

<b>Relatório Preliminar da COSAÚDE – Brodalumabe para o tratamento de psoríase moderada a grave (UAT 122)</b>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------

No dia 24 de abril de 2024, na 28ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Brodalumabe* para o *tratamento da psoríase em placas moderada a grave, com falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas)* – UAT 122

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 9.656/1998, incluído pela Lei 14.307/2022, e o conteúdo integral da reunião está disponível em [www.gov.br/ans](http://www.gov.br/ans) e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente LEO PHARMA LTDA seguida da apresentação de contrapontos por representantes da ABRAMGE e do Relatório de Análise Crítica pela ANS.

Após as apresentações, foi realizada discussão que abordou aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia, a avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como a análise de impacto financeiro da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

**Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:**

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- ABRAMGE e SINOG destacam que não se trata de uma necessidade não atendida; existem várias alternativas de imunobiológicos já incorporados na falha do tratamento tradicional. Além disso, a tecnologia proposta apresenta muitas incertezas, tanto que as apresentações, inclusive dos pareceristas ANS, apontaram todas as condicionantes adotadas por várias agências internacionais. Quanto ao impacto orçamentário, ele é positivo, a tecnologia não é dominante e tem muitas incertezas inclusive de segurança e eficácia. Dessa forma, manifestaram posicionamento desfavorável à incorporação;
- A UNIDAS entende não ser vantajoso incorporar o medicamento, haja vista a saúde suplementar não adotar um protocolo terapêutico como o SUS, não existir superioridade comprovada do perante os outros imunobiológicos já incorporados, existir incerteza nas evidências e impacto incremental positivo um horizonte de 5 anos;
- A FenaSaúde reitera a recomendação da ABRAMGE de não incorporação da tecnologia brodalumabe para população pleiteada por não se tratar de demanda não atendida, além de apresentar importante impacto orçamentário.
- A AMB e COFEN endossam a posição da Sociedade Brasileira de Dermatologia SBD e são favoráveis à incorporação da tecnologia;

- A Unimed do Brasil se posiciona desfavoravelmente à incorporação do brodalumabe no rol de coberturas obrigatórias da ANS, de acordo com os argumentos dos pareceristas que elaboraram o RAC apresentado pela ANS; e dos argumentos apresentados pela ABRAMGE em sua apresentação;
- O CFF é favorável à incorporação do brodalumabe com a necessidade de reavaliação do paciente após 12 semanas de seguimento, além de demais restrições/recomendações das agências internacionais que também incorporaram a tecnologia. Também entende que brodalumabe pode ter utilidade em contexto em que sua incorporação produza redução de preços por competitividade com outros fabricantes de IL17As;
- ABRASTA, FENAPAES e CNS se manifestam favoráveis à incorporação;
- A CMB se posiciona desfavorável à incorporação do brodalumabe. Seguindo a linha de argumentação da Abramge, frente aos impactos gerados;
- O MTE em comum acordo com a SBD, é favorável a incorporação da tecnologia.

#### **ANEXOS:**

##### **Apresentações**

##### **Lista de presença**

# Proposta de incorporação de brodalumabe para Psoríase moderada a grave na DUT 65.5

UAT 122 – Protocolo PAR 2023.2.000169

**LEO Pharma**

15 de abril de 2024

Dermatology  
beyond the skin



**Dra. Aline Maria Fortuna Magalhães**

**Filiação:** Dermatologista associada da SBD e Diretora Médica e de Farmacovigilância LEO Pharma

**CRM:** SP94095/ **RQE:** 116690

**Contato:** [aembr@leo-pharma.com](mailto:aembr@leo-pharma.com)

INSTITUIÇÃO	PALESTRANTE	ELABORAÇÃO DE MATERIAL TÉCNICO CIENTÍFICO	APOIO CIENTIFICO PARA PARTICIPAR DE EVENTOS	FUNCIONÁRIO	ADVISORY BOARD
LEO Pharma Brasil				X	

**Gabriela Tannus Branco de Araujo**

**Filiação:** Axiabio Life Science

**Contato:** [gabriela.tannus@axia.bio.br](mailto:gabriela.tannus@axia.bio.br)

INSTITUIÇÃO	PALESTRANTE	ELABORAÇÃO DE MATERIAL TÉCNICO CIENTÍFICO	APOIO CIENTIFICO PARA PARTICIPAR DE EVENTOS	FUNCIONÁRIO	ADVISORY BOARD
LEO Pharma Brasil	X	X			

