

Ixequizumabe para tratamento de
pacientes adultos com psoríase
moderada a grave, que tenham
apresentado falha terapêutica,
contraindicação ou intolerância ao
adalimumabe

Fevereiro/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

Ixequizumabe para tratamento de
pacientes adultos com psoríase
moderada a grave, que tenham
apresentado falha terapêutica,
contraindicação ou intolerância ao
adalimumabe



2020 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

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) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de tratamento da psoríase	13
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos	20
Figura 3. Redes de evidências dos desfechos de pasi 90 e eventos adversos graves	24
Figura 4. Análise do Risco de viés dos estudos incluídos.	24
Figura 5. Principais Resultados da Comparação indireta em relação ao desfecho pasi 90.	25
Figura 6. Ilustração do desempenho dos tratamentos nos desfechos de PASI 90 e eventos adversos graves.	27
Figura 7. Principais Resultados da Comparação indireta em relação ao desfecho pasi 90.	30
Figura 8. Meta-análise em rede da ocorrência de infecções.....	31
Figura 9. Representação do modelo de árvore de decisão acoplado ao Modelo de markov	36
Figura 10. Risco de morte geral de acordo com o tempo	37
Figura 11. Plano de custo efetividade com todas as estratégias comparadas no caso base	44
Figura 12. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística de todos os tratamentos comparados.....	46
Figura 13. Curva de aceitabilidade com de todos os tratamentos comparados	47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia	17
Quadro 2. Avaliação da confiança das evidências com base no sistema GRADE para o desfecho pasi 90 28	
Quadro 3. Avaliação da confiança das evidências com base no sistema GRADE para o desfecho eventos adversos graves	29
Quadro 4. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com psoríase moderada a grave, após falha da primeira etapa da segunda linha de tratamento	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).....	18
Tabela 2. Termos utilizados nas estratégias de busca.....	19
Tabela 3. Resumo das características das revisões incluídas na busca de evidências do demandante	21
Tabela 4. Ranqueamento dos tratamentos da psoríase de acordo com a estimativa SUCRA	31
Tabela 5. Principais Parâmetros de de custo e efetividade.....	39
Tabela 6. Custos dos tratamentos com medicamentos biológicos	42
Tabela 7. Sumário dos custos e conseqüências do caso base	43
Tabela 8. Pacientes elegíveis a biológicos no horizonte de cinco anos.....	49
Tabela 9. Divisões de mercado nos primeiros 5 anos após a incorporação	49
Tabela 10. Custos atualizados para cada tratamento.	50
Tabela 11. Evolução do impacto orçamentário ao longo dos anos	51
Tabela 12. Resultados dos cenários atualizados	52

SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	3
2.	APRESENTAÇÃO.....	5
3.	RESUMO EXECUTIVO	6
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	10
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	10
4.2	Tratamento recomendado	11
5.	A TECNOLOGIA	15
5.1	Descrição.....	15
5.2	Ficha técnica.....	15
5.3	Preço proposto para incorporação	17
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	18
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante.....	18
6.2	Avaliação crítica da demanda	22
6.3	Evidência Clínica	22
6.4	Avaliação Econômica	32
6.5	Análise de Impacto Orçamentário	48
6.6	Avaliação por outras agências de ATS	53
6.7	Monitoramento do horizonte tecnológico.....	53
6.8	Considerações gerais	54
7.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	56
8.	REFERÊNCIAS.....	57
9.	ANEXOS.....	61

1. CONTEXTO

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

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

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

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

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia 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 em Saúde (DGITS/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 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.



2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 30 de setembro de 2019, pela empresa Eli Lilly do Brasil Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do ixequizumabe no tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa de tratamento após falha da primeira etapa da segunda linha de tratamento visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

O documento original encaminhado pelo demandante pode ser consultado nos anexos deste relatório.



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ixequizumabe

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

Demandante: Eli Lilly do Brasil Ltda

Introdução: A psoríase é uma doença inflamatória sistêmica crônica com manifestações frequentemente cutâneas, ungueais e articulares, cursando normalmente de forma remittente e recorrente. Com distribuição similar entre os sexos e ocorrência mais frequente entre a terceira e quarta décadas de vida, sua prevalência no Brasil é estimada entre 1,31% a 2,5%. No Sistema Único de Saúde (SUS), os pacientes possuem garantia de acesso aos tratamentos preconizados em diretrizes terapêuticas, onde o tratamento é iniciado com fármacos por via tópica, seguidos de outras opções como a fototerapia, medicamentos por via oral e injetáveis de acordo com a gravidade. Os fármacos sistêmicos indicados em primeira linha incluem o metotrexato, acitretina e ciclosporina. Em caso de falha destes, estão disponíveis quatro medicamentos biológicos, sendo dois da classe dos anti-TNF (adalimumabe e etanercepte) e dois medicamentos anti-interleucinas, um da classe dos anti-IL12/23 (ustequinumabe) e outro da classe dos anti-IL17 (secuquinumabe).

Pergunta: O uso de ixequizumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo para a segunda etapa de tratamento biológico de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, quando comparado às terapias sistêmicas biológicas aprovadas pela Conitec nessa etapa de tratamento (ustequinumabe e secuquinumabe)?

Evidências científicas: Com uso de meta-análise em rede, uma revisão sistemática da Colaboração Cochrane teve o objetivo de comparar e hierarquizar os agentes sistêmicos convencionais e biológicos para pacientes com psoríase moderada a grave de acordo com sua eficácia e segurança. Após buscas amplas, a revisão incluiu 140 estudos avaliando 19 diferentes tratamentos com um total de 51.749 participantes randomizados e idade média de 45 anos. Todos os resultados (exceto dois estudos) foram limitados à fase de indução (de 8 a 24 semanas após a randomização). Problemas com o cegamento dos pacientes e envolvidos (performance) e dos avaliadores foram os riscos mais frequentemente identificados. Dentre outros riscos, ressalta-se que a maioria dos estudos declarou financiamento por uma empresa farmacêutica e



22 estudos não relataram a fonte de financiamento. No desfecho de PASI 90, o resultado da meta-análise em rede destaca que ambos os medicamentos anti-IL17 (ixequizumabe e secuquinumabe) foram significativamente mais efetivos que o ustequinumabe e o adalimumabe. No desfecho do PASI 75 a classe de medicamentos anti-IL17 também foi associada a uma maior probabilidade de atingi-lo em comparação às outras classes. Em relação ao desfecho de eventos adversos graves (EAG), os medicamentos infliximabe, ixequizumabe e secuquinumabe apresentaram maior risco de EAG do que o metotrexato. Associações estatisticamente significativas foram encontradas demonstrando que os anti-IL17 apresentam maior risco de eventos adversos em geral em comparação aos anti-IL23 e anti-IL12/23. O nível de certeza das evidências de efetividade do ixequizumabe foi considerado moderado (com reduções devido a inconsistências) e no desfecho de eventos adversos graves foi considerado moderado (com reduções devido à imprecisão).

Avaliação econômica: Considerando que a “análise de custo por resposta” enviada pelo demandante carece do rigor metodológico das avaliações econômicas completas, foi elaborado um novo modelo de custo-efetividade contemplando todas as opções disponíveis no SUS e em análise pela Conitec para o tratamento da psoríase moderada a grave. Seguindo a proposta do modelo bastante difundido e concebido por pesquisadores da Universidade de York, foi construído um modelo de árvore de decisão (período de indução) acoplado a um modelo de Markov (período de manutenção), buscando analisar os custos e consequências em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) com as seguintes estratégias de tratamento: ixequizumabe; secuquinumabe; ustequinumabe; risanquizumabe; adalimumabe e infliximabe. Com os resultados do modelo, a partir da análise da fronteira de eficiência, 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 apresenta um valor de efetividade limítrofe com o ixequizumabe, contudo, a um custo muito superior. Ao realizar a análise de limiar por meio da abordagem da fronteira de eficiência, observa-se que seria necessário que o preço dos medicamentos secuquinumabe, ixequizumabe e risanquizumabe tivessem uma redução de preço de pelo menos 10,74%, 9,08% e 55,09%, respectivamente, para serem considerados custo-efetivos. Na curva de aceitabilidade de acordo com o escalonamento progressivo da disposição a pagar, os tratamentos com maior probabilidade de serem custo-efetivos foram o adalimumabe, seguido do ustequinumabe e, por fim, o ixequizumabe.



Avaliação de impacto orçamentário: O demandante encaminhou uma análise de impacto orçamentário que, após análise crítica, considerou-se um modelo adequado e coerente com discussões anteriores na Conitec. Todavia, alguns de seus dados foram revisados e atualizados resultando em novos valores de impacto. Em sua versão original, o demandante apresentava uma economia de R\$ 14.322.953,00. Contudo, após as atualizações dos custos e da taxa de falha ao adalimumabe descritas, estima-se um impacto incremental (positivo) de R\$ 4.052.249,89 ao longo de cinco anos.

Experiência internacional: O ixequizumabe é recomendado na psoríase em placas pelas agências do National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Inglaterra e Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá.

Monitoramento do horizonte tecnológico: 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: apremislate, bimequizumabe, BMS-986165, brodalumabe, guselcumabe, miriquizumabe e piclidenoson.

Considerações: A partir das estimativas de efetividade comparativa disponíveis por meio de meta-análises em rede, é possível observar que o ixequizumabe e o secuquimumabe foram significativamente mais efetivos que o ustequimumabe e o adalimumabe. Em relação à segurança, observam-se associações estatisticamente significativas de que os anti-IL17 apresentam maior risco de eventos adversos em geral em comparação aos anti-IL23 e anti-IL12/23. O nível de certeza das evidências de efetividade foi considerado moderado tanto nos desfechos de efetividade e segurança para o ixequizumabe. Na curva de aceitabilidade de acordo com a disposição a pagar, os tratamentos com maior probabilidade de serem custo-efetivos foram o adalimumabe, seguido do ustequimumabe e, por fim, o ixequizumabe. Por meio de uma redução plausível de preço, é possível que o ixequizumabe apresente um perfil de custo-efetividade semelhante aos tratamentos mais eficientes disponíveis no SUS. Após as atualizações do modelo de impacto orçamentário encaminhado, estima-se um impacto incremental de R\$ 4.052.249,89 ao longo de cinco anos com a incorporação do ixequizumabe ao SUS.

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 ixequizumabe 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 ixequizumabe 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.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A psoríase é uma doença inflamatória sistêmica crônica com manifestações frequentemente cutâneas, ungueais e articulares, cursando normalmente de forma remitente e recorrente [1,2]. Com distribuição similar entre os sexos e ocorrência mais frequente entre a terceira e quarta décadas de vida, sua prevalência mundial é estimada em cerca de 1,3-2,2% [1]. No Brasil, estudos observacionais tem apresentado valores entre 1,31% a 2,5% [2].

Com uma característica autoimune, documenta-se sua fisiopatologia com a presença de linfócitos T ativados e macrófagos, assim como a presença de mediadores inflamatórios como citocinas, fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), interferona gama, endotelina-1, eicosanoides, entre outros [2,3]. Com padrão de herança poligênico, a probabilidade de desenvolver psoríase é maior em familiares de primeiro grau de pacientes com a doença, sendo maior o risco quando ambos os genitores são afetados [2].

O diagnóstico da psoríase é clínico, com o uso de biópsia apenas para confirmação de casos atípicos ou dúvida diagnóstica [2]. A psoríase crônica em placas (psoríase vulgar), forma mais comum da doença (até 90% dos casos), é caracterizada por placas eritemato-escamosas bem delineadas que variam de algumas regiões acometidas ao envolvimento generalizado [1,2,4]. Com acometimento simétrico, localizam-se preferencialmente nas superfícies extensoras dos joelhos, cotovelos, couro cabeludo e região lombossacra (a face é raramente envolvida)[1,2,5]. Outras formas da psoríase incluem em gotas (*gutatta*), pustulosa, eritrodérmica, invertida (flexora) e ungueal [1,2]. Alterações ungueais ocorrem na metade dos pacientes e são mais comuns em pessoas com artrite psoriática [1].

