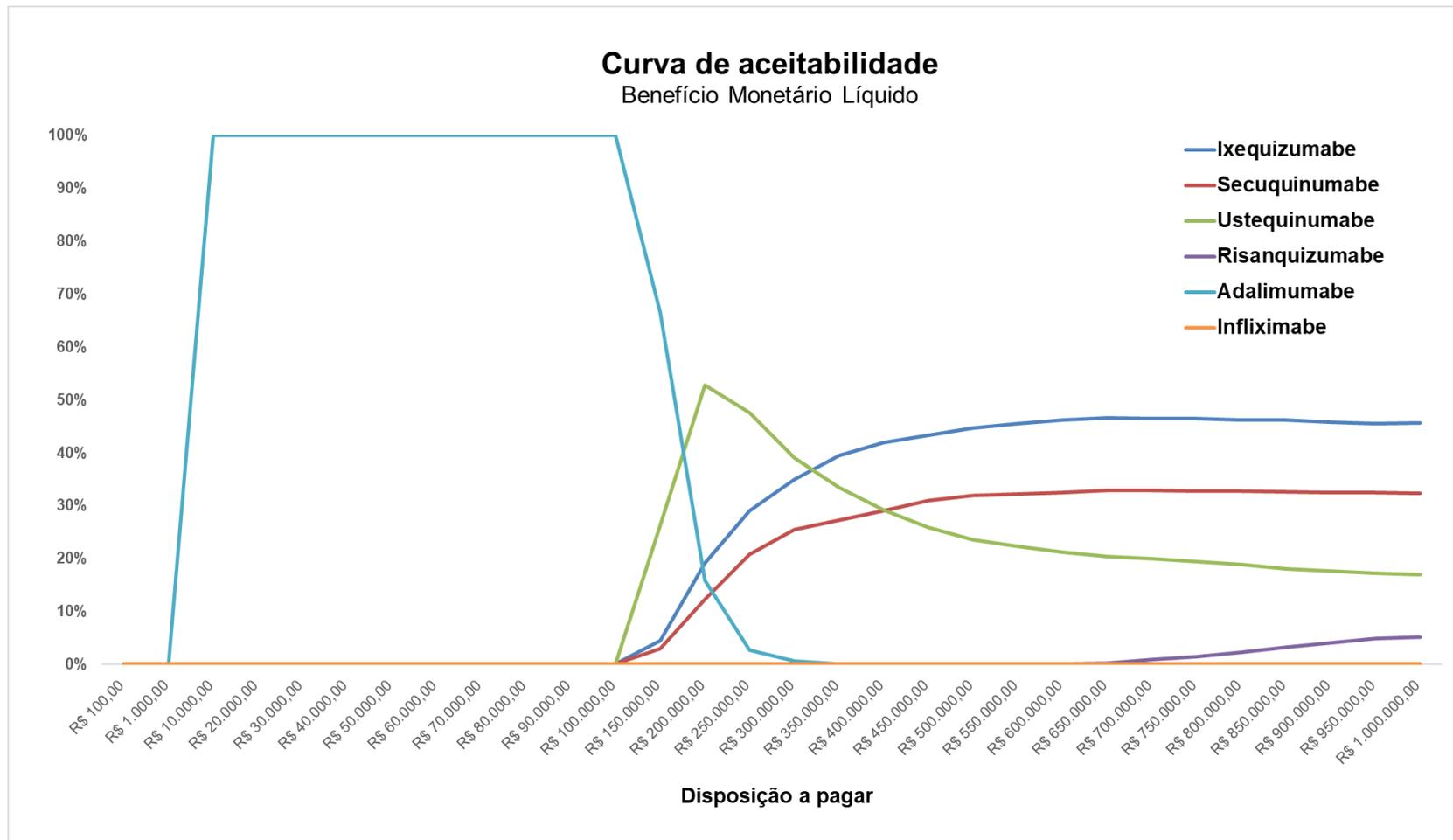


Figura 11. Curva de aceitabilidade com de todos os tratamentos comparados

Conclusões

Com base nos resultados do modelo, observa-se que os medicamentos biológicos adalimumabe e ustequinumabe são atualmente os tratamentos mais custo-efetivos disponíveis no SUS para o tratamento da psoríase moderada a grave. Para a manutenção do mesmo perfil de eficiência, seria necessária uma redução de preço dos medicamentos secuquinumabe, ixequizumabe e risanzumabe de pelo menos 10,74%, 9,08% e 55,09%, respectivamente. Ressalta-se que o tratamento com risanzumabe possui um valor de efetividade limítrofe com o ixequizumabe, contudo, a um custo muito superior. Por fim, informa-se que tais conclusões são baseadas no resultado de um modelo construído com importantes pressupostos e incertezas, as quais devem ser consideradas na sua interpretação.

6.5 Análise de Impacto Orçamentário

A Análise de impacto orçamentário enviada pelo demandante foi elaborada para estimar a incorporação do risanquizumabe para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas, de moderada a grave comparado ao adalimumabe que já está recomendado como primeira etapa da linha de tratamento com biológicos, na perspectiva do SUS.

A população elegível para análise se baseou nos pacientes com indicação para início do tratamento com biológico estimada em relatório de medicamentos biológicos para psoríase moderada a grave, elaborado pela Conitec em 2018 (4), e ajustada pelo demandante para extrapolação ao longo dos anos utilizando o fator CAGR (do inglês *compound annual growth rate*).

Para efeito de cálculos, descreveram uma população estimada para o adalimumabe correspondendo a 80% dos pacientes, uma vez que 20% já entrariam na segunda linha de tratamento. No entanto, o impacto orçamentário foi efetivamente calculado com base em apenas 20% da população estimada inicialmente, que seria de 80% da população elegível (5677 pacientes em 2020) para tratamento com biológico.

Com base nessa população inicial foram elaborados dois cenários que propuseram taxas de difusão da tecnologia oscilando ao longo dos cinco anos de horizonte temporal, de 20% a 50% para o primeiro e de 30% a 70% no segundo cenário para as duas tecnologias.

O modelo original pode ser consultado no material encaminhado pelo demandante, e estimou um impacto orçamentário que no primeiro ano foi de R\$ 27,7 milhões até R\$ 61,6 milhões no último ano.

Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo demandante, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja subestimado ao usar como base apenas uma fração da população elegível para tratamento com medicamentos biológicos para psoríase.

Impacto Orçamentário (Parecerista)

População

O parecerista optou por utilizar a população apresentada no relatório de nº 385 elaborado pela Conitec, que analisou medicamentos biológicos em 2018 (9), que foi estimada considerando o grupo de pacientes com psoríase moderada a grave com falha de resposta aos tratamentos de primeira linha, descritos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase (PCDT). Para o presente relatório foi realizado um ajuste com uso de regressão linear para extrapolação da estimativa, compreendendo o período entre 2020 e 2024 (Quadro 5).

Quadro 5. População elegível para tratamento da psoríase com biológico, no SUS.

Ano	2020	2021	2022	2023	2024
População	7.096	7.744	8.152	8.559	9.087

Os dados apresentados no relatório se basearam no sistema de informações do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde (CEAF/MS), que estimou os pacientes em uso de medicamentos sintéticos dispensados no ano de 2017, a partir do CID 10 de psoríase (9) e frequências de uso de cada medicamento. Para identificar o grupo que seguiria para a terapia com medicamentos biológicos, a eficácia e percentuais de falha de cada medicamento sintético foram consideradas para determinar essa população. Como o PCDT recomenda a ciclosporina como último medicamento após falhas com o metotrexato e acitretina, os pacientes que não obtiveram resposta PASI 75 com a ciclosporina foram então considerados como os candidatos ao uso de biológicos.

Cenários

O cenário de referência para o impacto orçamentário foi construído com base em uma das opções de tratamento com medicamentos biológicos da psoríase moderada a grave, recomendada no PCDT publicado em 2018. O protocolo recomenda iniciar com o adalimumabe como primeira etapa da linha de tratamento com biológicos e lista dois outros medicamentos (ustequinumabe e secuquinumabe) como segunda etapa, que só devem ser prescritos em caso de falha ou contraindicação ao primeiro. Não há recomendação no SUS para o uso do risanquizumabe como opção de tratamento biológico, até o presente momento.

Dessa forma, optou-se por assumir alguns pressupostos para construção do cenário atual de utilização dos biológicos para o tratamento de pacientes adultos com psoríase no SUS. Considerou-se que a população selecionada como elegível para iniciar o tratamento com biológicos já estaria há mais de 1 ano em tratamento (fase de manutenção) e assim foi possível determinar uma parcela que já havia migrado para uso do segundo biológico.

O ustequinumabe foi então escolhido como único biológico para estimar a utilização em segunda etapa no tratamento, em complemento ao adalimumabe. Nesse caso, os pacientes que migraram da etapa anterior foram computados como em seu 1º ano de tratamento, para fins de cálculo, e então seguiram com os anos de manutenção. Não foram computadas taxas de resposta ao medicamento, apenas os valores de aquisição das doses ao longo de cada ano, conforme descrito na Tabela 6.

Com base na população já apresentada no quadro 5, assumiu-se o pressuposto de que 80% dos pacientes fizeram uso de adalimumabe e 20% ustequinumabe, sem migrações por falha de tratamento, ao longo de cinco anos. A partir do 2º ano foram computados os novos pacientes como se estivessem iniciando o tratamento com adalimumabe, e somados aos demais que seguiram em manutenção.

Tabela 6. Custos do tratamento com biológicos (adalimumabe, ustequinumabe, risanquizumabe).