# Proposta de incorporação de brodalumabe na DUT 65.5 para o tratamento da psoríase moderada a grave

- **A psoríase é uma doença sistêmica inflamatória crônica**, não transmissível, dolorosa, desfigurante e incapacitante, para a qual não há cura e com grande impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes. Apresenta predominantemente manifestações cutâneas, ungueais e articulares, mas está associada a um risco aumentado de várias comorbidades, principalmente cardiovasculares.<sup>1-5</sup>
- A prevalência no Brasil é 1,31%<sup>6</sup>. Em torno de 20% dos pacientes apresentam a forma moderada a grave da doença<sup>7</sup>.
- **A psoríase moderada a grave é uma doença cujo tratamento já é coberto pelo sistema de saúde suplementar através da DUT 65.5<sup>8</sup>**
- Atualmente existem **9 opções de tratamento disponíveis na saúde suplementar<sup>8</sup>**:

## 65. TERAPIA IMUNOBiolÓGICA ENDOVENOSA, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEA

### 65.5. PSORÍASE

1. Cobertura obrigatória dos medicamentos Adalimumabe, Etanercepte, Guselcumabe, Infliximabe, Ixequizumabe, Secuquinumabe, Ustequinumabe, Risanquizumabe ou Certolizumabe pegol para pacientes com psoríase moderada a grave, com falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas), que atendam a pelo menos um dos seguintes critérios:

- a. Índice da Gravidade da Psoríase por Área - PASI superior a 10;
- b. Acometimento superior a 10% da superfície corporal;
- c. Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia - DLQI superior a 10;
- d. Psoríase acometendo extensamente o aparelho ungueal, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10;
- e. Psoríase palmo-plantar, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10;
- f. Psoríase acometendo outras áreas especiais, como genitália, rosto, couro cabeludo e dobras, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10.

DUT 65.5 retirado de [Ministério da Saúde \(saude.gov.br\)](http://saude.gov.br)

## Por que incorporar mais um imunobiológico?

### Drogas disponíveis no sistema de saúde suplementar

Molécula	Classe
Adalimumabe	anti-TNF
Etanercepte	anti-TNF
Infliximabe	anti-TNF
Certolizumabe-pegol	anti-TNF
Ustekinumabe	anti-IL23/12
Guselcumabe	anti-IL23
Risaquizumabe	anti-IL23
Ixequizumabe	anti-IL17
Secuquinumabe	anti-IL17

- As 9 opções disponíveis inibem citocinas (TNF e ILs)
- **Brodalumabe - mecanismo de ação diferente (IL-17RA): inibe o receptor**

### Brodalumabe:

- Mecanismo de ação único (IL-17RA) – **inibidor do receptor**
- **Altos índices de resposta PASI 100** (resolução completa das lesões) **no curto e no longo prazo**, comprovado nos **estudos clínicos e estudos de vida real**
- **Segurança similar ao dos demais imunobiológicos** já disponíveis
- **O menor custo de tratamento (PF 18%) entre as interleucinas**
- Tecnologia dominante na análise farmacoeconômica
- Traz economia em todos os cenários propostos na análise de impacto econômico

- Descrição da tecnologia em saúde brodalumabe: imunobiológico que inibe a subunidade A dos receptores da família IL-17 (IL-17RA)

### Indicação<sup>1,2</sup>

Brodalumabe é indicado para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em pacientes adultos que são elegíveis para terapia sistêmica ou fototerapia.

### Tecnologia<sup>3-5</sup>

Anticorpo monoclonal recombinante totalmente humano que se liga com alta afinidade à subunidade A dos receptores da família IL-17 (IL-17RA), bloqueando as atividades biológicas das citocinas pró-inflamatórias IL-17A, IL-17F, heterodímero IL-17A/F, IL-17C e IL-17E, resultando em rápida normalização da inflamação da pele.

### Embalagem<sup>2</sup>

- Seringa preenchida contendo 210 mg de brodalumabe em 1,5 mL de solução – uso único
- Cada cartucho contém 2 seringas preenchidas

### Posologia<sup>2</sup>

210 mg administrado por injeção subcutânea nas semanas 0, 1 e 2, seguido de 210 mg a cada 2 semanas.