Uma das formas de estabelecer a gravidade da doença seria definir a área total da superfície corporal envolvida (ASC), sendo o envolvimento leve (< 3%), moderado (entre 3% e 10%) e grave (>10%) [5]. A gravidade da psoríase também pode ser avaliada clinicamente de forma subjetiva com a Avaliação Global pelo Médico (*Physician Global Assessment- PGA*), em uma escala de 0 a 6 correspondendo aos quadros de psoríase em remissão completa; quase em remissão; leve; leve a moderada; moderada; moderada a grave e grave, respectivamente [2]. Contudo, apesar de raramente adotado na prática clínica, o índice de efetividade comumente adotado nos estudos clínicos é o *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) [2,5]. Após dividir o corpo em quatro regiões (membros inferiores, membros superiores, tronco e cabeça), onde são



avaliados os três parâmetros de eritema, infiltração e descamação, o escore PASI é calculado considerando ainda a extensão em cada região e a porcentagem de superfície corporal que a região representa. Obtendo-se os valores de PASI entre 0 (sem doença) e 72 (gravidade máxima), é possível estabelecer a gravidade em leve (PASI \leq 10) e moderada a grave (PASI $>$ 10). O parâmetro de efetividade PASI 75, que representa uma melhora superior a 75% do escore, é um exemplo de parâmetro comumente adotado na avaliação de psoríase extensa, dado que a sensibilidade do PASI é menor em pacientes com acometimento de menos de 10% da superfície corporal [2].

Mesmo em pessoas com um envolvimento mínimo, a psoríase está associada a um importante impacto funcional, psicológico e social. Como promotores deste impacto, citam-se os sintomas relacionados à pele (por exemplo, prurido, sangramento, descamação e comprometimento das unhas), problemas relacionados a tratamentos, artrite psoriática e o efeito estigmatizante da doença. Indivíduos com doença grave também podem ter um risco maior doença cardiovascular, linfoma e câncer de pele não melanoma. Nesse aspecto, a doença também está associada a um risco elevado de comorbidades psiquiátricas como ansiedade, depressão e ideações suicidas, que podem inclusive piorar o curso da psoríase [1,2].

4.2 Tratamento recomendado

O objetivo do tratamento da psoríase é a obtenção de períodos prolongados de remissão da doença. No Sistema Único de Saúde (SUS), os critérios diagnósticos e terapêuticos da psoríase estão definidos pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase, o qual teve sua versão vigente revisada e publicada em setembro de 2019 [2]. De acordo com o documento, dentre outras situações, os pacientes com o quadro moderado a grave a serem incluídos no PCDT são aqueles que apresentam um escore PASI superior a 10 ou um acometimento da superfície corporal superior a 10%.

Considerando a evolução e gravidade da doença, o tratamento é iniciado com fármacos por via tópica, seguidos de outras opções como a fototerapia, medicamentos por via oral e injetáveis de acordo com a gravidade. Os medicamentos tópicos estão indicados para todos os casos de psoríase, que também podem ser utilizados como adjuvantes da terapia sistêmica, incluem o uso de ceratolíticos, emolientes, corticoides tópicos e inibidores da calcineurina. A fototerapia é um método terapêutico a ser considerado na primeira linha nos quadros de psoríase moderada e grave. Também nestes pacientes, podem ser considerados os fármacos



sistêmicos que incluem em primeira linha o metotrexato, acitretina e ciclosporina. Em caso de falha destes, os medicamentos biológicos estão indicados [2].

Dentro das opções de tratamentos biológicos disponíveis, o PCDT de psoríase recomenda quatro medicamentos biológicos, sendo dois da classe dos anti-TNF (adalimumabe e etanercepte) e dois medicamentos anti-interleucinas, um da classe dos anti-IL12/23 (ustequinumabe) e outro da classe dos anti-IL17 (secuquinumabe), o qual seletivamente se liga e neutraliza a interleucina 17A (IL-17A) [2]. Destaca-se que a via da IL-17A, principal citocina produzida pelos linfócitos T CD4+ helper 17 (Th17), tem sido bastante defendida no tratamento da psoríase cutânea por estar elevada nas lesões de psoríase e no plasma dos pacientes com psoríase. Sendo assim, seu uso apresenta taxas de resposta tanto em pacientes que falharam aos medicamentos sintéticos quanto em pacientes que falharam ao tratamento com outros medicamentos biológicos [2,3].

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):



empresa fabricante Eli Lilly do Brasil Ltda de sua incorporação na segunda etapa de tratamento biológico, ou seja, após falha, intolerância ou contraindicação ao adalimumabe, na mesma posição dos tratamentos com ustequinumabe e secuquinumabe.



5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

O ixequizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (mAb) produzido por tecnologia de DNA recombinante com atividade neutralizante de alta afinidade da interleucina 17A (IL-17A) [6]. Assim, diferentemente dos agentes inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF) e semelhante ao secuquimabe, o ixequizumabe possui ação contra a psoríase ao modular as respostas biológicas que são induzidas ou reguladas pela IL-17A [3]. A via da IL-17A tem seu potencial terapêutico no tratamento da psoríase em placas com base na hipótese de que sua ação leva a liberação de outros mediadores pró-inflamatórios que propagam a reação inflamatória e crônica da doença, onde o TNF- α teria um papel mais auxiliar na promoção da inflamação por meio do sinergismo com a IL-17A [3,7].

5.2 Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Ixequizumabe

Nome comercial: Taltz®

Apresentação: Solução injetável de dose-única contendo 80 mg de ixequizumabe em 1 mL (80 mg/mL) com caneta aplicadora

Detentor do registro: Eli Lilly do Brasil Ltda

Fabricante: Eli Lilly and Company (EUA)

Indicação aprovada na Anvisa: Indicado para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave elegíveis à terapia sistêmica ou fototerapia; em monoterapia ou em associação com o metotrexato para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos com uma resposta insuficiente ou intolerantes ao tratamento com um ou mais fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs); para o tratamento de espondiloartrite axial radiográfica/espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos, que não tenham respondido adequadamente à terapia convencional.

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



Posologia e Forma de Administração: A dose recomendada é 160 mg por injeção subcutânea (duas injeções de 80 mg) na semana 0, seguida por uma injeção de 80 mg nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12 e então, 80 mg a cada 4 semanas.

Patente: São relatadas duas patentes pendentes de aprovação: PI061972-2, solicitada em 2006 e BR112014021308-9, solicitada em 2013.

Contraindicações: Pacientes com hipersensibilidade grave conhecida ao ixequizumabe ou a qualquer um dos excipientes.

Precauções: Deve ser usado com cautela em pacientes com infecção crônica ou infecção ativa clinicamente importante, tais como os tratados para HIV, HBV e HCV. Não deve ser administrado a pacientes com tuberculose ativa (TB). Recomenda-se precaução ao prescrever TALTZ para pacientes com doença inflamatória intestinal, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, e os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados. Antes do início da terapia, considerar a conclusão de todas as imunizações adequadas à idade de acordo com as diretrizes atuais de imunização. Como medida de precaução, é preferível evitar o uso durante a gravidez. Os benefícios da amamentação sobre o desenvolvimento e a saúde do bebê devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe. A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos (< 18 anos de idade) não foram avaliadas.

Eventos adversos: As reações adversas mais frequentes (> 10%) foram reações no local da injeção e infecções do trato respiratório superior, seguidas das reações comuns (entre 1 e 10%) de trombocitopenia (Grau 1), náuseas e infecções por tinea. Como raras (<1%), são citadas as reações de hipersensibilidade grave, infecções graves, neutropenia, rinite, candidíase oral, urticária, influenza, conjuntivite, doença inflamatória intestinal e angioedema.



5.3 Preço proposto para incorporação

QUADRO 1. APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Fábrica (ICMS 18%)**	Preço praticado em compras públicas***
Seringa preenchida com 1 mL de solução injetável a 80 mg/mL de ixequizumabe + 1 caneta aplicadora	R\$ 1.225,73	R\$ 5.271,74	R\$ 4.208,96

*Preço apresentado pelo demandante, desonerado de impostos (0% de PIS/COFINS e 0% de ICMS), assumindo que o medicamento será enquadrado em lista positiva.

**2 Lista de preços de medicamentos - Preço Fábrica (PF) e Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) . Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>. Acesso em 07/01/2020.

***3Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS) , . Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>. Acesso em 20/12/2019.



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Eli Lilly do Brasil Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do ixequizumabe no tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa de tratamento após falha da primeira etapa da segunda linha de tratamento visando avaliar sua incorporação no SUS.

O documento original encaminhado pelo demandante será referenciado ao longo do texto e pode ser consultado nos anexos deste relatório.

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)

População	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa de tratamento após falha da primeira etapa da segunda linha de tratamento.
Intervenção (tecnologia)	Ixequizumabe.
Comparação	Ustequinumabe e secuquinumabe.
Desfechos (Outcomes)	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.
Tipo de estudo	Meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados

Fonte: Documento original encaminhado pelo demandante

Pergunta: O uso de ixequizumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo para a segunda etapa de tratamento biológico de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, quando comparado às terapias sistêmicas biológicas aprovadas pela Conitec nessa etapa de tratamento (ustequinumabe e secuquinumabe)?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca, foram consultadas até agosto de 2019 as bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), descritas na Tabela 2:



TABELA 2. TERMOS UTILIZADOS NAS ESTRATÉGIAS DE BUSCA

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

Fonte: Documento original encaminhado pelo demandante

Para identificar as evidências clínicas, o demandante selecionou referências de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade:

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

A partir da estratégia e critérios foram identificados 192 títulos e incluídas seis referências ao final da seleção (Figura 2).

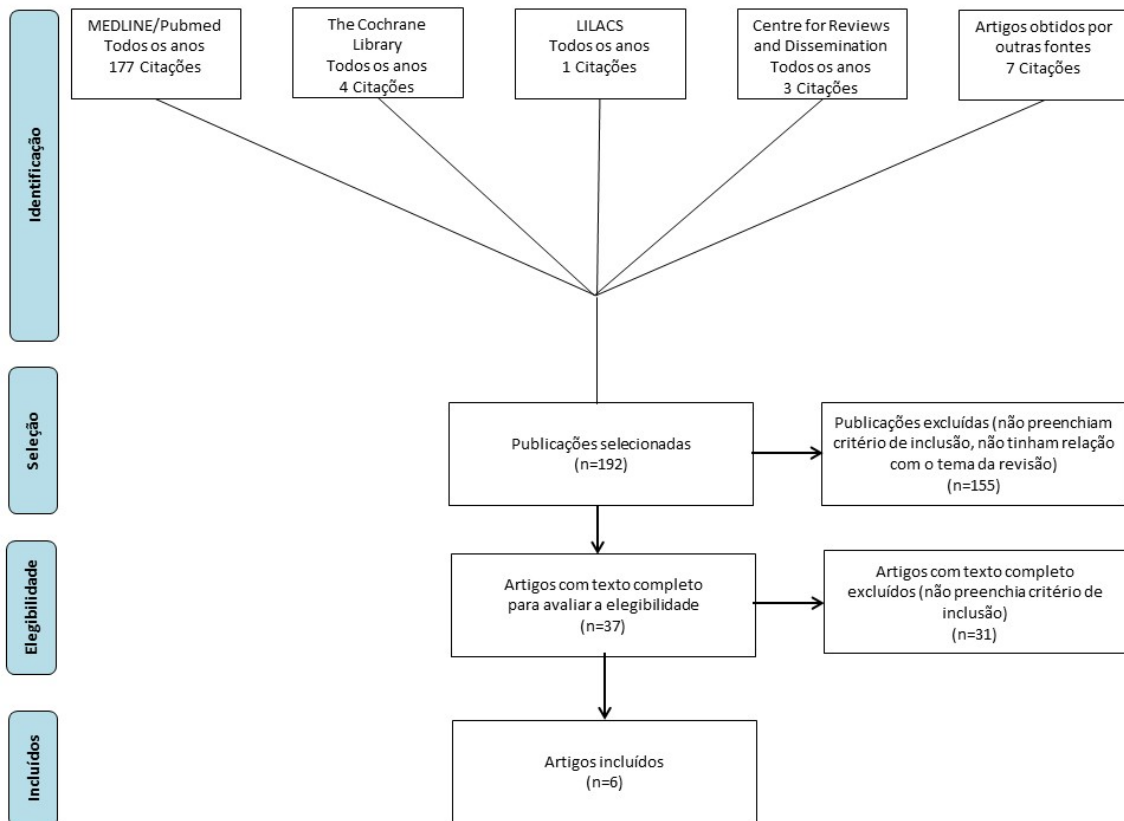


FIGURA 2. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE ESTUDOS APRESENTADO PELO DEMANDANTE

As 6 referências remetem aos relatos de 3 revisões sistemáticas e o seguimento de 1 estudo clínico (IXORA-S), também considerado em algumas das revisões citadas. O demandante conduziu uma análise crítica dos estudos incluídos de acordo com questionários recomendados para cada tipo de estudo. As fichas completas de avaliação crítica se encontram no documento original (Anexo). As principais características das revisões incluídas na busca estão descritas na Tabela 3.