Tratamento	Valor unitário	Custo Tratamento até a resposta (doses)	Custo Tratamento 1º ano (doses)	Custo Manutenção (doses)	Fonte
Ustequinumabe 45 mg	R\$ 3.289,82	R\$ 9.869,46 (3)	R\$ 17.107,06 (5)	R\$ 13.159,28 (4)	ICER, 2018
Risanquizumabe 150 mg	R\$ 7.561,07	R\$ 15.122,13 (2)	R\$ 22.683,20 (3)	R\$ 30.244,26 (4)	Abbvie, 2019
Adalimumabe 40 mg	R\$ 477,34	R\$ 4.773,40 (10)	R\$ 8.592,12 (18)	R\$ 11.456,16 (24)	ICER, 2018; Ministério da Saúde, 2020

A análise do cenário referência que foi construído mostrou um impacto orçamentário de quase 500 milhões (Tabela 7), com valores anuais em torno de 100 milhões, para a opção de tratamento com base na recomendação de uso do ustequinumabe como escolha na ausência de resposta ao tratamento com adalimumabe.

Tabela 7. Cenário Referência do Impacto Orçamentário do Tratamento da Psoríase com Biológicos.

Cenário Atual. Impacto Orçamentário do Tratamento da Psoríase com Biológicos - Adalimumabe como 1ª etapa e Ustequinumabe em 2ª etapa ao longo de 5 anos					
Tratamento	2020	2021	2022	2023	2024
Adalimumabe	R\$ 65.034.329,09	R\$ 70.602.022,85	R\$ 74.478.787,39	R\$ 78.209.485,90	R\$ 82.979.258,11
Ustequinumabe	R\$ 24.278.345,23	R\$ 18.675.650,18	R\$ 20.381.092,86	R\$ 21.454.890,11	R\$ 22.526.055,50
Total Ano	R\$ 89.312.674,32	R\$ 89.277.673,02	R\$ 94.859.880,26	R\$ 99.664.376,01	R\$ 105.505.313,62
Impacto Orçamentário em 5 anos			R\$ 478.619.917,22		

Um cenário alternativo foi proposto para demonstrar o impacto da incorporação do risanquizumabe como opção de escolha na ausência de resposta ao tratamento com adalimumabe (Tabela 8). A solicitação dele como substituto ao adalimumabe, que atualmente está recomendado como primeira etapa no tratamento com biológicos após falha da terapia sistêmica não biológica (metotrexato, acitretina e ciclosporina) não foi acatada pelos pareceristas.

Sendo assim, considerou que a população com indicação para o tratamento com biológico iniciaria com adalimumabe e o risanquizumabe seria analisado em conjunto com o ustequinumabe como opção em segunda etapa, no caso de falha ou impossibilidade de uso do adalimumabe, para tratamento da psoríase. Não foram consideradas as possíveis falhas por descontinuação do tratamento ao longo dos anos.

O cenário simulou a inserção dos biológicos de segunda etapa (ustequinumabe e risanquizumabe) de forma complementar ao adalimumabe, com a migração do risanquizumabe até que ele atingisse 60% dos tratamentos, ao longo dos cinco anos. Para o primeiro ano determinou-se que os pacientes do adalimumabe (60%) já estariam em manutenção e que a migração para os outros dois biológicos (20% para cada) seriam considerados o primeiro ano. O ustequinumabe como não variou sua população ao longo dos anos foi calculado sempre como ano de manutenção.

O adalimumabe manteve o mesmo pressuposto do cenário referência, incluindo os novos pacientes como primeiro ano de tratamento e os demais como manutenção. Da mesma forma, os pacientes que migraram para a segunda etapa de tratamento foram computados como em seu 1º ano de tratamento, e em seguida como manutenção.

Com essa proposta, o risanquizumabe passou a absorver 60% da população de pacientes que migrariam do adalimumabe. Observa-se que esse cenário manteve a mesma população contabilizada para o ustequinumabe no cenário de referência. Portanto, a relação entre uma

possível migração do adalimumabe para o risanquizumabe, ao invés de optar pelo ustequinumabe, mostrou um impacto incremental de mais de 260 milhões de reais (Tabela 8).

Tabela 8. Impacto Orçamentário da incorporação do Risanquizumabe para o tratamento da Psoríase.

Cenário Alternativo 1. Impacto Orçamentário da incorporação do Risanquizumabe como 2ª etapa para o tratamento da Psoríase com biológicos ao longo de 5 anos.					
Tratamento	2020	2021	2022	2023	2024
Adalimumabe	R\$ 48.775.746,82	R\$ 38.084.858,30	R\$ 38.992.186,18	R\$ 40.853.239,37	R\$ 24.147.294,05
Ustequinumabe	R\$ 24.278.345,23	R\$ 18.675.650,18	R\$ 20.381.092,86	R\$ 21.454.890,11	R\$ 22.526.055,50
Risanquizumabe	R\$ 32.191.992,90	R\$ 75.114.650,10	R\$ 93.684.627,21	R\$ 98.620.490,83	R\$ 142.373.353,03
Total Ano	R\$ 105.246.084,94	R\$ 131.875.158,58	R\$ 153.057.906,25	R\$ 160.928.620,31	R\$ 189.046.702,59
Impacto Orçamentário em 5 anos			R\$ 740.154.472,67		
Impacto Incremental Cenário Atual x Alternativo (5 anos)			R\$ 261.534.555,45		

Em um segundo cenário alternativo (Tabela 9), invertendo a distribuição entre os biológicos de segunda etapa, com o risanquizumabe absorvendo 20% da população ao longo dos anos, o ustequinumabe distribuído para 60% dos pacientes, e mantidos os 20% do adalimumabe, pode-se verificar uma redução de 100 milhões no impacto incremental em relação ao cenário referência.

Tabela 9. Impacto Orçamentário da incorporação do Ustequinumabe para o tratamento da Psoríase.

Cenário Alternativo 2. Impacto Orçamentário do Ustequinumabe como 2ª etapa para o tratamento da Psoríase com biológicos ao longo de 5 anos.					
Tratamento	2020	2021	2022	2023	2024
Adalimumabe	R\$ 48.775.746,82	R\$ 38.084.858,30	R\$ 38.992.186,18	R\$ 40.853.239,37	R\$ 24.147.294,05
Ustequinumabe	R\$ 24.278.345,23	R\$ 42.953.995,40	R\$ 40.762.185,73	R\$ 42.909.780,22	R\$ 74.335.983,16
Risanquizumabe	R\$ 32.191.992,90	R\$ 42.922.657,20	R\$ 46.842.313,61	R\$ 49.310.245,42	R\$ 51.772.128,38
Total Ano	R\$ 105.246.084,94	R\$ 123.961.510,91	R\$ 126.596.685,51	R\$ 133.073.265,01	R\$ 150.255.405,59
Impacto Orçamentário em 5 anos			R\$ 639.132.951,96		
Impacto Incremental Cenário Atual x Alternativo (5 anos)			R\$ 160.513.034,74		

6.6 Avaliação por outras agências de ATS

- *Canadian Agency for Drugs and Technology in Health (CADTH)* publicou recentemente um relatório (junho de 2019) recomendando a utilização e o reembolso de risanquizumabe no tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos com as seguintes condições:
 - Descontinuar o tratamento se não houver resposta em 16 semanas.
 - O custo do plano de tratamento para o risanquizumabe não deve exceder o custo do tratamento com a terapia biológica menos dispendiosa já reembolsado para psoríase em placas moderada a grave.
- *British Association of Dermatologists (BAD)* indica o tratamento com biológicos com base nas recomendações do guia *Psoriasis: assessment and management* publicado pelo NICE em 2012, que ainda não incluía risanquizumabe como uma das terapias biológicas propostas.
- *National Institute for Health Care Excellence (NICE)* - o risanquizumabe está recomendado como uma opção para o tratamento da psoríase em placas em adultos:
 - Se doença grave, definida por PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 10 e um DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) > 10 .
 - Se houve ausência de resposta ou contraindicação a outros tratamentos sistêmicos, incluindo ciclosporina, metotrexato e fototerapia.
 - Descontinuar o tratamento se não houver resposta em 16 semanas (PASI 75).

6.7 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™, de modo a localizar medicamentos potenciais para pacientes adultos com psoríase moderada a grave, após falha da primeira etapa da segunda linha de tratamento. 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 risanquizumabe, objeto de análise dessa demanda por incorporação; os medicamentos de uso tópico; os medicamentos corticoesteroides, aqueles específicos contemplados no PCDT da Psoríase; e o infliximabe, que teve a decisão de não incorporação em outra avaliação da Conitec.

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 **sete** potenciais tecnologias para pacientes adultos com psoríase moderada a grave, após falha da primeira etapa da segunda linha de tratamento (Quadro 5).

Quadro 5- Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com psoríase moderada a grave, após falha da primeira etapa da segunda linha de tratamento				
Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para psoríase moderada a grave
Apremilate	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 ^a	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
BMS-986165	Inibidor de JAK-2	Oral	• Fase 3 ^b	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Brodalumabe	Antagonista de IL-17A e IL-17F	Subcutânea	• Fase 3 ^a • Fase 4 ^{b, c}	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>EMA e FDA</u> Registrado (2017)
Guselcumabe	Inibição de IL-23	Subcutânea	• Fase 3 ^a	<u>ANVISA</u> Registrado (2018) <u>EMA e FDA</u> Registrado (2017)
Miriquizumabe	Antagonista de IL-23	Subcutânea	• Fase 3 ^c	<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

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

Atualizado em: 31/1/2020.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; 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.

É importante informar que a patente do medicamento risanquizumabe foi depositada no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) em 2/11/2011, se concedida, valerá por dez anos após a data de concessão (BR 11 2013 011065 1).