### Condição regulatória<sup>6-11</sup>

- Aprovado no **Japão em 2016** (LUMICEF®)<sup>6,7</sup>
- Aprovado nos **EUA em 2017** (SILIQ®)<sup>8,9</sup>
- Aprovado na **EU em 2017** (KYNTHEUM®)<sup>2</sup>
- Aprovado no **Canadá em 2018** (SILIQ®)<sup>8,10</sup>
- Aprovado em **Taiwan em 2018** (LUMICEF®)<sup>7,11\*</sup>
- Aprovado no **Brasil em 2022** (KYNTHEUM®)

\*Em Taiwan, o Lumicef® é aprovado para uso em pacientes com psoríase em placas e psoríase pustulosa (generalizada). IgG: Imunoglobulina G; IL: Interleucina; IL-17R: Receptor de interleucina-17. 1. Lebwohl M, et al. N Engl J Med 2015; 373:1318-28. 2. Kyntheum SmPC. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_en.pdf). Acessado em: 01/08/2023. 3. Coimbra S, et al. Core Evidence. 2014; 9:89-97. 4. Papp K, et al. J Invest Dermatol 2012; 132:2466-9. 5. Russel CB, et al. J Immunol 2014; 192:3828-36. 6. Kyowa Kirin Co., Ltd. 2016. LUMICEF® approved in Japan. Disponível em: [www.kyowa-kirin.com/News\\_releases/2016/pdf/e20160704\\_01.pdf](http://www.kyowa-kirin.com/News_releases/2016/pdf/e20160704_01.pdf). Acessado em: 01/2021. 7. Lumicef SmPC. October 2019, English translation. 8. FDA News Release 2017. FDA approves new psoriasis drug. Disponível em: [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm541981.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm541981.htm). Acessado em: 01/2021. 9. Siliq US PL. Disponível em: [www.bausshhealth.com/Portals/25/pdf/PI/Siliq-pi.pdf](http://www.bausshhealth.com/Portals/25/pdf/PI/Siliq-pi.pdf). Acessado em: 01/2021. 10. Health Canada Product Information 2018. Disponível em: [www.health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=en&code=96302](http://www.health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=en&code=96302). Acessado em: 01/2021. 11. Taiwan Food and Drug Administration report 2018. Disponível em: [www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?mid=189&id=28907&t=s](http://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?mid=189&id=28907&t=s). Acessado em: 01/2021. 12. Leo Pharma Annual Report 2019.



- Brodalumabe possui mecanismo de ação único por se ligar à IL-17RA e inibir a sinalização de múltiplas citocinas pró-inflamatórias<sup>1</sup>



**Brodalumabe** é um anticorpo monoclonal IgG2 humano que se liga seletivamente à subunidade A dos receptores da família IL-17 (IL-17RA) com alta afinidade (Kd = 239 pM)<sup>2</sup>



Como resultado, **brodalumabe** bloqueia a sinalização da IL-17A, 17F, heterodímero IL-17A/F, IL-17C e IL-17E (IL-25)<sup>1-3</sup>



Ao bloquear esses múltiplos membros da família de citocinas IL-17, **brodalumabe** inibe os efeitos intracelulares da ativação dos queratinócitos e interrompe o ciclo de *feedback* inflamatório propagado pelos queratinócitos ativados<sup>1,3,4</sup>