TABELA 3. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DAS REVISÕES INCLUÍDAS NA BUSCA DE EVIDÊNCIAS DO DEMANDANTE

Autor, data	Sbidian <i>et al.</i>, 2017 [8]	Carvalho <i>et al.</i>, 2017 [9]	Warren <i>et al.</i>, 2018 [10]
Desenho	Revisão sistemática com metanálise em rede.	Revisão sistemática com metanálise.	Comparação indireta ajustada por pareamento.
População	Pacientes adultos (>18 anos) com psoríase em placas moderada a grave ou artrite psoriásica.	Pacientes com psoríase em placas moderada a grave.	Pacientes com psoríase em placas moderada a grave.
Intervenção e comparadores	Ixequizumabe vs. placebo, agentes sistêmicos não-biológicos e biológicos.	Ixequizumabe vs. placebo.	Ixequizumabe vs. secuquinumabe.
Desfechos	<p>Primários: proporção de pacientes com pelo menos PASI 90 e proporção de pacientes com EAS.</p> <p>Secundários: proporção de pacientes com PASI 75 na fase de indução, proporção de pacientes com PGA de 0 ou 1, qualidade de vida medida pelo DLQI, PDI ou PSI, proporção de pacientes com EAs e proporção de participantes com pelo menos uma recaída na fase de manutenção (entre a semana 52 e 104).</p>	<p>Primário: PASI 75.</p> <p>Secundários: PASI 90 e PASI 100.</p>	PASI 75, PASI 90, PASI 100 e DLQI.

Fonte: Documento original encaminhado pelo demandante.



6.2 Avaliação crítica da demanda

Após análise crítica do material encaminhado, considerando o foco na identificação de revisões sistemáticas, julga-se que foram adequados e transparentes: a pergunta de pesquisa (PICO), a estratégia de busca (incluindo filtros validados para recuperação de estudos de revisão sistemática e ensaios clínicos), as bases de dados (incluindo as principais fontes de revisão sistemática de ensaios clínicos), os critérios de elegibilidade e a seleção dos estudos.

Contudo, ao reproduzir as estratégias de busca apresentadas pelo demandante foram recuperados 22 novos títulos na base Pubmed (201 vs. 177). Dentre esses, foi identificada uma revisão sistemática com comparação indireta recente, publicada em 2019, que não havia sido considerada pelo demandante. Adicionalmente, a busca na biblioteca Cochrane recuperou uma versão mais atual da revisão incluída e descrita de Sbidian *et al.*, 2017[8]. Na versão mais recente, Sbidian *et al.*, 2020[11], são apresentados os resultados com buscas conduzidas até o ano de 2019.

Assim, considerando a disponibilidade de dados atualizados e o bom preenchimento dos critérios do instrumento AMSTAR, serão discutidos de forma mais aprofundada no tópico da evidência clínica os dados da revisão de Sbidian *et al.*, 2020[11], recuperada na biblioteca Cochrane e os resultados da revisão de Xu *et al.*, 2019 [13], não incluída no parecer original. Considerou-se que os demais artigos e resumos incluídos no parecer original discorrem sobre análises integradas, subanálises, estudos em andamento ou apresentam resultados de estudos já considerados na revisão de Sbidian *et al.*, 2020[11].

6.3 Evidência Clínica

Sbidian *et al.*, 2020 [11]

A revisão sistemática da colaboração Cochrane teve o objetivo de comparar e hierarquizar os agentes sistêmicos convencionais e biológicos para pacientes com psoríase moderada a grave de acordo com sua eficácia e segurança. Para tanto, foram consultadas até janeiro de 2019 as fontes: Registro Cochrane Especializado em Pele (do inglês, *Cochrane Skin Specialised Register*), o Registro Central da Cochrane de Ensaio Controlados (do inglês, *Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL*), MEDLINE, Embase, LILACS e os resumos da conferência de vários congressos em dermatologia. Adicionalmente, foram consultados cinco outros registros de ensaios clínicos e os relatórios da Administração de



Alimentos e Medicamentos dos EUA (do inglês, *US Food and Drug Administration – FDA*) e da Agência Europeia de Medicamentos (do inglês, *European Medicines Agency – EMA*) até junho de 2019.

A revisão considerou a inclusão de todos os ensaios clínicos de tratamentos sistêmicos em adultos (acima de 18 anos) com psoríase em placas moderada a grave ou artrite psoriática cuja pele foi diagnosticada clinicamente com psoríase moderada a grave, em qualquer estágio do tratamento, em comparação com placebo ou qualquer outro agente ativo. Como desfechos primários, a revisão considerou: a proporção de participantes que obtiveram o clareamento total ou quase total das lesões ($PASI \geq 90$) na fase de indução (de 8 a 24 semanas após a randomização) e a proporção de participantes com efeitos adversos graves (EAGs) na fase de indução.

O grupo de revisores conduziu o processo de seleção e extração de forma pareada e independente, além avaliar o risco de viés dos estudos primários com a ferramenta *Risk of Bias* (RoB) da Colaboração Cochrane e classificar o nível de certeza das evidências com o sistema GRADE. Com as evidências disponíveis, foram conduzidas meta-análises em rede usando a abordagem frequentista de meta-análise multivariada (metarregressão) proposta por White, 2012 [12]. Destaca-se ainda que esta é uma revisão sistemática “viva”, onde, sempre que encontradas novas evidências que atendam aos critérios de inclusão da revisão, estas terão seus dados extraídos e avaliados.

Resultados

A revisão incluiu 140 estudos (31 novos estudos devido à atualização) avaliando 19 diferentes tratamentos com um total de 51.749 participantes randomizados, com idade média de 45 anos, a pontuação média do PASI no início do estudo de 20 (amplitude de 9,5 a 39), na maioria homens (68%) e recrutados principalmente em hospitais. A Figura 3 apresenta as redes de evidências disponíveis na avaliação dos desfechos primários do PASI 90 e de Eventos adversos Graves (SAE).

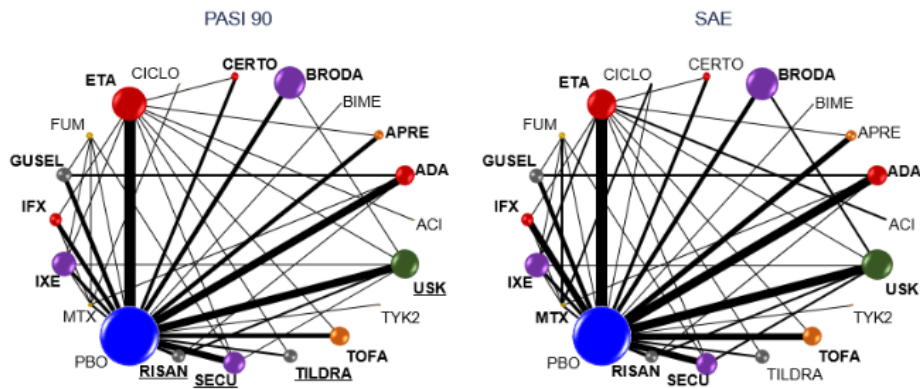


FIGURA 3. REDES DE EVIDÊNCIAS DOS DESFECHOS DE PASI 90 E EVENTOS ADVERSOS GRAVES (SAE). FONTE: SBIDIAN, 2020

Todos os resultados (exceto dois estudos) foram limitados à fase de indução (de 8 a 24 semanas após a randomização). Muitos estudos (57/140) foram julgados como alto risco de viés; 42 estavam em risco incerto e 41 em baixo risco (Figura 4). Problemas com o cegamento dos pacientes e envolvidos (performance) e dos avaliadores foram os riscos mais frequentemente identificados. Enquanto o cegamento dos pacientes e envolvidos foi adequadamente atendido em 94 estudos, outros 39 estudos apresentaram um alto risco de viés. Em relação ao cegamento da avaliação dos desfechos, houve um relato claro em 100 dos 140 estudos incluídos, enquanto 25 estudos apresentavam alto risco de viés. Dado que a avaliação dos desfechos de efetividade, apesar de pautados em escores validados, são propensos à influência de subjetividade, considerou-se que o cegamento é um critério importante na avaliação destas evidências. Dentre outros riscos, ressalta-se que a maioria dos estudos (107/140) declarou financiamento por uma empresa farmacêutica e 22 estudos não relataram a fonte de financiamento.

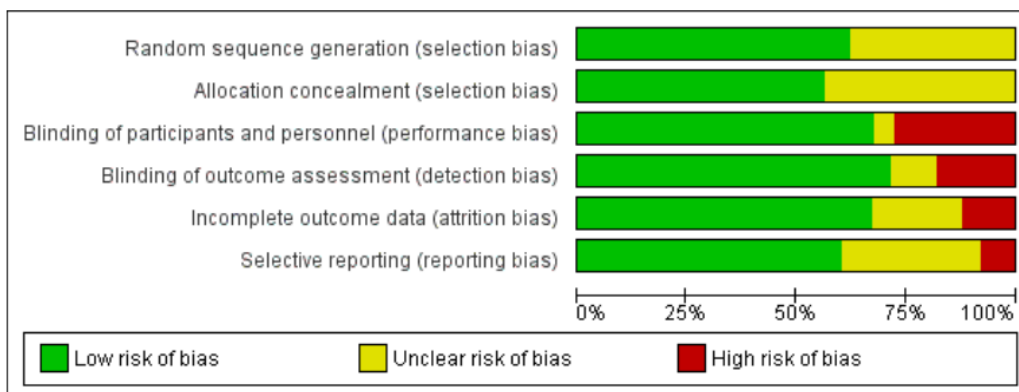


FIGURA 4. ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS. FONTE: SBIDIAN, 2020



Efetividade

Em relação ao desempenho dos medicamentos biológicos em discussão no escopo deste relatório no desfecho do PASI 90, o resultado da meta-análise em rede destaca que ambos os medicamentos anti-IL17 (ixequizumabe e secuquinumabe) foram significativamente mais efetivos que o ustequinumabe e o adalimumabe. Na Figura 5, é apresentado um extrato das principais comparações disponíveis, onde é possível observar que o ixequizumabe foi significativamente superior a todos os demais tratamentos biológicos disponíveis para psoríase no SUS. Contudo, destaca-se que em comparação com o medicamento biológico infliximabe e o medicamento risanquizumabe (recentemente registrado pela Anvisa) não foram observadas diferenças significativas. Apesar disso, contraditoriamente às estimativas de efetividade comparativa, ao realizar o ranqueamento com todos os tratamentos disponíveis (não apenas os medicamentos em discussão neste relatório) com base nas estimativas do SUCRA, sugere-se que o infliximabe seja o melhor tratamento na obtenção do PASI 90 (RRⁱ: 29,52; IC 95%: 19,94 a 43,70; SUCRA = 88,5), seguida do ixequizumabe (RR: 28,12; IC 95%: 23,17 a 34,12; SUCRA = 88,3) e risanquizumabe (RR: 27,67; IC 95%: 22,86 a 33,49; SUCRA = 87,5) [11].