6.8 Implementação

A proposta do demandante, de incorporação do risanquizumabe como opção ao adalimumabe, requer futura alteração da atual recomendação para o tratamento da psoríase constante no PCDT de psoríase de 2019 (4).

A apresentação do risanquizumabe é injetável para administração subcutânea necessitando de conservação sob refrigeração (2°C e 8°C) e orientação ao paciente sobre sua correta aplicação.

6.9 Considerações gerais

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do risanquizumabe para tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave está baseada em cinco ensaios clínicos recentes. Um deles comparando com placebo, três com ustequinumabe e apenas um com adalimumabe. Foram aqui apresentadas evidências de eficácia e segurança do risanquizumabe com base em dados metanalisados de três ECR que o compararam com ustequinumabe, e que mostraram um nível de evidência de moderada a alta.

Com base nos resultados do modelo de custo-efetividade que utilizou como estratégias de comparação todos os medicamentos biológicos com registro sanitário ativo no Brasil (independente da classe farmacológica), observa-se que os medicamentos biológicos adalimumabe e ustequinumabe são atualmente os tratamentos mais custo-efetivos disponíveis no SUS para o tratamento da psoríase moderada a grave.

Dessa forma, para a manutenção do mesmo perfil de eficiência, seria necessária uma redução de preço de alguns medicamentos biológicos como o **risanquizumabe** (objeto do presente parecer), secuquinumabe e ixequizumabe de pelo menos 55,09%, 10,74%, 9,08%, respectivamente.

O impacto orçamentário com a incorporação do risanquizumabe, considerando que ele absorveria 60% da população de pacientes que migrariam do adalimumabe, foi estimado em R\$ 740.154.472,67 ao longo de cinco anos, com impacto incremental mostrando valores acima de 260 milhões.

7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a Conitec, em sua 85ª reunião ordinária, no dia 04 de fevereiro de 2020, recomendou a não incorporação no SUS do risanquizumabe para o tratamento de pacientes adultos com psoríase moderada a grave, que tenham apresentado falha terapêutica, contraindicação ou intolerância ao adalimumabe. Considerou-se que, apesar do risanquizumabe estar associado a benefícios incrementais em termos de efetividade no tratamento da condição clínica em análise, sua eficiência (custo-efetividade) é inferior aos tratamentos já disponíveis no SUS com base no preço proposto pelo fabricante.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

8. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 08 foi realizada entre os dias 27/02/2020 e 17/03/2020. Foram recebidas 386 contribuições, sendo 214 técnico-científicas e 172 sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições enviadas durante o período estipulado, por meio de formulário próprio disponível no sítio eletrônico da Conitec.

O formulário de contribuições técnico-científicas coleta informações sobre as características do participante, além da contribuição acerca do relatório em consulta. O formulário está estruturado com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas divididas em: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das

contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://Conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

8.1 Contribuições técnico-científicas

Das 214 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 58 não foram analisadas por se tratar de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).

Perfil dos participantes

TABELA 10 – CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DA CONSULTA PÚBLICA Nº 08 DE ACORDO COM A ORIGEM DO RESPONDENTE.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	200
Paciente	4
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	8
Profissional de saúde	181
Interessado no tema	7
Pessoa jurídica	14

TABELA 11 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 08/2020 RESPONDENTES DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.

Característica	Número absoluto (%)	% ponderado segundo realidade brasileira
Sexo		
Feminino	144	72
Masculino	56	28
Cor ou Etnia		
Amarelo	12	6
Branco	171	86
Indígena	0	0
Pardo	17	9
Preto	0	0
Faixa etária		
Menor de 18 anos	0	0
18 a 24 anos	2	1
25 a 39 anos	70	35
40 a 59 anos	96	48
60 anos ou mais	32	16
Regiões brasileiras		
Norte	2	1
Nordeste	20	9
Sul	24	11
Sudeste	162	76
Centro-oeste	6	3

Evidência Clínica

Dentre as contribuições recebidas, 79 delas foram alusivas às evidências clínicas sobre a psoríase moderada a grave após falha na primeira etapa de tratamento com biológicos. Foram 77 contribuições contrárias à recomendação inicial da Conitec e 2 neutras. No entanto, somente foram analisadas 5 dentre as contribuições contrárias à recomendação inicial, por serem as que apresentaram argumentação técnico-científica. Essas contribuições se basearam nos seguintes fundamentos: eficácia, elegibilidade de estudos, alteração das etapas de tratamento e contraindicações aos anti-TNF.

Eficácia do risanquizumabe

Algumas contribuições apontaram as evidências clínicas de eficácia do tratamento com risanquizumabe, com o desfecho PASI 90, citando os mesmos estudos que já foram selecionados para a construção deste relatório de recomendação (páginas 19-27), o que pode ser representado pela seguinte contribuição:

“(...) No estudo UltIMMa-1, na semana 16, 75,3% dos pacientes em uso de risanquizumabe atingiram resposta PASI 90 em comparação a 42% dos que receberam ustequinumabe e 4,9% dos que receberam placebo ($p < 0,0001$ vs placebo e ustequinumabe). Os resultados do estudo UltIMMa-2 foram similares. A frequência de eventos adversos para os grupos risanquizumabe, ustequinumabe e placebo foram semelhantes nos dois estudos. (...)”

Alteração das etapas de tratamento

Parte das contribuições sobre evidências clínicas discutia a eficácia do risanquizumabe em comparação aos outros biológicos, indicados no PCDT, como justificativa para sua inclusão na primeira etapa do tratamento com biológicos. No entanto, o relatório foi construído em concordância com o algoritmo de tratamento do PCDT de psoríase, publicado recentemente, em 2019. Os biológicos anti-interleucinas IL-17 (secuquinumabe) e IL-12/23 (ustequinumabe) estão na segunda etapa após falha, intolerância ou contraindicação ao adalimumabe. O risanquizumabe pertence à classe de medicamentos anti-IL-23, e por isso, foi avaliado em comparação ao medicamento da mesma classe (ustequinumabe). Portanto, a comparação de risanquizumabe a outros medicamentos e sua inclusão em primeira linha está fora do escopo deste relatório de recomendação. Além disso, o relatório demonstrou a eficácia superior de

risanquizumabe em relação ao comparador, mas com eficiência (custo-efetividade) inferior aos outros biológicos disponíveis no SUS, tendo como base o preço proposto pelo fabricante, para incorporação.

O argumento utilizado pode ser representado pelo seguinte trecho:

“(...) Aproximadamente 11 a 35% dos pacientes falham a sua primeira terapia biológica durante o primeiro ano de tratamento, seja por ineficácia ou devido a eventos adversos. A sobrevida dos medicamentos parece ser mais alta para pacientes bio-naïves do que para os que falham a um ou mais agentes biológicos previamente. Sendo assim, a (...) entende que, como o objetivo do tratamento é a obtenção de pele sem lesões, a tendência é a utilização em primeira linha de terapias que tenham maior chance de resposta, já que os pacientes respondedores tendem a manter o benefício do tratamento por mais tempo quando este é utilizado em primeira linha de medicamentos biológicos. Adicionalmente, tendo uma maior proporção de pacientes respondedores por mais tempo em primeira linha, haveria a mitigação do número de pacientes falhados a todas as terapias biológicas disponíveis no PCDT e, conseqüentemente, desassistidos no sistema.

Risanquizumabe apresenta resposta PASI 90 em altos níveis (superior a 80% em 52 semanas), os quais se mantem por, pelo menos, 2 anos e meio (136 semanas). Uma vez considerado para primeira linha de tratamento biológico, o número de pacientes com falhas primária e secundária a risanquizumabe seria menor que o esperado para os tratados com adalimumabe nesta mesma linha de tratamento. No estudo IMMvent, que compara diretamente risanquizumabe a adalimumabe, as taxas de resposta PASI 90 foram, respectivamente, 72% vs 47% na semana 16 e, para os respondedores intermediários a adalimumabe (PASI 50-<90), 66% vs 21% em 44 semanas. (...)”

Subgrupo de pacientes com contraindicação para anti-TNF

Parte das contribuições ressaltava a possibilidade de ativação de tuberculose latente e outras comorbidades que não indicam o tratamento com anti-TNF. No PCDT está previsto que

outras terapias podem ser indicadas no caso de contraindicação absoluta ao adalimumabe. Tal argumento pode ser representado pela seguinte contribuição:

“(...) O Brasil está entre os 30 países de alta carga de tuberculose, conforme informações do Ministério da Saúde. Os medicamentos imunossupressores podem predispor à ativação da tuberculose latente e levar ao desenvolvimento de formas graves da doença. É sabido que o risco de reativação da tuberculose é cerca de 6 vezes maior para os medicamentos biológicos anti-TNF, de acordo com dados de vigilância pós-comercialização. Tais casos podem se manifestar clinicamente como formas extrapulmonares e disseminadas e podem ocorrer tanto precoce quanto tardiamente no curso da terapia.

Risanquizumabe é um inibidor seletivo da IL-23p19, que apresenta alta seletividade e especificidade para esta interleucina. Ao longo de 52,5 meses, não foram observados casos de reativação de tuberculose em pacientes acompanhados nos estudos clínicos de fase 2 e 3 com a droga. No estudo IMMhance, de 31 pacientes portadores de tuberculose latente que não receberam tratamento específico com drogas antimicobacterianas, nenhum desenvolveu tuberculose ativa durante um período de seguimento de 104 semanas. Ainda que seja necessária a triagem para a tuberculose ativa/latente quando se considera o uso de risanquizumabe, tal informação confere maior segurança ao médico assistente, tendo em vista a alta endemicidade da tuberculose no país e as eventuais restrições de acesso à triagem adequada.