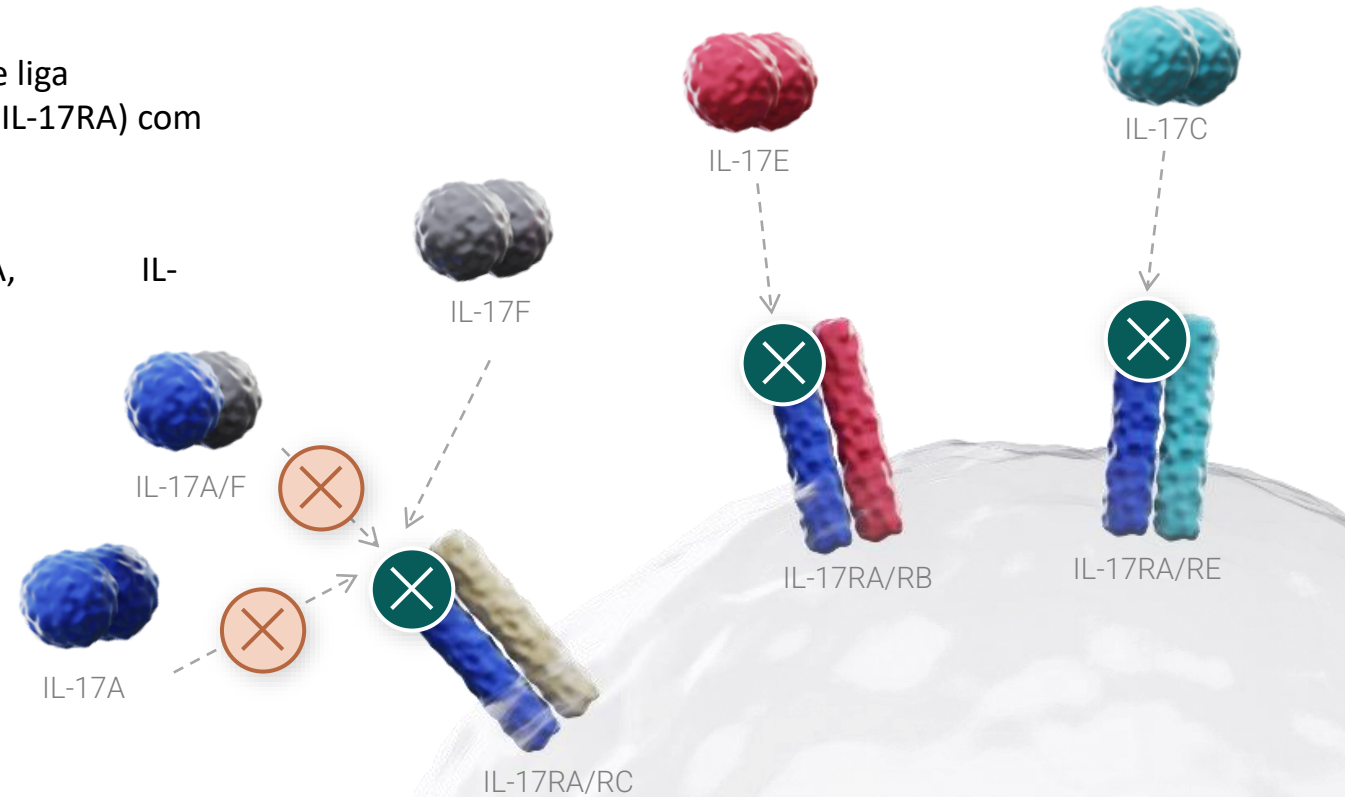


**brodalumabe (anti IL-17RA)**



**secuquinumabe e ixequizumabe (anti IL-17A)**

IL: interleucina; IgG: imunoglobulina G; IL-17R: receptor de interleucina 17;





## Resultados em pacientes brasileiros – Casos cedidos pelos médicos prescritores

PACIENTE FALHADO PREVIAMENTE A 2 BIOLÓGICOS INCLUINDO ANTI IL-17A

**ANTES**

**DEPOIS**

**PASI 100  
16 SEMANAS**



Imagens de paciente cedidas pelo Dr. Luis Machado

PACIENTE NAIVE

**ANTES**

**DEPOIS**

**PASI 90  
12 SEMANAS**



Imagens de paciente cedidas pelo Dr. Dimitri Luz

- O programa incluiu três estudos de fase III grandes, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos conduzidos em >4.300 pacientes com psoríase em placas moderada a grave<sup>1,2</sup>