Infliximabe	Legenda: Os valores das células representam o Risco Relativo e o Intervalo de Confiança de 95% de cada comparação				
1,05 (0,72 a 1,53)	Ixequizumabe				
1,07 (0,72 a 1,58)	1,02 (0,85 a 1,22)	Risanquizumabe			
1,23 (0,84 a 1,81)	1,17 (1,01 a 1,36)	1,15 (0,99 a 1,34)	Secuquinumabe		
1,66 (1,12 a 2,45)	1,58 (1,29 a 1,94)	1,55 (0,37 a 1,76)	1,35 (1,12 a 1,61)	Adalimumabe	
1,72 (1,17 a 2,52)	1,64 (1,43 a 1,88)	1,61 (1,41 a 1,85)	1,40 (1,31 a 1,49)	1,04 (0,78 a 1,40)	Ustequinumabe

FIGURA 5. PRINCIPAIS RESULTADOS DA COMPARAÇÃO INDIRETA EM RELAÇÃO AO DESFECHO PASI 90. FONTE: ADAPTADO DE SBIDIAN, 2020.

Para outros desfechos de eficácia, os resultados foram consistentes com os resultados para o PASI 90 [11]. O resultado do PASI 75 estava disponível em 107 estudos, envolvendo 44.909 participantes (95,4% da amostra da revisão), onde a classe de medicamentos anti-IL17 foi associada a uma maior probabilidade de atingir o PASI 75 em comparação às outras classes. De forma consistente, dentre todos os tratamentos disponíveis, o ranqueamento para o PASI 75

ⁱ Risco relativos da comparação contra placebo



com base no SUCRA sugeriu que o ixequizumabe seja o melhor tratamento (RRⁱ: 13,42; IC 95%: 10,93 a 16,48; SUCRA = 86,4), seguido por secuquinumabe (RR: 13,05; IC 95%: 10,57 a 16,11; SUCRA = 83,6) e risanzumabe (RR: 12,66; IC95%: 10,23 a 15,65; SUCRA = 80,5) [11].

O baixo número de estudos com dados de efetividade com seguimento de maior prazo (semana 52) disponíveis impossibilitou a condução de uma meta-análise em rede. Contudo, uma meta-análise tradicional (*pairwise*) foi realizada considerando a possibilidade de alcançar o PASI 75 em 52 semanas, onde o risanzumabe foi mais eficaz que o ustequinumabe (RR: 1,26; IC 95%: 1,12 a 1,41), o secuquinumabe também foi mais eficaz que o ustequinumabe (RR: 1,17; IC 95%: 1,10 a 1,26); o guselkumabe foi mais eficaz do que o adalimumabe (RR: 1,40; IC 95%: 1,28 a 1,54) e o ixequizumabe a cada duas semanas foi mais eficaz do que ixequizumabe a cada quatro semanas (RR: 1,14; IC 95%: 1,07 a 1,22).

Eventos adversos

O desfecho de eventos adversos graves (EAG) estava disponível em 101 estudos envolvendo 43.236 participantes (91,8% da amostra da meta-análise). Os medicamentos infliximabe, ixequizumabe e secuquinumabe apresentaram maior risco de EAG do que o metotrexato (RR: 2,55; IC 95%: 1,26 a 5,18; RR: 2,52; IC 95%: 1,03 a 6,15 e RR: 2,58; IC 95%: 1,07 a 6,20, respectivamente). Destaca-se que tais análises foram baseadas em um número baixo de eventos, podendo ter poder insuficiente para identificar outras tendências. O ranqueamento de todas as evidências disponíveis sobre EAG com base no SUCRA sugeriu que o metotrexato esteja associado ao melhor perfil de segurança (RRⁱⁱ: 0,43; IC 95%: 0,20 a 0,95; SUCRA = 87,6), seguido por bimequizumabe (RR: 0,20; IC 95%: 0,01 a 3,16; SUCRA = 84,3) e risanzumabe (RR: 0,60; IC95%: 0,37 a 0,96; SUCRA = 79,9)[11].

Na Figura 6, é apresentada a relação entre o desempenho dos tratamentos no desfecho de efetividade (PASI 90) e segurança (Eventos adversos graves), onde as melhores opções em ambos os aspectos se encontram mais próximas do canto superior direito.

ⁱ Risco relativos da comparação contra placebo

ⁱⁱ Risco relativos da comparação contra placebo

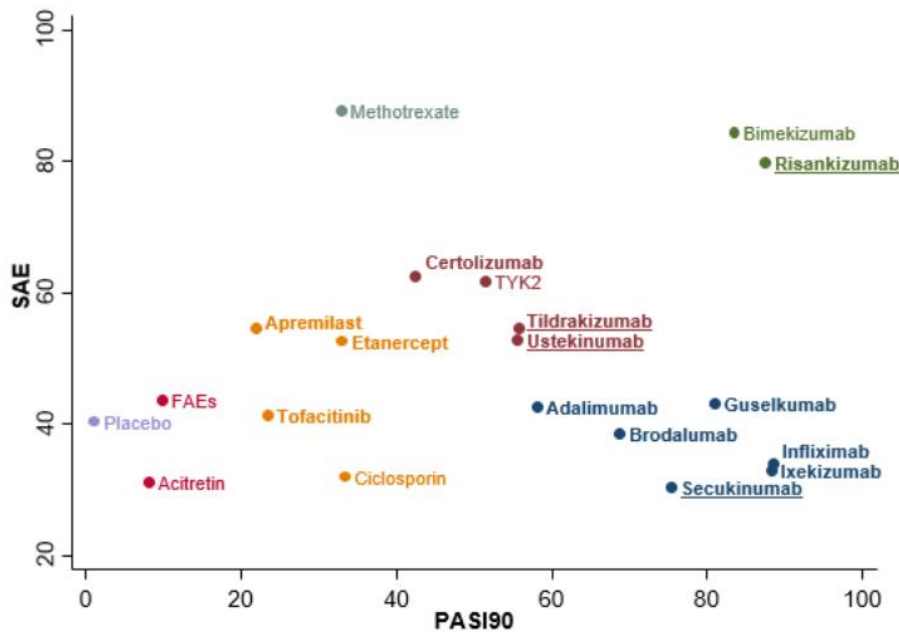


FIGURA 6. ILUSTRAÇÃO DO DESEMPENHO DOS TRATAMENTOS NOS DESFECHOS DE PASI 90 E EVENTOS ADVERSOS GRAVES. FONTE: SBIDIAN, 2020

O desfecho de eventos adversos em geral (EA) estava disponível em 93 estudos, envolvendo 41.913 participantes (89% da amostra da revisão). Associações estatisticamente significativas foram encontradas demonstrando que os anti-IL17 apresentam maior risco de EA em comparação aos anti-IL23 e anti-IL12/23. Os anti-IL23 também apresentaram menor risco de EA em comparação com anti-IL12/23, anti-TNF e demais agentes sistêmicos convencionais. Dentre os tratamentos ativos disponíveis, o ranqueamento em relação à incidência de EA com base no SUCRA sugeriu que o tildraquizumabe esteja associado ao melhor perfil de segurança (RR: 0,86; IC 95%: 0,77 a 0,96; SUCRA = 97,5), seguido pelo guselkumabe (RR: 0,99; IC 95%: 0,90 a 1,08; SUCRA = 83,1), e risankizumabe (RR: 1,00; IC 95%: 0,89 a 1,11; SUCRA = 79,6) [11].

Ao longo das análises, não foi identificada heterogeneidade importante, seja nas meta-análises diretas ou em rede. A distribuição de algumas características dos participantes (idade, sexo, peso, gravidade da psoríase) também não indicou diferenças importantes nas comparações [11].

ⁱ Risco relativos da comparação contra placebo



Qualidade das evidências

Os Quadros 2 e 3 apresentam a avaliação da confiança das evidências dos medicamentos em discussão pelo sistema GRADE para os desfechos críticos de efetividade (PASI 90) e segurança (EAG). Dado seu desempenho nos desfechos de efetividade e segurança, são também apresentados os dados dos tratamentos risanquizumabe e infliximabe.

QUADRO 2. AVALIAÇÃO DA CONFIANÇA DAS EVIDÊNCIAS COM BASE NO SISTEMA GRADE PARA O DESFECHO PASI 90

Terapia	Nº de participantes (estudos)	Risco Relativo contra placebo (IC 95%)	Ranking (SUCRA) ^a	Nível de Certeza (GRADE)	Comentário
Infliximabe	1651 (5 ECR)	29,52 (19,94 a 43,70)	1 (88,5)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	Rebaixamento em em 1 nível por inconsistência (direta vs indireta)
Ixequizumabe	3268 (4 ECR)	28,12 (23,17 a 34,12)	2 (88,3)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	Rebaixamento em em 1 nível por inconsistência (direta vs indireta)
Risanquizumabe	1476 (4 ECR)	27,67 (22,86 a 33,49)	3 (87,5)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	-
Secuquinumabe	2895 (8 ECR)	23,97 (20,03 a 28,70)	4 (75,4)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	-
Adalimumabe	3421 (9 ECR)	17,82 (14,62 a 21,72)	5 (58,1)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	Rebaixamento em em 1 nível por inconsistência (direta vs indireta)
Ustequinumabe	4231 (9 ECR)	17,17 (14,44 a 20,42)	6 (55,6)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	

Notas: IC: Intervalo de Confiança; ECR: Ensaio clínico randomizado; ^a Expresso como uma porcentagem entre 0 (quando um tratamento é certamente o pior) e 100% (quando um tratamento certamente o melhor)

Níveis de Certeza (GRADE). ALTA (⊕⊕⊕⊕): Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado – É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito; MODERADA (⊕⊕⊕⊖): Há confiança moderada no efeito estimado – Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa; BAIXA (⊕⊕⊖⊖): A confiança no efeito é limitada – Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito; MUITO BAIXA (⊕⊖⊖⊖): Há importante grau de incerteza nos achados – Qualquer estimativa de efeito é incerta.

Fonte: Elaborado a partir dos dados de SBIDIAN, 2020

O nível de certeza das evidências de efetividade foi considerado alto ou moderado (com reduções devido a inconsistências) e no desfecho de eventos adversos graves foi considerado moderado (com reduções devido à imprecisão). Adicionalmente aos critérios de avaliação do GRADE conduzida pelo grupo revisor da Colaboração Cochrane, destaca-se que a evidência pode também ser considerada em algum grau indireta para a população em discussão por não necessariamente conter estudos com pacientes que falharam ao adalimumabe. Ressalta-se que das opções ranqueadas, o infliximabe já teve sua avaliação pela Conitec negada, onde foi



recomendada a incorporação do adalimumabe, secuquinumabe e ustequinumabe ao se considerarem as relações de custo por resposta (Relatório de recomendação nº 385 de outubro de 2018).