Além disso, não há contraindicações formais ao uso de risanquizumabe em pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva grau III e IV, lúpus eritematosos ou esclerose múltipla, fato observado com os medicamentos anti-TNFα. (...)”

Inclusão de novos estudos

Algumas contribuições referenciaram os resultados de uma metanálise publicada pela Cochrane, publicada posteriormente a data de entrega deste relatório de recomendação. No

entanto, as evidências extraídas dos ensaios clínicos randomizados relatados na recente metanálise já foram utilizadas para a construção do presente relatório.

Dessa forma, os resultados apresentados pela nova metanálise corroboram com dados semelhantes de eficácia equivalente dos inibidores de IL-17 e IL-23 para atingir PASI 90 e PASI 75, tendo o risanquizumabe como um dos medicamentos com melhor aceitação, considerando a combinação de PASI 90 e eventos adversos. A argumentação pode ser representada pela seguinte contribuição:

“(...) Em revisão recente da metanálise em rede feita pela instituição Cochrane, risanquizumabe foi significativamente mais efetivo no desfecho PASI 90 em relação a adalimumabe e ustequinumabe em avaliação no período de 8 a 24 semanas. Risanquizumabe também foi considerado um dos melhores tratamentos atuais de maneira geral, considerando-se o balanço entre eficácia (PASI90) e aceitabilidade (eventos adversos graves), com alta qualidade (certeza) de evidência. (...)”

Avaliação Econômica

Dentre as 34 contribuições recebidas sobre a análise da Avaliação Econômica, 31 foram contrárias à recomendação inicial da Conitec, 2 neutras e 1 a favor. No entanto, apenas 3 contribuições apresentaram argumentação técnico-científica e foram analisadas. Duas contribuições foram contrárias à recomendação inicial e uma favorável, com argumentos que se basearam nos seguintes fundamentos: custos com os medicamentos, adequação do modelo econômico à prática clínica e custos de incapacidade do indivíduo portador da doença.

Custo dos medicamentos

A argumentação no campo da avaliação econômica apontava a necessidade de inclusão das doses de manutenção do ustequinumabe após o primeiro ano. A sugestão foi acatada e um novo cenário foi construído com a inclusão sugerida, o que eleva os custos com ustequinumabe. Com isso, no ranqueamento de custo-efetividade dos medicamentos biológicos, os mais custo-efetivos para o SUS seriam adalimumabe e secuquinumabe. Mesmo com essa consideração, não seria alterada a conclusão sobre a custo-efetividade do risanquizumabe. Tal argumento está representado pela seguinte contribuição:

“(...) Conforme posologia, o medicamento ustequinumabe é dose dependente do peso corporal do paciente, ou seja, a dose de 90 mg pode ser usada em

pacientes com peso corpóreo maior que 100 kg. É de conhecimento de que a síndrome metabólica e seus componentes (diabetes do tipo 2, hipertensão, hiperlipidemia, obesidade e doença cardíaca coronária) foram significativamente associadas à psoríase moderada a grave e que a obesidade se correlaciona com a gravidade da psoríase e pode afetar negativamente o controle da doença. Além disso, Singh et al (2018), demonstraram através de uma revisão sistemática da literatura com 54 coortes que incluíram 19.372 pacientes, sendo que aproximadamente 23% eram obesos, que a obesidade é um fator preditor de resposta inferior aos anti-TNF, incluindo altas taxas de falha ao tratamento.

Sendo assim, para a estimativa do custo anual de tratamento com o medicamento ustequinumabe, é importante considerarmos a ponderação das doses de ustequinumabe de 45mg e 90mg. Em sua análise, a CONITEC ponderou as doses de ustequinumabe 45mg (70%) e ustequinumabe 90mg (30%) somente no cálculo do custo referente às doses de manutenção no ano 1. Para a elaboração dos cálculos dos custos relacionados ao período de dose até a resposta e nos anos seguintes de manutenção não foi considerada essa ponderação.

Refazendo a análise de custo-efetividade considerando a ponderação das doses de ustequinumabe 45mg e 90mg na elaboração dos cálculos dos custos relacionados ao período de dose até a resposta (R\$ 8.553,53), custos de manutenção no ano 1 (R\$ 14.255,89) e custos de manutenção nos anos seguintes (R\$ 15.966,59), observamos que os novos resultados da análise de custo-efetividade mostram que os medicamentos biológicos adalimumabe e secuquinumabe são atualmente os tratamentos mais custo-efetivos, disponíveis no SUS, para o tratamento da psoríase moderada a grave. (...)"

Adequação à prática clínica

Uma das contribuições apontou que o modelo econômico não considerou o tratamento de segunda linha com biológicos, como recomenda o PCDT. Entretanto, no relatório está descrito como pressuposto que a segunda linha de tratamento com biológicos não seria incluída no modelo (página 34). A adoção desse pressuposto permite melhor execução e entendimento do modelo, além de estar de acordo com outras avaliações econômicas publicadas (referências 23-25, 28). Não considerar linhas de tratamento subsequentes não invalida a análise porque o objetivo foi ranquear os medicamentos biológicos mais custo-efetivos para o SUS. Tal argumento pode ser exemplificado pela seguinte contribuição:

“(...) A mudança de terapias biológicas na falha do tratamento é comum, sendo sugerido em vários estudos que o início da terapia com um segundo biológico é benéfico. Ademais, tal premissa não condiz com o atual PCDT de psoríase, que estabelece duas etapas de tratamento com medicamentos biológicos, e com as recomendações dos principais guias de tratamento da psoríase no mundo.”

Custos da incapacidade

Algumas contribuições no campo da avaliação econômica ressaltavam a existência de custos significativos na perspectiva social, associados à incapacidade do indivíduo, gerada pela evolução da psoríase. No entanto, tais custos não foram considerados no modelo apresentado devido à adoção de uma perspectiva com base no SUS. Os argumentos utilizados nas contribuições podem ser representados pelo seguinte recorte de texto:

“(...) desemprego, depressão, alcoolismo, ideação suicida, sentimentos de vergonha que redundam em impacto econômico também para os pacientes e seus familiares. Recuperar a saúde desses pacientes é um grande passo para resgatar cidadãos e conseqüentemente reintroduzi-los no mercado de trabalho, diminuindo o ônus de licenças no INSS.”

Análise de Impacto Orçamentário

Foram enviadas 23 contribuições a respeito da avaliação da análise de impacto orçamentário apresentada no relatório de recomendação, com 22 contrárias e apenas uma a favor da recomendação inicial da Conitec. Dentre as contribuições contrárias, a grande maioria apenas sinalizou uma possível redução de consultas e procedimentos. A única contribuição a favor se baseou nos seguintes fundamentos: custos com ustequinumabe durante o período de manutenção.

Custos dos medicamentos

Conforme mencionado anteriormente, o ajuste de dose para ustequinumabe durante todos os anos de manutenção foi acatado, o que alterou os custos com esse tratamento e elevou o impacto orçamentário incremental entre o cenário atual e os cenários alternativos 1 e 2.

Tal argumento pode ser representado pela seguinte contribuição:

“ (...) Refazendo as análises de impacto orçamentário com a inclusão do custo até a resposta na composição dos custos totais no ano 1 e com a devida ponderação das doses de ustequinumabe, os resultados mostram que o novo impacto incremental do cenário atual versus o cenário alternativo 1 seria de R\$ 330.343.259,05, ao invés de R\$ 261.534.555,45 e o impacto incremental do cenário atual versus o cenário alternativo 2 seria de R\$ 213.558.980,87, ao invés de R\$ 160.513.034,74, conforme estimado pela CONITEC, ao longo de 5 anos, mostrando que o investimento necessário para a incorporação de rizanquizumabe no SUS para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave é maior ao inicialmente projetado pela CONITEC em seu relatório de recomendação.”

Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

As concordâncias e discordâncias, na verdade, apresentaram argumentos convergentes aos já explicitados nas contribuições previamente categorizadas, como exemplificado pela contribuição abaixo:

“Risanquizumabe é considerado uma nova opção terapêutica para tratamento da Psoríase, e apresenta mecanismo de ação inovador comparado ao que temos disponível no Brasil atualmente (inibidor da IL23p19). Estudos mostram que essa medicação possui maior eficácia, perfil de segurança favorável e resposta sustentada.”

Contribuições além dos aspectos citados

Os comentários no campo de contribuições além dos aspectos citados foram semelhantes aos explicitados nas contribuições previamente categorizadas e exemplificadas.

8.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 172 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, 107 não foram analisadas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).

Perfil dos participantes

TABELA 12 – CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO DA CONSULTA PÚBLICA Nº 08 DE ACORDO COM A ORIGEM.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	167
Paciente	55 (33)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	30 (18)
Profissional de saúde	52 (31)
Interessado no tema	30 (18)
Pessoa jurídica	5

TABELA 13 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 08 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.

Característica	Número absoluto (%)	% ponderado segundo realidade brasileira
Sexo		
Feminino	114	68
Masculino	53	32
Cor ou Etnia		
Amarelo	7	4
Branco	114	68
Indígena	0	0
Pardo	40	24
Preto	6	4
Faixa etária		
Menor de 18 anos	1	1
18 a 24 anos	5	3
25 a 39 anos	91	34
40 a 59 anos	60	36
60 anos ou mais	10	6
Regiões brasileiras		
Norte	5	3
Nordeste	31	18
Sul	27	16
Sudeste	102	59
Centro-oeste	7	4

Experiência profissional

Foram identificadas 34 contribuições de experiência profissional com o medicamento avaliado e com outras tecnologias, no entanto, foram analisadas somente as 8 que apresentaram argumentações positivas ou negativas, e se basearam nos seguintes fundamentos: efetividade, segurança, custo, características do processo e posologia.