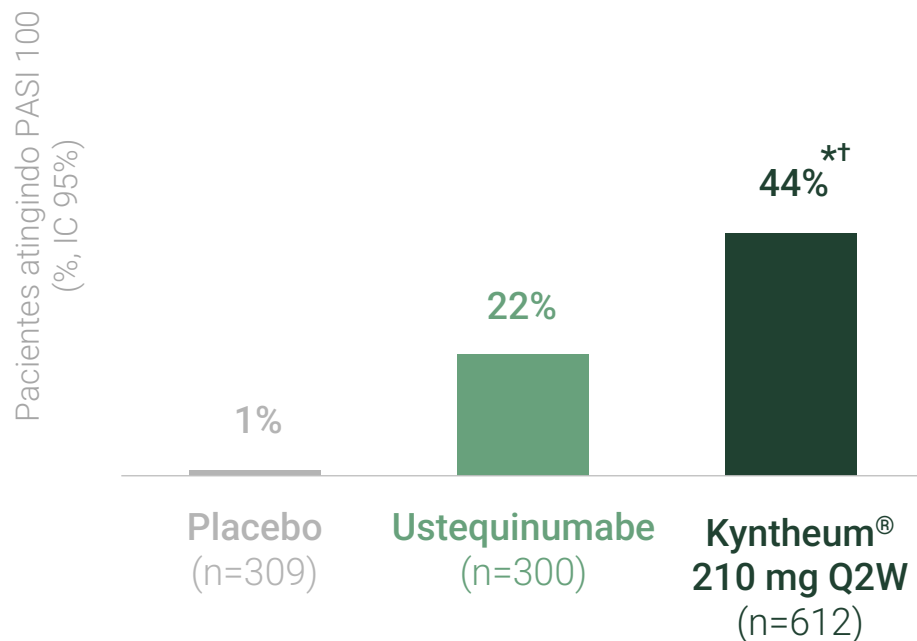
AMAGINE-1 <sup>1</sup>	AMAGINE-2 <sup>2</sup>	AMAGINE-3 <sup>2</sup>
661 pacientes	1831 pacientes	1881 pacientes
210 mg Q2W 140 mg Q2W Placebo	210 mg Q2W 140 mg Q2W (Q4W, Q8W) Placebo, ustekinumabe	
12 semanas Controlado por placebo	12 semanas Controlado por placebo e comparador	
12–52 semanas Retirada e retratamento Os pacientes que foram respondedores na semana 12 foram re-randomizados para receber placebo ou continuar sua dose de indução de maneira cega	12–52 semanas Manutenção e controlado por comparador Os indivíduos originalmente randomizados para receber <b>brodalumabe</b> durante a fase de indução foram re-randomizados na semana 12 para receber um dos quatro regimes de manutenção de <b>brodalumabe</b>	
>52 semanas Extensão aberta de longa duração	>52 semanas Extensão aberta de longa duração	
Desfechos coprimários PASI 75 na semana 12 Sucesso no sPGA 0/1 na semana 12	Desfechos coprimários PASI 75 e sucesso no sPGA 0/1 na semana 12 (vs placebo) <b>PASI 100 na semana 12 (vs ustekinumabe)</b>	

- Após 12 semanas, 44% e 37% dos pacientes tratados com Kyntheum® atingiram PASI 100 nos estudos AMAGINE-2 e -3, respectivamente<sup>1</sup>