QUADRO 3. AVALIAÇÃO DA CONFIANÇA DAS EVIDÊNCIAS COM BASE NO SISTEMA GRADE PARA O DESFECHO EVENTOS ADVERSOS GRAVES

Terapia	Nº de participantes (estudos)	Risco Relativo contra placebo (IC 95%)	Ranking (SUCRA) ^a	Nível de Certeza (GRADE)	Comentário
Risanquizumabe	1476 (4 ECR)	0,60 (0,37 a 0,96)	1 (79,9)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	Rebaixamento em em 1 nível por imprecisão (IC amplo)
Ustequinumabe	4553 (10 RCTs)	0,89 (0,63 a 1,27)	2 (52,7)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	Rebaixamento em em 1 nível por imprecisão (IC amplo incluindo 1)
Adalimumabe	3485 (10 ECR)	0,98 (0,65 a 1,49)	3 (42,6)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	Rebaixamento em em 1 nível por imprecisão (IC amplo incluindo 1)
Infliximabe	1678 (6 ECR)	1,11 (0,59 a 2,07)	4 (33,9)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	Rebaixamento em em 1 nível por imprecisão (IC amplo incluindo 1)
Ixequizumabe	3268 (4 ECR)	1,09 (0,69 a 1,73)	5 (33)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	Rebaixamento em em 1 nível por imprecisão (IC amplo incluindo 1)
Secuquinumabe	2904 (8 ECR)	1,12 (0,74 a 1,70)	6 (75,4)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	Rebaixamento em em 1 nível por imprecisão (IC amplo incluindo 1)

Notas: IC: Intervalo de Confiança; ECR: Ensaio clínico randomizado; ^a Expresso como uma porcentagem entre 0 (quando um tratamento é certamente o pior) e 100% (quando um tratamento certamente o melhor)

Níveis de Certeza (GRADE). ALTA (⊕⊕⊕⊕): Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado – É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito; MODERADA (⊕⊕⊕⊖): Há confiança moderada no efeito estimado – Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa; BAIXA (⊕⊕⊖⊖): A confiança no efeito é limitada – Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito; MUITO BAIXA (⊕⊖⊖⊖): Há importante grau de incerteza nos achados – Qualquer estimativa de efeito é incerta.

Fonte: Elaborado a partir dos dados de SBIDIAN, 2020

Xu *et al.*, 2019 [13]

Este estudo conduziu uma meta-análise em rede que teve como objetivo aprimorar as evidências em relação a eficácia e segurança dos tratamentos biológicos em pacientes com psoríase em placa moderada ou grave. Para identificar os estudos disponíveis, foram consultadas até agosto de 2018 as bases MEDLINE e Embase. Com as evidências disponíveis,



foram conduzidas meta-análises em rede usando a abordagem bayesiana com uso de simulações em Cadeia de Markov via Monte Carlo (MCMC), obtendo como estimativa de comparação entre os tratamentos os *Odds ratios* (ORs) e seus intervalos de credibilidade de 95% (ICr 95%).

Foram incluídos 54 ensaios clínicos com um total de 13.657 pacientes com psoríase (idade média de 45,1 anos). Diferentemente da revisão da colaboração Cochrane discutida anteriormente, o estudo de Xu et al, 2019[13] não deixa claro em seu relato se foram seguidos todos os critérios necessários para uma revisão sistemática adequada de acordo com o instrumento AMSTAR, tendo incertezas quanto à reprodutibilidade da busca (estratégia completa não disponibilizada) e a confiança sobre o risco de viés das evidências (uso da escala Jadad). Assim, tais resultados devem ser considerados apenas de forma complementar à revisão de melhor rigor metodológico de Sbidian *et al.*, 2020 [11].

Efetividade

O PASI 75 e PASI 90 foram considerados como os desfechos de eficácia mais confiáveis, dado que a maioria dos estudos os relataram. Com intuito comparativo aos dados discutidos anteriormente, na Figura 7, é apresentado um extrato das principais comparações disponíveis, onde é possível observar que o ixequizumabe foi também significativamente superior ao adalimumabe e ustequinumabe.

Adalimumabe				
0,17 (0,1 a 0,36)	Infliximabe			
0,24 (0,15 a 0,39)	1,51 (0,18 a 51,94)	Ixequizumabe		
0,30 (0,18 a 0,5)	1,84 (0,22 a 61,56)	1,23 (0,81 a 1,88)	Secuquinumabe	
0,73 (0,43 a 1,15)	4,39 (0,52 a 148,41)	2,94 (1,93 a 4,39)	2,39 (1,65 a 3,32)	Ustequinumabe

Legenda: Os valores das células representam o Odds ratios e o Intervalo de Credibilidade de 95% de cada comparação

FIGURA 7. PRINCIPAIS RESULTADOS DA COMPARAÇÃO INDIRETA EM RELAÇÃO AO DESFECHO PASI 90. FONTE: ADAPTADO DE XU, 2019

Segurança

Na avaliação da ocorrência de infecção, o adalimumabe (OR: 1,30; IC95%: 1,10–1,50), etanercepte (OR: 1,20; IC95% 1,00–1,40) e ixequizumabe (OR: 1,40; IC95% 1,10–1,90) apresentaram risco estatisticamente maior do que o placebo (Figura 8).



Infection

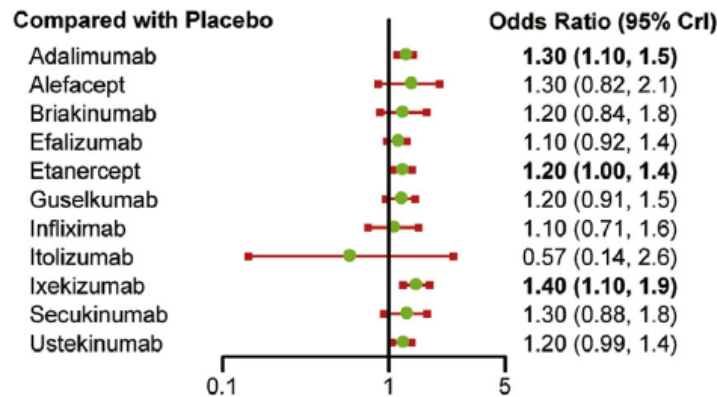


FIGURA 8. META-ANÁLISE EM REDE DA OCORRÊNCIA DE INFECÇÕES. FONTE: XU, 2019

O estudo também avaliou a incidência de cefaleia, onde o infliximabe (OR: 2,60; IC95% 1,20–6,10) e o ixekizumabe (OR: 1,60, IC95% 1,00–2,50) apresentam um risco estatisticamente maior em comparação ao placebo, assim como a descontinuação, sem diferenças entre os tratamentos ativos.

A Tabela 4 apresenta o ranqueamento com uso do SUCRA de todos os tratamentos e desfechos disponíveis na meta-análise. O brodalumabe, o briaquinumabe, o infliximabe e o ixekizumabe foram considerados os tratamento com maior probabilidade de eficácia.

TABELA 4. RANQUEAMENTO DOS TRATAMENTOS DA PSORÍASE DE ACORDO COM A ESTIMATIVA SUCRA

Target	PASI 50%	PASI 75%	PASI 90%	PASI 100%	PGA	DLQ I	Headache	Infection	Discontinuation
Adalimumab	0.498	0.344	0.324	0.327	0.278	0.415	0.668	0.352	0.569
Alefacept	0.111	0.077	-	-	0.097	-	0.55	0.315	0.534
Briakinumab	0.983	0.76	0.755	0.769	0.853	-	0.913	0.463	0.516
Brodalumab	0.726	0.828	0.947	0.932	0.96	-	0.286	-	0.664
Efalizumab	0.288	0.169	0.165	-	0.261	-	0.192	0.6	0.216
Entaercept	0.505	0.261	0.208	0.13	0.429	0.151	0.6	0.459	0.468
Guselkumab	-	0.707	0.637	0.666	0.328	0.792	0.388	0.504	0.408
Infliximab	0.895	0.962	0.809	0.405	0.669	-	0.13	0.633	-
Itoizumab	0.279	0.467	0.241	-	-	-	-	0.851	0.288
Ixekizumab	-	0.783	0.825	0.779	0.872	0.614	0.39	0.145	0.211
Placebo	0	0	0	0.002	0.001	0	0.844	0.827	0.479
Secukinumab	-	0.715	0.714	0.728	-	0.967	0.495	0.384	0.718
Tildrakizumab	-	0.464	0.43	0.313	0.593	0.364	-	-	0.556
Ustekinumab	0.713	0.463	0.445	0.449	0.659	0.696	0.543	0.466	0.874

Fonte: XU, 2019

Consistente com as evidências apresentadas pelo demandante, as evidências aqui apresentadas indicam o ixekizumabe como uma opção de tratamento com perfil de efetividade superior aos tratamentos biológicos adalimumabe e ustequinumabe disponíveis no SUS.



6.4 Avaliação Econômica

Análise crítica do modelo encaminhado

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 de 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 [21]. 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, fundamentos, ferramentas e 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) [17–19]. 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 Medline (via 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 na Conitec (ixequizumabe e risanquizumabe)[21,26]. 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 de prévia com medicamentos biológicos.

Perspectiva

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

Horizonte temporal

Considerando a característica crônica da psoríase, seus impactos na 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 efetividade.

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 [2], 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 [31], 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;
- secuquimumabe;
- ustequimumabe;
- 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[2], 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 9.

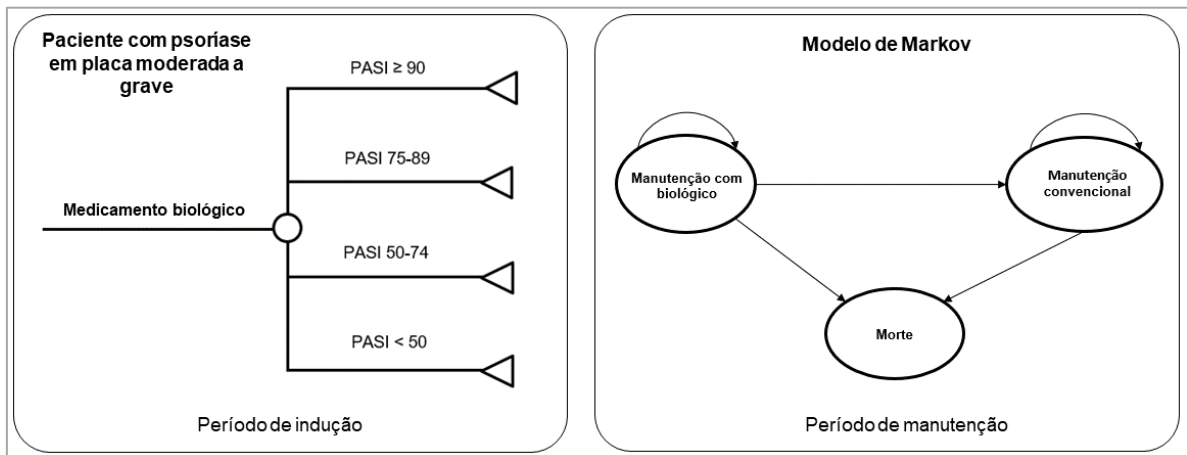


FIGURA 9. REPRESENTAÇÃO DO MODELO DE ÁRVORE DE DECISÃO ACOPLADO AO MODELO DE MARKOV

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 que irá definir a distribuição inicial dos pacientes nas coortes do tratamento de manutenção no seguinte 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 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, partir da entrada no modelo, todos os pacientes são submetidos aos



riscos de morte ilustrados na Figura 10, baseados nas estimativas mais recentes de sobrevivência do IBGE.