Contribuições Positivas

Dentre as experiências positivas relatadas foram identificadas as seguintes categorias e suas respectivas ideias centrais estão apresentadas a seguir, de acordo com a tecnologia considerada:

Efetividade e segurança

Risanquizumabe

“Resposta rápida, sustentada e sem efeitos colaterais.”

“Melhora do quadro clínico em curto intervalo de tempo.”

Adalimumabe

“Melhora significativa, qualidade de vida.”

“Adalimumabe é bem eficaz, seguro e pode ser feita autoaplicação.”

Infliximabe

“Infliximabe pode ser usado nos casos graves e tem rápido início de ação, agindo também na doença inflamatória intestinal.”

Etanercepte

“Etanercepte tem boa segurança, pouquíssimos casos de tuberculose relatados e pode ser usado sob demanda, forma intermitente.”

Secuquinumabe

“Secuquinumabe é bem eficaz, tanto em pacientes naive como nos experimentados, tem boa eficácia na artrite psoriásica.”

“Resposta rápida e sustentada com secuquinumabe em pacientes que falharam com os tratamentos anteriores.”

Contribuições Negativas

Como experiências negativas foram identificadas as seguintes categorias e suas respectivas ideias centrais de acordo com a tecnologia considerada:

Perda de efetividade

Adalimumabe

“Pouca resposta em um grupo de pacientes.”

Eventos adversos

Risanquizumabe

“Rarissimos: irritação na área de aplicação, infecções fúngicas leves.”

Secuquinumabe

“Secuquinumabe pode provocar candidíases recorrentes nas mulheres.”

“Infecção de vias áreas superiores de repetição com o secuquinumabe.”

Custos

Risanquizumabe

“Como desvantagem só vejo o custo.”

Características do processo

Infliximabe

“Infliximabe é uma droga infusional e tem problemas para transporte e armazenamento, muito cara, e há perda de resposta frequente.”

Posologia

Etanercepte

“São aplicações semanais.”

Experiência como cuidador ou responsável

No que se refere a contribuição por experiência como cuidador ou responsável com o medicamento avaliado e com outras tecnologias, foram identificadas 15, mas apenas 4 analisadas por apresentarem argumentações positivas ou negativas, e que se basearam nos seguintes fundamentos: efetividade, segurança, qualidade de vida e posologia.

Contribuições Positivas

Como experiências positivas, foram identificadas as seguintes categorias e suas respectivas ideias centrais de acordo com a tecnologia considerada:

Efetividade

Risanquizumabe

“Desaparecimento das lesões no corpo, couro cabeludo, palma das mãos e quase totalmente na sola dos pés.”

Adalimumabe

“A efetividade do produto é excelente, pois a doença retraiu muito e ajudou a paciente em todas as formas de convívio social.”

Qualidade de vida

Risanquizumabe

“Pacientes que possuem uma vida profissional ativa e que já estão em uso de risanquizumabe relatam que não faltaram mais ao trabalho depois de iniciarem o tratamento. Relatam também que a disposição e a qualidade de vida aumentaram muito levando à liberdade de vida e à elevação da auto-estima.”

Contribuições Negativas

Como experiências negativas, foram identificadas as seguintes categorias e suas respectivas ideias centrais de acordo com a tecnologia considerada: eventos adversos e posologia.

Eventos adversos

Risanquizumabe

“Reação inflamatória no local da injeção, bradicardia.”

Posologia

Adalimumabe

“O produto é muito bom, porém aplicação a cada 14 dias ainda é muito invasiva, um produto com menos aplicações anuais seria ótimo para o paciente.”

Experiência como paciente

Foram identificadas 47 contribuições de experiência de paciente com o medicamento avaliado e com outras tecnologias, e somente 10 foram analisadas por apresentarem argumentações positivas ou negativas, e que se basearam nos seguintes fundamentos: efetividade, segurança e monitoramento do tratamento.

Contribuições Positivas

Como experiências positivas, foram identificadas as seguintes categorias e suas respectivas ideias centrais de acordo com a tecnologia considerada:

Efetividade

Risanquizumabe

“Melhorou e controlou muito a minha crise de psoríase.”

Adalimumabe

“Estabilização da doença, com pouca reincidência.”

Etanercepte

“Minhas crises estão sob controle a 5 anos, aproximadamente.”

Ustequinumabe

“Melhora significativa de quase 100%, após três meses de uso, da psoríase palmo plantar.”

Secuquinumabe

“Melhorei muito com a medicação.”

Metotrexato

“Efeito positivo a longo prazo no que se refere à redução das placas.”

Ciclosporina

“Minhas lesões sumiram e a dor praticamente zerou.”

Contribuições Negativas

Não foram identificadas contribuições negativas de pacientes para etanercepte e ustequinumabe. Como experiências negativas para as demais tecnologias mencionadas, foram identificadas as seguintes categorias e suas respectivas ideias centrais de acordo com a tecnologia considerada: monitoramento, eventos adversos e falha terapêutica.

Eventos adversos

Secuquinumabe

“Baixa imunidade para gripe e resfriados.”

Metotrexato

“Enjoo, perda de cabelo, imunidade baixa, propensão a infecções.”

Monitoramento do tratamento

Risanquizumabe

“Repetidos exames de sangue para controle.”

Perda de efetividade

Adalimumabe

“Após um tempo perde o efeito.”

Ciclosporina

“Necessidade de substituição quando a medicação parou de fazer efeito.”

Opinião sobre a recomendação preliminar da CONITEC

No que diz respeito a opinião do respondente sobre a recomendação preliminar da Conitec foram recuperadas 172 respostas ao formulário. Destas, 13 contribuições foram excluídas por estarem duplicadas ou por não estarem relacionadas a medicamentos para psoríase. Com isso, foram contribuições 148 contrárias e apenas 11 favoráveis. Entretanto, observou-se que em quatro das 11 contribuições favoráveis, as argumentações divergiam da resposta inicial favorável fornecida no formulário. Dessa forma, foram contabilizadas 152 opiniões contrárias à recomendação preliminar.

Dentre 152 respondentes contabilizados foram analisados os 122 que descreveram os motivos de sua concordância/discordância em relação à recomendação preliminar da Conitec.

As contribuições com opiniões discordantes da recomendação preliminar da Conitec podem ser exemplificadas pelo seguinte trecho:

“O índice de qualidade de vida dos pacientes com psoríase grave é muito ruim! Os imunobiológicos trouxeram um novo alento! Porém os efeitos colaterais das drogas iniciais estimularam desenvolvimento de novas drogas mais efetivas e menos tóxicas, como estudos comprovam!”

As discordâncias não apresentaram motivos diferentes dos já explicitados anteriormente, e reforçaram a importância do acesso universal e integral ao tratamento com imunobiológicos pelo SUS, o que pode ser representado pelo seguinte comentário:

“A introdução dos imunobiológicos no SUS está sendo um grande avanço no tratamento da psoríase moderada a grave. Pacientes que antes não saíam de casa devido à doença, hoje poderão ter uma vida normal. Porém, mesmo sabendo da eficácia dos imunobiológicos, também sabemos que muitas vezes alguns pacientes não se beneficiam do mesmo medicamento que outros pacientes, por isso quanto maior o número de opções de tratamento, melhor, além da resistência que o paciente vai adquirindo a alguns imunobiológicos. Outro ponto positivo é que os estudos mostram a eficácia superior do risanquizumabe e da posologia ser muito melhor.”

8.3 Avaliação global das contribuições

Foram recebidas 386 contribuições, sendo 214 contribuições técnico-científicas e 172 contribuições de experiência ou opinião de pacientes, familiares ou cuidadores de pacientes e a grande maioria discordante da recomendação preliminar da Conitec. Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública nº 08 de 2020, em que foram destacados os principais argumentos, em sua grande maioria corroboravam com os dados de efetividade da tecnologia, e com sua eficiência (custo-efetividade) ainda inferior aos tratamentos já disponíveis no SUS.

O plenário da Conitec entendeu que apesar do risanquizumabe estar associado a benefícios incrementais em termos de efetividade, para o tratamento da condição clínica em análise, não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial, com base no preço proposto pelo fabricante.

9. RECOMENDAÇÃO FINAL

O tema retornou ao plenário no dia 06 de agosto de 2020, para apreciação da proposta de redução de preço do risanquizumabe fornecida pelo laboratório fabricante, que foi consistente com a indicação do relatório preliminar da Conitec para a redução percentual sobre o valor inicialmente proposto.

A atualização do modelo econômico com o novo preço, frente as seis estratégias de tratamento, colocou o risanquizumabe em posição de dominância (efetividade maior a um custo menor) em relação às demais tecnologias avaliadas. O tratamento com risanquizumabe seria o tratamento mais efetivo dentre as comparações e o mais custo-efetivo dentre as demais em análise, com uma RCEI de R\$ 164.692,90/QALY em relação ao tratamento de referência com adalimumabe.

Os membros da Conitec presentes na 89ª reunião ordinária, no dia 06 de agosto de 2020, deliberaram por recomendar a incorporação no SUS do risanquizumabe para psoríase moderada a grave, com a recomendação de renegociação dos preços para as tecnologias já incorporadas no SUS para essa indicação. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 544/2020.