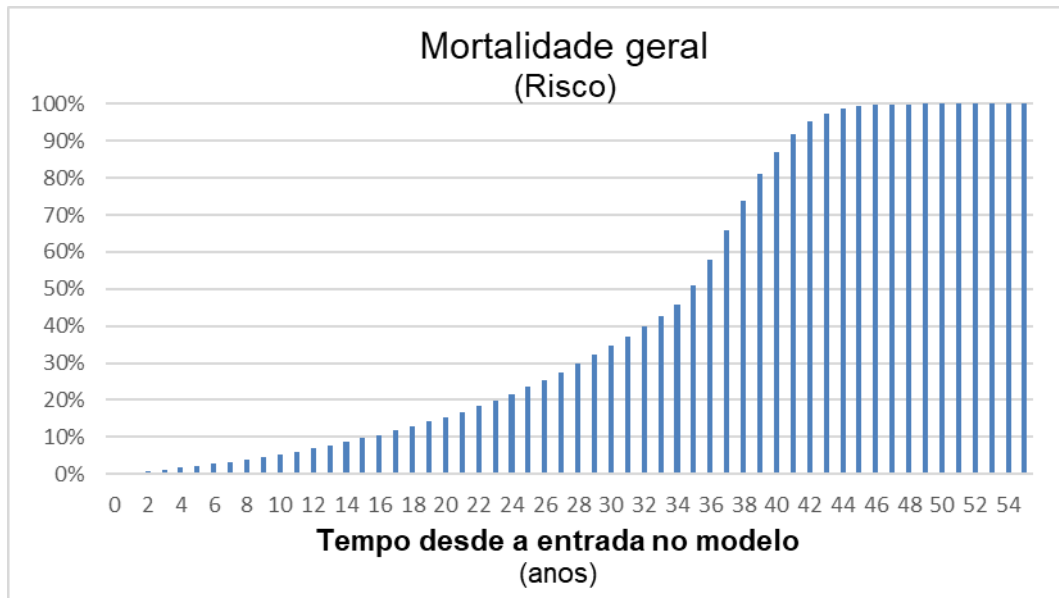


FIGURA 10. RISCO DE MORTE GERAL DE ACORDO COM O TEMPO

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 do 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) [11]. 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 5.

TABELA 5. 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
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 [29,33], em sua maioria moderada à grave e em tratamento sistêmico com metotrexato, pode-se estimar um valor médio de DLQI de 5,6 (IC95%: 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 [33]. 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 de vida EQ-5D-3L proposto por Davison, 2018 [34], tal valor representa uma redução de 10,82% (IC95%: 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[35] em 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 (IC95%: 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 (IC95%: 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[2]. 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 6.

Para a estimativa dos custos dos tratamentos com medicamentos convencionais, exames e consultas, foi considerando 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 5, foram conduzidas análises de sensibilidade probabilísticas com uso de 1.000 simulações de Monte Carlo, dispersão no 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, onde é extrapolada a fronteira do último tratamento mais eficiente não dominado disponível [36].

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](https://doi.org/10.17632/wmtfvz9hcb)).



TABELA 6. 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 7). A partir da análise da fronteira de eficiência (Figura 11), observa-se a dominância (menor eficiência em relação aos comparadores) 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 7. 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
Ixequizumabe	R\$ 127.304,45	12,435	R\$ 20.844,42	0,0691	R\$ 301.777,99
Risanquizumabe	R\$ 234.664,31	12,436	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

Ao realizar a análise de limiar por meio da abordagem da fronteira de eficiência [36], 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.

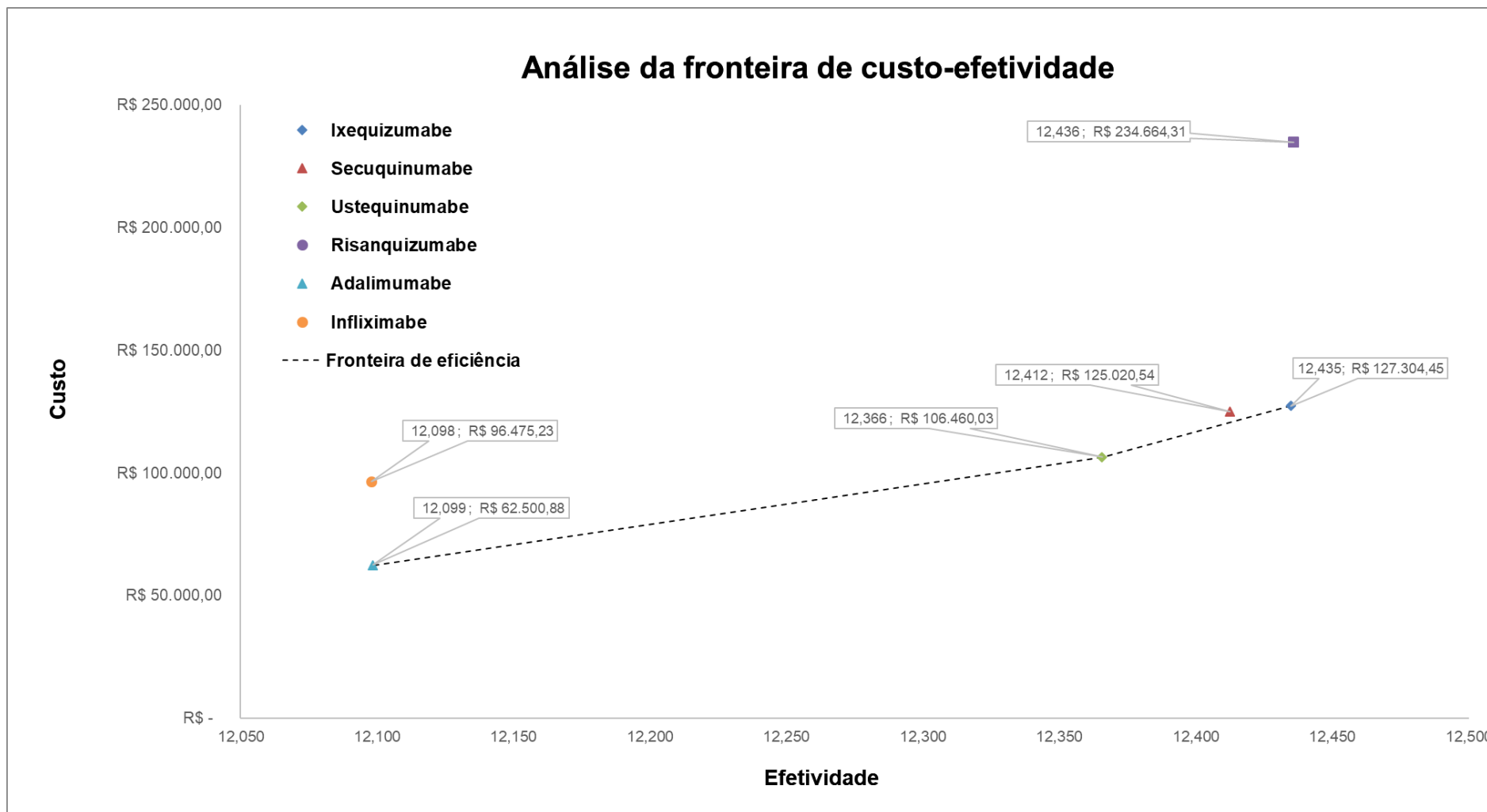


FIGURA 11. PLANO DE CUSTO EFETIVIDADE COM TODAS AS ESTRATÉGIAS COMPARADAS NO CASO BASE



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 ixequizumabe, os quais são quase totalmente sobrepostos no gráfico de dispersão (Figura 12). 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 ixequizumabe seria a escolha com maior probabilidade de ser custo-efetiva (Figura 13).

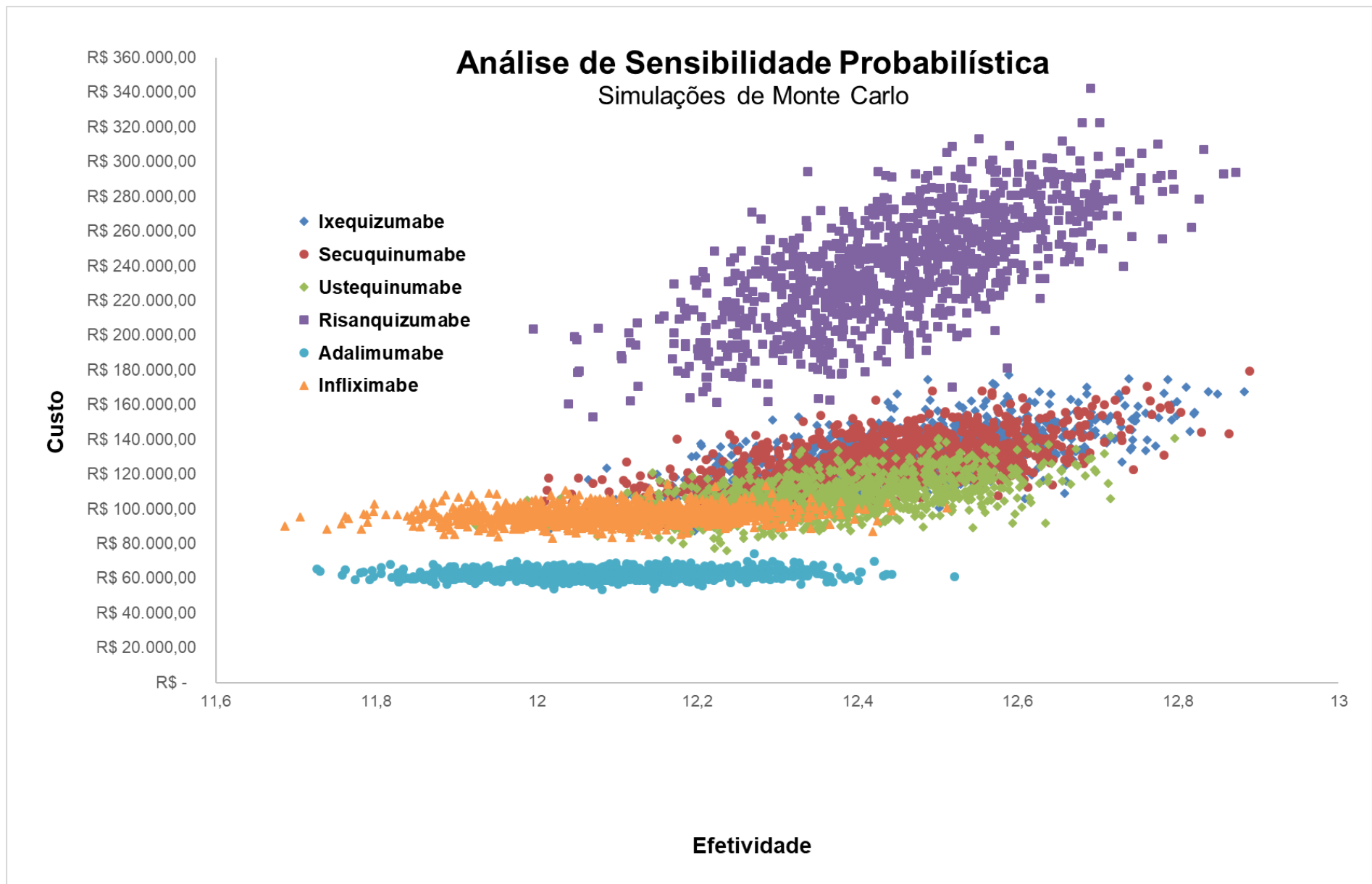


FIGURA 12. GRÁFICO DE DISPERSÃO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA DE TODOS OS TRATAMENTOS COMPARADOS.