10. DECISÃO

PORTARIA SCTIE-MS Nº 40, DE 18 DE SETEMBRO DE 2020

Torna pública a decisão de incorporar o risanquizumabe para tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.169454/2019-43, 0016676913.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e, nos termos dos art. 20 e art. 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar o risanquizumabe para tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO

11. REFERÊNCIAS

1. Serrano L, Maloney V, Gordon K B. Risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Immunotherapy* 2019 11:16, 1357-1370 .
2. Michalek, I., Loring, B. and John, S. (2017), A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31: 205-212. doi:10.1111/jdv.13854
3. Romiti R, Amone M, Menter A, Miot HA. Prevalence of psoriasis in Brazil - a geographical survey. *International journal of dermatology*. 2017;56(8):e167-e8.
4. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Psoríase, 2019. Disponível em: <http://Conitec.gov.br/decisoes-sobreincorporacoes>.
5. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *The Journal of investigative dermatology*. 2013;133(2):377-85.
6. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de Psoríase e Guias de Tratamento. SBD, RJ 2018. Disponível em: http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/24326/4118143_345331.pdf
7. Feldman, S. Psoriasis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA:UpToDate Inc. Disponível em: <https://www.uptodate.com> (acesso em: 16/12/2019).
8. Menter, Alan et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 80, Issue 4, 1029 – 1072.
9. BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustekinumabe para psoríase moderada a grave. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <http://Conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Biologicos_Psoriasi.pdf>
10. Gupta AK, Daigle D, Lyons DCA. Network meta-analysis of treatments for chronic plaque psoriasis in Canada. *J Cutan Med Surg [Internet]*. 2014;18(6):371–8.
11. Smith, C. et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol*, 2017;177: 628-636.
12. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018 Aug 25;392(10148):650-661.
13. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2017;376:1551-60.
14. Dzik M, Nadziejka-Kozioł A, Owczarek W. PBI31 COST-EFFECTIVENESS COMPARISON OF RISANKIZUMAB AND USTEKINUMAB FOR THE TREATMENT OF SEVERE PSORIASIS. *Value Heal*. 2019;22:S423.
15. Suzuki C, Lopes N, Tozato C, Gilloteau I, Graham C. Cost Per Responder of Secukinumab Compared to Other Biologics in Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis in Brazil. *Value Heal*. 2018;21:S240.
16. Al Hamdan H, Al Howimel M, Al Jufan K, Al Mudaiheem H, AlAlwan A, Alshehri N, et al. Cost Per-Responder Analysis of Secukinumab Compared To Other Biologics For The Treatment of Psoriatic Arthritis In Saudi Arabia. *Value Heal*. 2018;21:S82.
17. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford: Oxford University Press; 2011.

18. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2015.
19. Rudmik L, Drummond M. Health economic evaluation: Important principles and methodology. *Laryngoscope*. 2013;123:1341–7.
20. Cohen DJ, Reynolds MR. Interpreting the Results of Cost-Effectiveness Studies. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2119–26.
21. The Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Targeted Immunomodulators for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Effectiveness and Value. Final Evidence Report: Plaque Psoriasis Condition Update. 2018. p. 308.
22. Soares PC De, Novaes HMD. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2017;33. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2017000400301&lng=pt&tlng=pt
23. Johansson E, Nuñez M, Svedbom A, Dilla T, Hartz S. Cost effectiveness of ixekizumab versus secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in Spain. *Clin Outcomes Res*. 2018;Volume 10:747–59.
24. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pharmacoeconomic Review Report: Ixekizumab (Taltz). CADTH Common Drug Review [Internet]. Ottawa; 2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533707/>
25. Riveros BS, Ziegelmann PK, Correr CJ. Cost-Effectiveness of Biologic Agents in the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: A Brazilian Public Health Service Perspective. *Value Heal Reg Issues*. 2014;5:65–72.
26. Hendrix N, Ollendorf DA, Chapman RH, Loos A, Liu S, Kumar V, et al. Cost-Effectiveness of Targeted Pharmacotherapy for Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24:1210–7.
27. Riveros BS. Agentes biológicos no tratamento da psoríase moderada a grave: uma avaliação farmacoeconômica. Dissertação (mestrado). Universidade Federal do Paraná; 2014.
28. Woolacott N, Hawkins N, Mason A, Kainth A, Khadjesari Z, Bravo Vergel Y, et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2006;10.
29. Silveira ME de B, Pelegrina Neto G, Ferreira FR. Perfil epidemiológico e qualidade de vida na psoríase. *Rev Soc Bras Clín Méd*. 2017;15:246–51.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2014. Available from: http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/Avaliacao_Economica.pdf
31. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. PORTARIA CONJUNTA No 10, DE 06 DE SETEMBRO DE 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase. Brasília: DOU; 2019.
32. Bartos S, Hill D, Feldman SR. Review of maintenance of response to psoriasis treatments. *J Dermatolog Treat*. 2016;27:293–7.
33. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;
34. Silva MFP da, Fortes MRP, Miot LDB, Marques SA. Psoriasis: correlation between severity index (PASI) and systemic treatment. *An Bras Dermatol*. 2013;88:760–3.
35. Davison NJ, Thompson AJ, Turner AJ, Longworth L, McElhone K, Griffiths CEM, et al. Generating EQ-5D-3L Utility Scores from the Dermatology Life Quality Index: A Mapping Study in Patients with Psoriasis. *Value Heal*. 2018;21:1010–8.

36. Zimmermann IR, Silva MT, Galvão TF, Pereira MG. Health-related quality of life (HRQoL) of adults in Brazil: a population-based cross-sectional study. 20th IEA World Congr Epidemiol [Internet]. Anchorage; 2014. Available from: <https://wce.confex.com/wce/2014/webprogram/Paper3349.html>
37. Sandmann FG, Mostardt S, Lhachimi SK, Gerber-Grote A. The efficiency-frontier approach for health economic evaluation versus cost-effectiveness thresholds and internal reference pricing: combining the best of both worlds? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2018;18:475–86.



12. APÊNDICE. ATUALIZAÇÃO DO MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE

Avaliação Econômica

Atualização do modelo de custo-efetividade

O modelo compartilhado na versão preliminar do relatório de recomendação indicava a necessidade de uma redução de pelo menos 55,09% do preço inicial para o risanquizumabe e de 9,08% para o ixequizumabe, para que os tratamentos alcançassem o mesmo nível de custo-efetividade proposto para o contexto do SUS. O laboratório fabricante do risanquizumabe encaminhou documento propondo um novo preço no valor de R\$ 3.395,72 por caixa de risanquizumabe contendo 2 seringas preenchidas de 75 mg, consistente com a indicação da Conitec no relatório preliminar da necessidade de redução do preço inicialmente proposto que foi de R\$ 7.561,07. Enquanto o fabricante do ixequizumabe encaminhou documento propondo um novo preço de R\$1.192,64 (80mg), o que representaria um desconto de 2,7% sobre o preço proposto de R\$ 1.225,73 (80mg) na submissão à CONITEC.

O laboratório fabricante do risanquizumabe apresentou uma revisão do modelo indicando outras fontes para os dados de efetividade em relação a resposta aos tratamentos e uma adaptação da estrutura do modelo considerando um impacto maior dos tratamentos sobre a qualidade de vida de acordo com os escores de PASI alcançado. Apesar de consistentes e pautadas por evidências, tais modificações partem igualmente de novas premissas e foram aqui classificadas como um cenário alternativo ao caso base proposto pela Conitec. Com a proposta, observou-se a necessidade de atualização do modelo e impacto orçamentário com o novo preço encaminhado. Dessa forma, são apresentados os novos resultados do modelo de custo-efetividade proposto pela Conitec considerando a revisão dos seguintes pontos:

- Nova proposta de preço de R\$ 1.192,64 por cada unidade de ixequizumabe 80mg
- Nova proposta de preço de R\$ 3.395,72 por cada caixa contendo 2 seringas preenchidas de risanquizumabe 75 mg
- Regime de dose do ustequinumabe ponderada pelo peso corpóreo em todos os anos de tratamento

Caso base

Ao considerar os custos e consequências das seis estratégias de tratamento após as atualizações citadas, observa-se que o tratamento com risanquizumabe seria o tratamento mais efetivo dentre as comparações e o



mais custo-efetivo dentre as demais em análise, com uma RCEI de R\$ 164.692,90/QALY em relação ao tratamento de referência com adalimumabe (Tabela 1).

Tabela 1. Sumário dos custos e consequências do caso base (atualização após análise da consulta pública)

Alternativa	Custos	QALY	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI ^a
Adalimumabe	R\$ 62.500,88	12,099	-	-	-
Infliximabe	R\$ 96.475,23	12,098	R\$ 96.475,23	Dominado	Dominado
Risanquizumabe	R\$ 118.002,39	12,436	R\$ 55.501,51	0,337	R\$ 164.692,90
Ixequizumabe	R\$ 124.487,03	12,435	R\$ 61.986,15	0,336	R\$ 184.482,58
Secuquinumabe	R\$ 125.020,54	12,412	R\$ 62.519,66	0,313	R\$ 199.743,32
Ustequinumabe	R\$ 123.367,70	12,366	R\$ 60.866,82	0,267	R\$ 227.965,63

Nota: ^aValores calculados em relação ao tratamento com adalimumabe

Ao se analisar o plano de custo-efetividade das opções em análise, a atualização do modelo coloca o risanquizumabe em posição de dominância (efetividade maior a um custo menor) em relação às demais interleucinas, como demonstrado na análise da fronteira de eficiência atualizada (Figura 1).

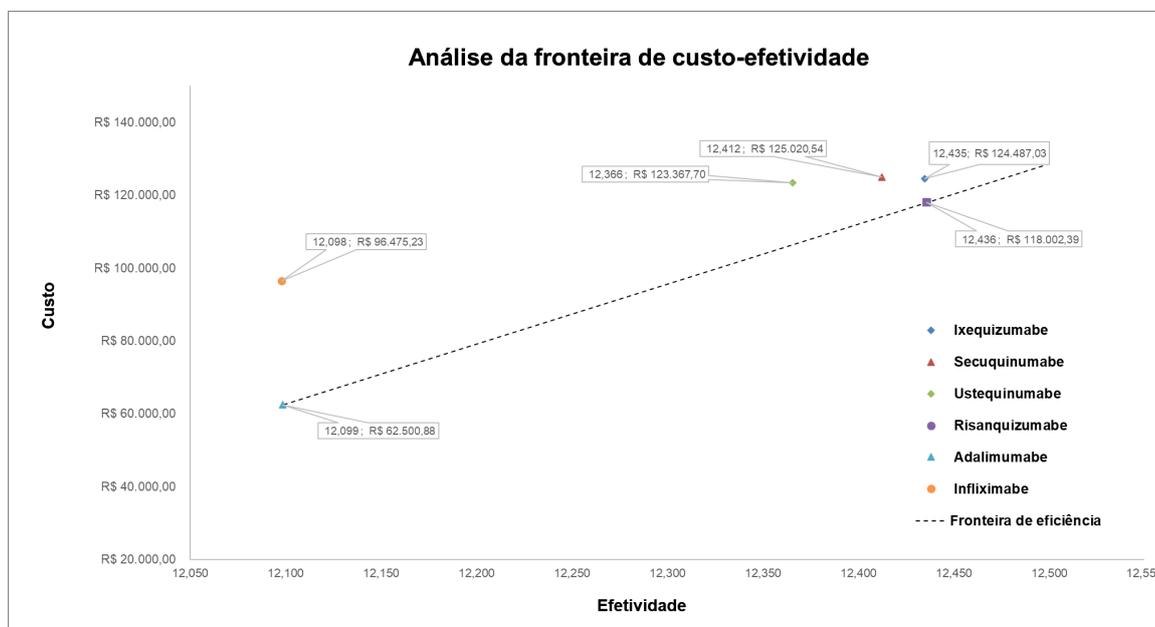


FIGURA 2. PLANO DE CUSTO-EFETIVIDADE COM TODAS AS ESTRATÉGIAS COMPARADAS NO CASO BASE E ANÁLISE DA FRONTEIRA DE EFICIÊNCIA (ATUALIZAÇÃO APÓS ANÁLISE DA CONSULTA PÚBLICA).



Análise de sensibilidade

Foram conduzidas 1.000 simulações de Monte Carlo com os novos parâmetros, observando-se um claro deslocamento da incerteza dos cenários do tratamento com risanquizumabe, que anteriormente se destacava das demais interleucinas e agora possui uma parcela inferior e sobreposta aos cenários de tratamentos com ustequinumabe, ixequizumabe e secuquinumabe no gráfico de dispersão (Figura 2).

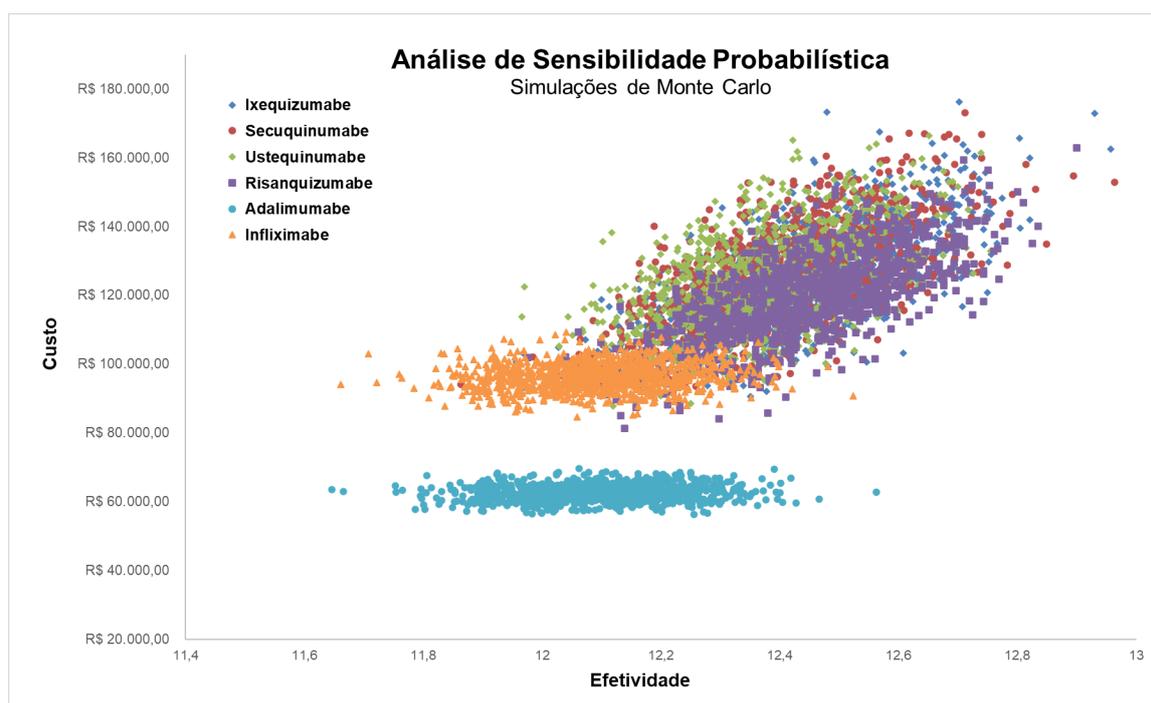


FIGURA 2. GRÁFICO DE DISPERSÃO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA DE TODOS OS TRATAMENTOS COMPARADOS (ATUALIZAÇÃO APÓS ANÁLISE DA CONSULTA PÚBLICA).

Na curva de aceitabilidade com os novos dados, observa-se que, dentre os tratamentos em análise, o adalimumabe se mantém como a escolha mais custo-efetiva até a disposição a pagar de aproximadamente R\$ 165.000,00/QALY. Após, o tratamento com risanquizumabe é agora a melhor opção ao longo dos demais limiares de disposição a pagar considerados (Figura 3).

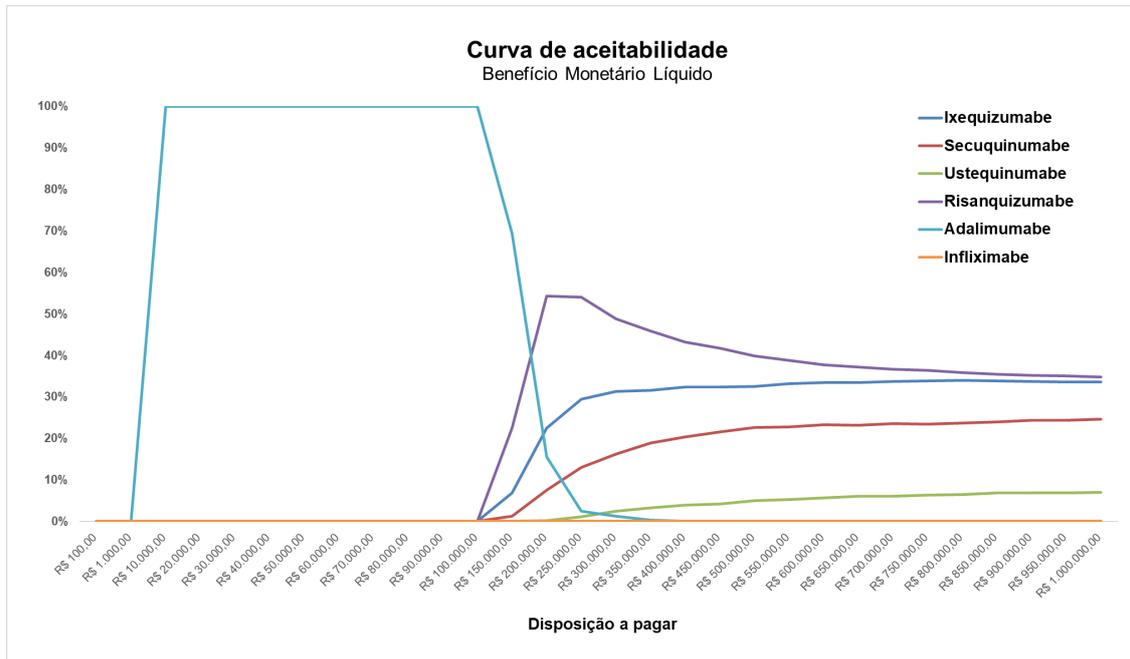


FIGURA 3. CURVA DE ACEITABILIDADE COM TODOS OS TRATAMENTOS COMPARADOS (ATUALIZAÇÃO APÓS ANÁLISE DA CONSULTA PÚBLICA).

Os resultados do modelo adaptado pelo fabricante do risanquizumabe, considerado aqui como um cenário alternativo, culminaram em conclusões semelhantes, apontando o mesmo perfil de custo-efetividade do risanquizumabe e seus comparadores.

Um nova versão do modelo completo aqui discutido com a indicação das referidas atualizações está disponível no mesmo endereço do repositório público *Data Mendeley* compartilhado na versão preliminar deste relatório (<http://dx.doi.org/10.17632/wmtfvz9hcb>).



Atualização do Impacto Orçamentário

População

Quadro 1. População elegível para tratamento da psoríase com biológico, no SUS.