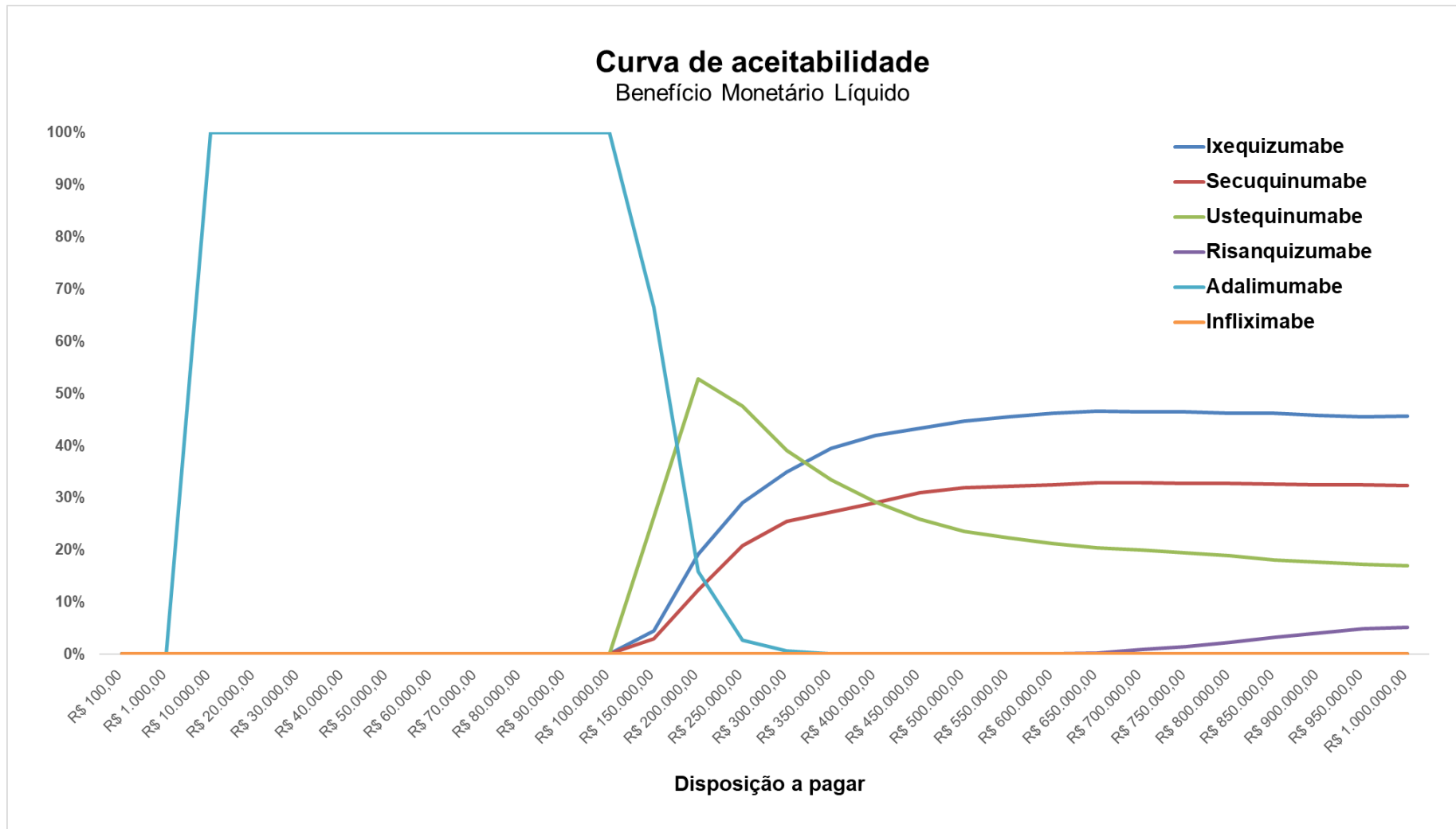


FIGURA 13. CURVA DE ACEITABILIDADE COM DE TODOS OS TRATAMENTOS COMPARADOS



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 risqanquizumabe de pelo menos 10,74%, 9,08% e 55,09%, respectivamente. Ressalta-se que o tratamento com risanquizumabe 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

O demandante encaminhou uma análise de impacto orçamentário com o objetivo de estimar o impacto da incorporação de ixequizumabe no tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave na perspectiva do SUS. Após análise do modelo apresentado, considerou-se um modelo adequado e coerente com discussões anteriores na Conitec. Todavia, os dados referentes à taxa de falha ao adalimumabe e os custos anuais de cada tratamento foram atualizados resultando em novos valores de impacto. Um resumo da análise de impacto orçamentário atualizada é então descrito a seguir. O modelo original pode ser consultado no material encaminhado pelo demandante.

População

O modelo considera a mesma população estimada pela Conitec em parecer anterior que analisou os medicamentos biológicos para psoríase (Relatório de Recomendação nº 385 de outubro de 2018). Para ampliar a análise em um horizonte de 5 anos entre 2020 e 2024, a população apresentada no relatório da Conitec foi extrapolada com uso de uma regressão linear, resultando nos dados apresentados na Tabela 8. Apesar do uso de regressão linear em projeções de séries temporais ser um ponto crítico por ferir alguns pressupostos da independência das observações (existência de autocorrelação), sendo mais apropriado o uso de modelo que considerem suas características (ex: ARIMA) [32], considerou-se aqui que a escolha do método seria uma limitação de menor impacto dada a ausência de sazonalidade da condição em estudo, o objetivo não inferencial da análise e a possível superestimação da população predita (resultado conservador).



Cenários

O cenário de referência considera as diretrizes vigentes de psoríase[36], tendo o adalimumabe como primeira linha de biológico e secuquinumabe e ustequinumabe como segunda linha.

No cenário alternativo, considerou-se que haveria uma variação da utilização de ustequinumabe, secuquinumabe e a possibilidade de uso do ixequizumabe como segunda linha de biológico (falha ao adalimumabe). Para tanto, foram assumidas as divisões de mercado com um aumento progressivo de pacientes em uso de ixequizumabe ao longo dos primeiros 5 anos após a incorporação apresentadas na Tabela 9.

TABELA 8. PACIENTES ELEGÍVEIS A BIOLÓGICOS NO HORIZONTE DE CINCO ANOS

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

Fonte: Documento original do demandante

TABELA 9. DIVISÕES DE MERCADO NOS PRIMEIROS 5 ANOS APÓS A INCORPORAÇÃO

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

Fonte: Documento original do demandante

O cálculo da população final considera que os 7.056 pacientes em tratamento de psoríase iniciam o tratamento com adalimumabe no começo de 2020. Assim, apenas os pacientes que falham ao adalimumabe iniciam o tratamento com ixequizumabe, ustequinumabe ou secuquinumabe e têm o custo destes tratamentos ao longo do ano. Os pacientes que não falham ao adalimumabe apresentam o custo de manutenção com adalimumabe durante o ano.



Ressalta-se que o demandante assume uma alta taxa de falha para o adalimumabe (57%) ao definir o indicador PASI < 90 em vez de PASI < 75 como norteador da resposta. Considerando que este dado, referenciado como “Tabela 31” do documento original, não foi identificado e que poderia subestimar o gasto incremental ao delimitar uma população maior em uso de adalimumabe no cenário de referência, esta análise foi atualizada considerando a taxa de falha de 29,1% para o adalimumabe. Tal valor é coerente com a taxa de resposta ao PASI > 75 adotada no modelo de avaliação econômica apresentado anteriormente.

A Tabela 10 apresenta os custos médios para cada tratamento (adalimumabe, ustequinumabe, secuquinumabe e ixequizumabe) atualizados de acordo com os preços e número de doses atualizados no referido modelo de avaliação econômica.

TABELA 10. CUSTOS ATUALIZADOS PARA CADA TRATAMENTO.

	Preço unitário	Doses	Custo anual (ano 1)	Doses	Custo anual (manutenção)
Adalimumabe	R\$ 477,34	28	R\$ 13.366	24	R\$ 11.456
Secuquinumabe	R\$ 634,00	34	R\$ 21.556	24	R\$ 15.216
Ustequinumabe	R\$ 3.289,82	7,2	R\$ 23.687	4	R\$ 13.159
Ixequizumabe	R\$ 1.225,73	18	R\$ 22.063	12	R\$ 14.709

Fonte: Atualizado a partir dos dados encaminhados pelo demandante

Resultados

Em sua versão original, o demandante apresentava uma economia de **R\$ 14.322.953,00**. Contudo, após as atualizações dos custos e da taxa de falha ao adalimumabe descritas anteriormente, estima-se um impacto incremental de **R\$ 4.052.249,89** ao longo de cinco anos. A evolução do impacto incremental ao longo dos cinco anos é apresentada na Tabela 11 com base na estimativa de pacientes atualizada e apresentada na Tabela 12.



TABELA 11. EVOLUÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO AO LONGO DOS ANOS

Ano	Cenário de referência	Cenário Alternativo
2020	R\$112.083.374,72	R\$111.235.336,07
2021	R\$118.066.950,68	R\$118.161.495,13
2022	R\$119.681.109,61	R\$120.689.140,26
2023	R\$123.276.146,93	R\$124.936.856,29
2024	R\$129.662.169,29	R\$131.799.173,38
TOTAL	R\$602.769.751,23	R\$606.822.001,12
Impacto		R\$4.052.249,89

Fonte: Atualizado a partir dos dados encaminhados pelo demandante

TABELA 12. RESULTADOS DOS CENÁRIOS ATUALIZADOS

Cenário atual	1a linha		2a linha					
	Adalimumabe 1o ano	Adalimumabe manutenção	Ixequizumabe 1o ano	Ixequizumabe manutenção	Ustequinumabe 1o ano	Ustequinumabe manutenção	Secuquinumabe 1o ano	Secuquinumabe manutenção
Pacientes								
2020		4400	0		1348		1348	
2021	402	2728	0	0	959	1348	959	1348
2022	655	1691	0	0	596	2307	596	2307
2023	907	1049	0	0	399	2903	399	2903
2024	1234	650	0	0	300	3302	300	3302

Cenário futuro	1a linha		2a linha					
	Adalimumabe 1o ano	Adalimumabe manutenção	Ixequizumabe 1o ano	Ixequizumabe manutenção	Ustequinumabe 1o ano	Ustequinumabe manutenção	Secuquinumabe 1o ano	Secuquinumabe manutenção
Pacientes								
2020		4400	809		809		1079	
2021	402	2728	710	809	480	809	729	1079
2022	655	1691	524	1519	238	1288	429	1807
2023	907	1049	423	2043	96	1527	279	2236
2024	1234	650	347	2465	48	1622	204	2515

Cenário atual	1a linha		2a linha					
	Adalimumabe 1o ano	Adalimumabe manutenção	Ixequizumabe 1o ano	Ixequizumabe manutenção	Ustequinumabe 1o ano	Ustequinumabe manutenção	Secuquinumabe 1o ano	Secuquinumabe manutenção
Pacientes								
2020	R\$0	R\$50.401.605	R\$0		R\$29.746.408		R\$31.935.362	
2021	R\$5.369.731	R\$31.248.995	R\$0	R\$0	R\$21.159.187	R\$19.830.939	R\$22.716.231	R\$17.741.868
2022	R\$8.750.673	R\$19.374.377	R\$0	R\$0	R\$13.144.854	R\$33.937.063	R\$14.112.146	R\$30.361.996
2023	R\$12.123.329	R\$12.012.114	R\$0	R\$0	R\$8.795.545	R\$42.700.299	R\$9.442.784	R\$38.202.077
2024	R\$16.498.665	R\$7.447.511	R\$0	R\$0	R\$6.608.803	R\$48.563.995	R\$7.095.127	R\$43.448.068