Ano	2020	2021	2022	2023	2024
População	7.096	7.744	8.152	8.559	9.087

Os dados apresentados no relatório se basearam no sistema de informações do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde (CEAF/MS), que estimou os pacientes em uso de medicamentos sintéticos dispensados no ano de 2017 a partir do CID 10 de psoríase (9) e frequências de uso de cada medicamento. Para identificar o grupo que seguiria para a terapia com medicamentos biológicos, a eficácia e percentuais de falha de cada medicamento sintético foram consideradas para determinar essa população. Como o PCDT recomenda a ciclosporina como último medicamento após falhas com o metotrexato e acitretina, os pacientes que não obtiveram resposta PASI 75 com a ciclosporina foram então considerados como os candidatos ao uso de biológicos.

Cenários

O cenário de referência para o impacto orçamentário foi construído com base em uma das opções de tratamento com medicamentos biológicos da psoríase moderada a grave, recomendada no PCDT publicado em 2018. O protocolo recomenda iniciar com o adalimumabe como primeira etapa da linha de tratamento com biológicos, e lista dois outros medicamentos (ustequinumabe e secuquinumabe) como segunda etapa, que só devem ser prescritos em caso de falha ou contraindicação ao primeiro. Não há recomendação no SUS para o uso do risanquizumabe como opção de tratamento biológico, até o presente momento.

Dessa forma, optou-se por assumir alguns pressupostos para construção do cenário atual de utilização dos biológicos para o tratamento de psoríase no SUS. Considerou-se que a população selecionada como elegível para iniciar o tratamento com biológicos, já estaria há mais de 1 ano em tratamento (fase de manutenção) e assim foi possível determinar uma parcela que já havia migrado para uso do segundo biológico.

O ustequinumabe foi então escolhido como único biológico para estimar a utilização em segunda etapa no tratamento, em complemento ao adalimumabe. Nesse caso, os pacientes que migraram da etapa anterior foram computados como em seu 1º ano de tratamento, para fins de cálculo, e então seguiram com os anos de



manutenção. Não foram computadas taxas de resposta ao medicamento, apenas os valores de aquisição das doses ao longo de cada ano, conforme descrito na tabela 2.

Com base na população já apresentada no quadro 1, assumiu-se o pressuposto de que 80% dos pacientes fizeram uso de adalimumabe e 20% ustequinumabe, sem migrações por falha de tratamento, ao longo de cinco anos. A partir do 2º ano foram computados os novos pacientes como se estivessem iniciando o tratamento com adalimumabe, e somados aos demais que seguiram em manutenção.

Tabela 2. Custos do tratamento com biológicos (adalimumabe, ustequinumabe, risanquizumabe)

Tratamento	Valor unitário	Custo Tratamento até a resposta (doses)	Custo Tratamento 1º ano (doses)	Custo Manutenção (doses)	Fonte
Ustequinumabe 45 mg	R\$ 3.289,82	R\$ 9.869,46 (3)	R\$ 17.107,06 (5)	R\$ 13.159,28 (4)	ICER, 2018
Risanquizumabe 150 mg	R\$ 7.561,07	R\$ 15.122,13 (2)	R\$ 22.683,20 (3)	R\$ 30.244,26 (4)	Abbvie, 2019
Adalimumabe 40 mg	R\$ 477,34	R\$ 4.773,40 (10)	R\$ 8.592,12 (18)	R\$ 11.456,16 (24)	ICER, 2018; Ministério da Saúde, 2020

A análise do cenário referência que foi construído mostrou um impacto orçamentário de quase 500 milhões (Tabela 3), com valores anuais em torno de 100 milhões, para a opção de tratamento com base na recomendação de uso do ustequinumabe como escolha na ausência de resposta ao tratamento com adalimumabe.

Tabela 3. Cenário Referência do Impacto Orçamentário do Tratamento da Psoríase com Biológicos

Cenário Atual. Impacto Orçamentário do Tratamento da Psoríase com Biológicos - Adalimumabe como 1ª etapa e Ustequinumabe em 2ª etapa ao longo de 5 anos					
Tratamento	2020	2021	2022	2023	2024
Adalimumabe	R\$ 65.034.329,09	R\$ 70.602.022,85	R\$ 74.478.787,39	R\$ 78.209.485,90	R\$ 82.979.258,11
Ustequinumabe	R\$ 24.278.345,23	R\$ 18.675.650,18	R\$ 20.381.092,86	R\$ 21.454.890,11	R\$ 22.526.055,50
Total Ano	R\$ 89.312.674,32	R\$ 89.277.673,02	R\$ 94.859.880,26	R\$ 99.664.376,01	R\$ 105.505.313,62
Impacto Orçamentário em 5 anos	R\$ 478.619.917,22				

Um cenário alternativo foi proposto para demonstrar o impacto da incorporação do risanquizumabe como opção de escolha na ausência de resposta ao tratamento com adalimumabe (Tabela 4). A solicitação dele como substituto ao adalimumabe, que atualmente está recomendado como primeira etapa no tratamento com



biológicos após falha da terapia sistêmica não biológica (metotrexato, acitretina e ciclosporina) não foi acatada pelos pareceristas.

Sendo assim, considerou que a população com indicação para o tratamento com biológico iniciaria com adalimumabe e o risanquizumabe seria analisado em conjunto com o ustequinumabe como opção em segunda etapa, no caso de falha ou impossibilidade de uso do adalimumabe, para tratamento da psoríase. Não foram consideradas as possíveis falhas por descontinuação do tratamento ao longo dos anos.

O cenário simulou a inserção dos biológicos de segunda etapa (ustequinumabe e risanquizumabe) de forma complementar ao adalimumabe, com a migração do risanquizumabe até que ele atingisse 60% dos tratamentos, ao longo dos cinco anos. Para o primeiro ano determinou-se que os pacientes do adalimumabe (60%) já estariam em manutenção e que a migração para os outros dois biológicos (20% para cada) seriam considerados o primeiro ano. O ustequinumabe como não variou sua população ao longo dos anos foi calculado sempre como ano de manutenção.

O adalimumabe manteve o mesmo pressuposto do cenário referência, incluindo os novos pacientes como primeiro ano de tratamento e os demais como manutenção. Da mesma forma, os pacientes que migraram para a segunda etapa de tratamento foram computados como em seu 1º ano de tratamento, e em seguida como manutenção.

Com essa proposta, o risanquizumabe passou a absorver 60% da população de pacientes que migrariam do adalimumabe. Observa-se que esse cenário manteve a mesma população contabilizada para o ustequinumabe no cenário de referência. Portanto, a relação entre uma possível migração do adalimumabe para o risanquizumabe, ao invés de optar pelo ustequinumabe mostrou um impacto incremental de R\$ 18 milhões de reais (Tabela 4).

Tabela 4. Impacto Orçamentário da incorporação do Risanquizumabe para o tratamento da Psoríase.

Cenário Alternativo 1. Impacto Orçamentário da incorporação do Risanquizumabe como 2ª etapa para o tratamento da Psoríase com biológicos ao longo de 5 anos.					
Tratamento	2020	2021	2022	2023	2024
Adalimumabe	R\$ 48.775.746,82	R\$ 38.084.858,30	R\$ 38.992.186,18	R\$ 40.853.239,37	R\$ 24.147.294,05
Ustequinumabe	R\$ 24.278.345,23	R\$ 18.675.650,18	R\$ 20.381.092,86	R\$ 21.454.890,11	R\$ 22.526.055,50
Risanquizumabe	R\$ 14.457.617,47	R\$ 33.734.440,77	R\$ 42.074.329,09	R\$ 44.291.055,10	R\$ 63.940.728,46
Total Ano	R\$ 87.511.709,52	R\$ 90.494.949,25	R\$ 101.447.608,13	R\$ 106.599.184,58	R\$ 110.614.078,01
Impacto Orçamentário em 5 anos			R\$ 496.667.529,48		
Impacto Incremental Cenário Atual x Alternativo (5 anos)			R\$ 18.047.612,26		



Em um segundo cenário alternativo (Tabela 5), invertendo a distribuição entre os biológicos de segunda etapa, com o risanquizumabe absorvendo 20% da população ao longo dos anos, e inserindo agora o ustequinumabe distribuído para 60% dos pacientes, mantidos os 20% do adalimumabe, pode-se verificar que o impacto incremental em relação ao cenário referência foi estimado em R\$ 37 milhões.

Tabela 5. Impacto Orçamentário da incorporação do Ustequinumabe para o tratamento da Psoríase.

Cenário Alternativo 2. Impacto Orçamentário do Ustequinumabe como 2ª etapa para o tratamento da Psoríase com biológicos ao longo de 5 anos.

Tratamento	2020	2021	2022	2023	2024
Adalimumabe	R\$ 48.775.746,82	R\$ 38.084.858,30	R\$ 38.992.186,18	R\$ 40.853.239,37	R\$ 24.147.294,05
Ustequinumabe	R\$ 24.278.345,23	R\$ 42.953.995,40	R\$ 40.762.185,73	R\$ 42.909.780,22	R\$ 74.335.983,16
Risanquizumabe	R\$ 14.457.617,47	R\$ 19.276.823,30	R\$ 21.037.164,54	R\$ 22.145.527,55	R\$ 23.251.173,98
Total Ano	R\$ 87.511.709,52	R\$ 100.315.677,00	R\$ 100.791.536,45	R\$ 105.908.547,14	R\$ 121.734.451,20
Impacto Orçamentário em 5 anos			R\$ 516.261.921,31		
Impacto Incremental Cenário Atual x Alternativo (5 anos)			R\$ 37.642.004,09		