Cenário futuro	1a linha		2a linha					
	Adalimumabe 1o ano	Adalimumabe manutenção	Ixequizumabe 1o ano	Ixequizumabe manutenção	Ustequinumabe 1o ano	Ustequinumabe manutenção	Secuquinumabe 1o ano	Secuquinumabe manutenção
Pacientes								
2020	R\$0	R\$50.401.605	R\$17.437.597		R\$17.847.845		R\$25.548.289	
2021	R\$5.369.731	R\$31.248.995	R\$15.297.890	R\$12.308.892	R\$10.579.593	R\$11.898.563	R\$17.264.336	R\$14.193.494
2022	R\$8.750.673	R\$19.374.377	R\$11.301.583	R\$23.107.403	R\$5.257.942	R\$18.951.625	R\$10.160.745	R\$23.784.792
2023	R\$12.123.329	R\$12.012.114	R\$9.108.974	R\$31.084.991	R\$2.110.931	R\$22.456.920	R\$6.609.949	R\$29.429.650
2024	R\$16.498.665	R\$7.447.511	R\$7.489.998	R\$37.514.855	R\$1.057.409	R\$23.864.207	R\$4.824.686	R\$33.101.844

Fonte: Atualizado a partir dos dados encaminhados pelo demandante

6.6 Avaliação por outras agências de ATS

Em relação às recomendações por parte das agências internacionais de avaliação de tecnologia em saúde, citam-se:

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, Canadá: O ixequizumabe é recomendado para pacientes com psoríase em placas moderada a grave que apresentaram respostas inadequadas, contraindicações ou intolerância à terapia sistêmica, como metotrexato e ciclosporina [37]
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, Inglaterra: O ixequizumabe é recomendado como uma opção de tratamento para pacientes adultos com psoríase em placas se a doença for grave (PASI \geq 10 e DLQI $>$ 10), se o paciente for resistente, intolerante ou contraindicado ao tratamento sistêmico padrão (ciclosporina, metotrexato e PUVA, por exemplo), e se o fabricante fornecer o desconto acordado. [38]

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 ixequizumabe, objeto de análise dessa demanda por incorporação. Da mesma forma, não se consideraram tecnologias de administração por via tópica, medicamentos corticosteroides orais, assim como 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 4).

QUADRO 4. 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: 31/01/2020.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; IL – interleucina; 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 ixequizumabe foi depositada no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) em 5/12/2006, se concedida, valerá por dez anos após a data de concessão (PI0619792-2).

6.8 Considerações gerais

Com base nos resultados de meta-análises em rede, que chegaram a incluir 140 estudos avaliando 19 diferentes tratamentos com um total de 51.749 participantes randomizados, é possível observar que o ixequizumabe e o secuquimabe foram significativamente mais efetivos que o ustequimabe e o adalimumabe nos desfechos de efetividade relevantes do PASI. Em relação à segurança, observam-se associações estatisticamente significativas de que

os anti-IL17 apresentam maior risco de eventos adversos em geral em comparação aos anti-IL23 e anti-IL12/23. O nível de certeza das evidências de efetividade foi considerado moderado tanto nos desfechos de efetividade e segurança para o ixequizumabe.

O modelo de custo-efetividade apresenta os tratamentos com adalimumabe, seguido do ustequinumabe e, por fim, o ixequizumabe com as maiores probabilidade de serem custo-efetivos de acordo com a disposição a pagar. Para a manutenção do mesmo perfil de eficiência dos tratamentos mais eficientes disponíveis no SUS, seria necessária uma redução de preço dos medicamentos secuquinumabe, ixequizumabe e risquanquizumabe de pelo menos 10,74%, 9,08% e 55,09%, respectivamente. Ressalta-se que o tratamento com risanquizumabe possui um valor de efetividade limítrofe com o ixequizumabe, contudo, a um custo muito superior.

Em sua versão original de impacto orçamentário, o demandante apresentava uma economia de R\$ 14.322.953,00. Contudo, após as atualizações dos custos e da taxa de falha ao adalimumabe, estima-se um impacto incremental (positivo) de R\$ 4.052.249,89 ao longo de cinco anos com a incorporação do ixequizumabe ao SUS.

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 ixequizumabe 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 ixequizumabe 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. REFERÊNCIAS

1. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psoriasis: assessment and management. Clinical guideline [CG153] [Internet]. 2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153>
2. 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.
3. Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55:379–90.
4. Berman K, Zieve D, Conaway B. Medline Plus. Psoriasis [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2019. Available from: <https://medlineplus.gov/ency/article/000434.htm>
5. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1029–72.
6. Eli Lilly do Brasil Ltda. TALTZ® (ixequizumabe) - Bula do medicamento. 2019.
7. Syed YY. Ixekizumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18:147–58.
8. Sbidian E, Chaimani A, Do G, Hua C, Mazaud C, Droitcourt C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis (Review). *Cochrane*. 2017;CD011535.
9. Carvalho VE, Duquia RP, Lessa B, Renan H, Bonamigo R. Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis : A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs R D*. 2017;17:29–51.
10. Warren RB, Brnabic A, Saure D, Langley RG, See K, Wu JJ, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Efficacy in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Treated with Ixekizumab Versus Secukinumab. *Br J Dermatol*. 2018;178:1064–71.
11. 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;

12. White IR, Barrett JK, Jackson D, Higgins JPT. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: model estimation using multivariate meta-regression. *Res Synth Methods*. 2012;3:111–25.

13. Xu G, Xia M, Jiang C, Yu Y, Wang G, Yuan J, et al. Comparative efficacy and safety of thirteen biologic therapies for patients with moderate or severe psoriasis: A network meta-analysis. *J Pharmacol Sci*. 2019;139:289–303.

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 Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave. Conitec: Relatório de Recomendação nº 385. 2018.

32. Bartos S, Hill D, Feldman SR. Review of maintenance of response to psoriasis treatments. *J Dermatolog Treat*. 2016;27:293–7.
33. 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.
34. 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.
35. 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>
36. 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.
37. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Canadian Drug Expert Committee final recommendation - Common Drug Review: Ixekizumab. 2016. p. 1–7.
38. National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline. Certolizumab pegol for treating moderate to severe plaque psoriasis. *NICE Clin Guidel*. NICE; 2019;1–27.
39. Australian Government. Department of Health and Ageing. Therapeutic Goods Administration (TGA). Australian Public Assessment Report for Ixekizumab. Proprietary Product Name: Taltz. 2017. p. 83.

9. ANEXOS

Quadro 1. Distribuições dirichlet da efetividade comparativa dos tratamentos em relação á obtenção do PASI.

Treatments	<50%	50%-74%	75%-89%	≥90%
Risankizumab [‡]	3.3%	7.4%	15.8%	73.4%
Ixekizumab	3.4%	7.6%	16.1%	72.9%
Guselkumab [‡]	3.9%	8.3%	16.9%	71.0%
Brodalumab	4.4%	9.0%	17.7%	69.0%
Secukinumab	6.1%	10.9%	19.7%	63.3%
Infliximab	7.8%	12.7%	21.2%	58.4%
Adalimumab	12.6%	16.5%	23.5%	47.3%
Ustekinumab (45/90)	12.9%	16.7%	23.5%	46.9%
Certolizumab (200/400) [‡]	14.0%	17.4%	23.7%	44.7%
Tildrakizumab [‡]	18.0%	19.4%	24.1%	38.4%
Etanercept	26.6%	22.2%	23.3%	27.9%
Apremilast	40.4%	23.3%	19.6%	16.7%
Placebo	84.5%	10.1%	4.0%	1.3%

[‡]New drugs

Fonte: ICER, 2018

Tabela 1. Custos do tratamento da psoríase moderada a grave sem medicamentos biológicos no SUS durante o período de 3 meses

de							
Modalidade de Tratamento	Posologia considerada	Quantidade em mg/ciclo de Markov	% de uso da população-alvo	Preço/mg (R\$)	contribuição para o custo do componente (R\$)	Fonte	
<i>Agentes Sistêmicos</i>							
Acitretina	30 mg/dia	2.520	35%	0,20	176,40	SIGTAP	
ciclosporina	350 mg/dia	29.400	13%	0,01	38,22	SIGTAP	
Metotrexato	15 mg/sem	180	47%	0,13	11,00	SIGTAP	
<i>Agentes fototerápicos</i>							
PUVA	2,5 sessões/semana	30	14%	8,00	33,60	SIGTAP	
UVB NB	2,5 sessões/semana	30	14%	4,00	16,80	SIGTAP	
<i>Agentes tópicos</i>							
betametasona, betametasona/ácido salicílico, clobetasol, calcipotriol, desonida, hidratante.	Aplicação diária na região das lesões	12	100%	13,73	164,76	CMED	
TOTAL (c_tx_s_biol)					440,81		

Fonte: Riveros, 2014

Tabela 2. Custos de consultas médicas e não-médicas na psoríase moderada a grave sem medicamentos biológicos no SUS durante o período de 3 meses

Procedimento SIGTAP	Valor de repasse (R\$)	Quantidade de procedimento/ciclo	Valor total (R\$)
0301010072 consulta médica	10,00	2,4	24,00
0301010048 consulta não médica	6,30	1,34	8,45
TOTAL (c_consultas)			32,45

Fonte: Riveros, 2014

Quadro 1. Custos de exames laboratoriais e não laboratoriais na psoríase moderada a grave sem medicamentos biológicos no SUS durante o período de 3 meses

Exame	Quantidade/ciclo de Markov	preço unitário de reembolso (R\$)	total (R\$)
BAAR	0,01	5,63	0,06
ácido úrico	0,07	1,85	0,13
ácido láctico	0,01	3,68	0,04
albumina	0,24	8,12	1,95
alfafetoproteína	0,01	15,06	0,15
anti HBC total	0,27	18,55	5,01
anti HBC IgM	0,07	18,55	5,01
anti HBSAg	0,26	18,55	4,82
anti HCV	0,28	18,55	5,19
HBSAg	0,27	18,55	5,01
anti HAV	0,02	18,55	0,37
anti HIV	0,02	85,00	1,70
HIV I/II	0,14	10	1,40
Bb total e frações	1,81	2,01	3,62
beta HCG	0,03	7,85	0,24
Cálcio	0,1	1,85	0,19

Creatinina	2,01	1,85	3,70
CK	0,05	4,12	0,21
derivado de proteínas purificadas	0,07	4,42	0,31
FALC	1,65	2,01	3,3
fator antinuclear	0,04	17,16	0,69
fator reumatoide	0,01	2,83	0,03
ferritina	0,06	15,59	0,96
ferro sérico	0,03	3,51	0,11
fósforo inorgânico	0,02	1,85	0,04
gama GT	1,87	3,51	6,57
glicemia em jejum	0,98	1,85	1,81
curva glicêmica	0,02	3,63	0,07
hemograma	2,56	4,11	10,52
hemoglobina glicada	0,09	7,86	0,71
VHS	0,09	2,73	0,25
insulina	0,03	10,17	0,31
Potássio	0,61	1,85	1,13
Magnésio	0,04	2,01	0,08
Fósforo	0,01	1,85	0,19
Sódio	0,62	1,85	1,15
parcial de urina	0,29	3,7	1,08

TAP	0,21	2,73	0,57
TP	0,03	2,85	0,09
TTPA	0,04	5,77	0,23
KPTT	0,02	5,77	0,12
TGO/TGP	2,55	4,02	10,25
TSH	0,11	8,96	0,99
Ureia	1,30	1,85	2,41
biópsia hepática	0,05	71,15	3,56
biópsia de pele	0,02	14,10	0,28
eletrocardiograma	0,01	5,15	0,05
ecografia	0,02	5,15	0,10
radiografia	0,02	9,50	0,19
raio X	0,27	7,40	2,00
total (c_exames)		R\$ 106,50	

Fonte: Riveros, 2014