## AMAGINE

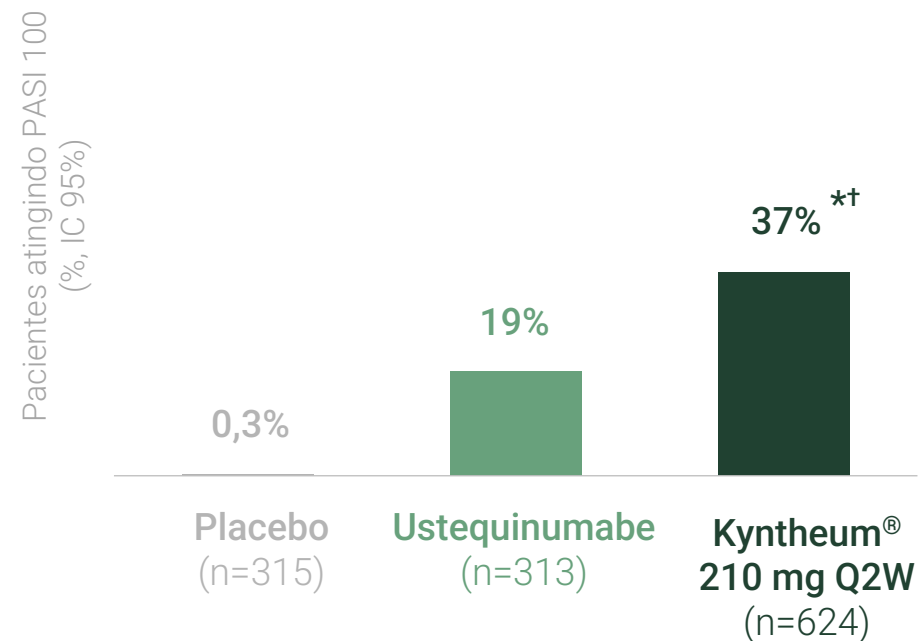
ESTUDOS PIVOTAIS

### AMAGINE-2



\* $p < 0,001$  vs placebo;  $^{\dagger}p = 0,001$  vs UST

### AMAGINE-3

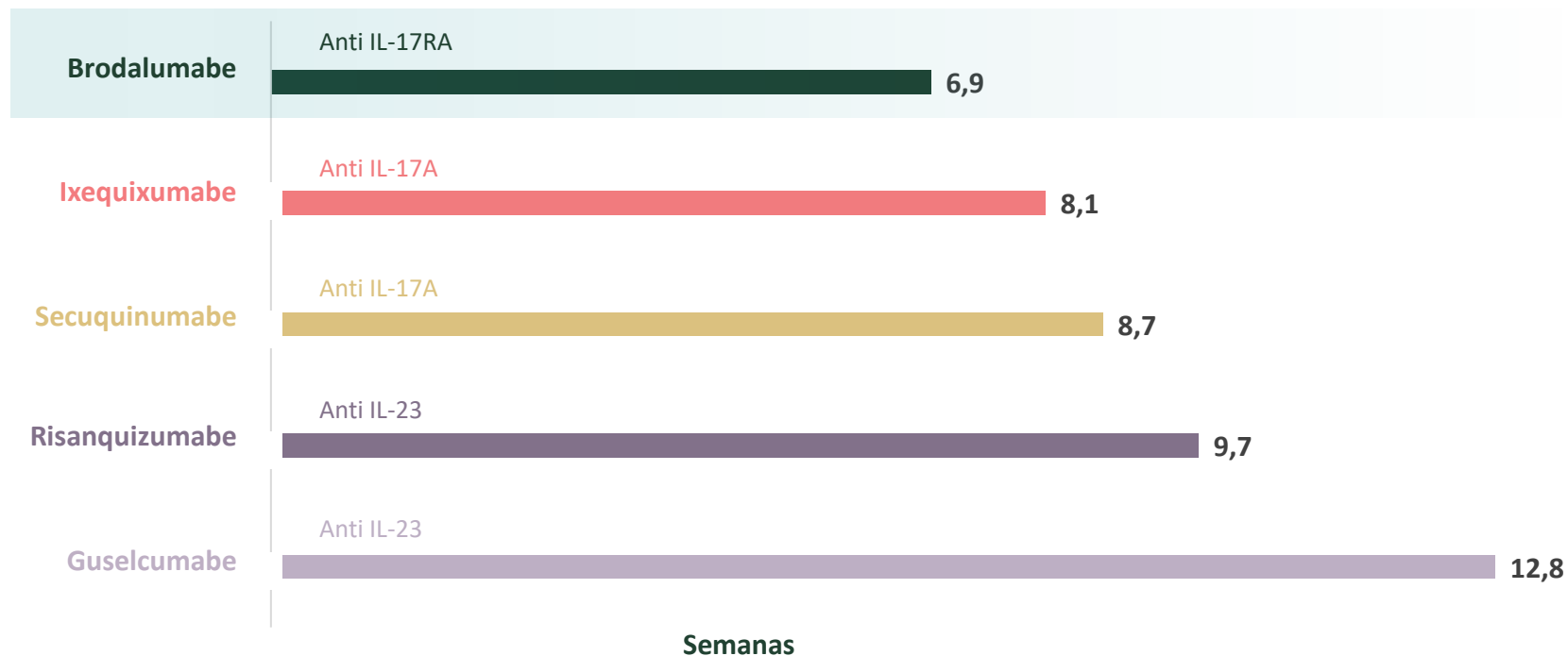


\* $p < 0,001$  vs placebo;  $^{\dagger}p = 0,001$  vs UST

# Brodalumabe demonstrou ter um dos mais rápidos início de ação dentre os biológicos para psoríase<sup>1</sup>

REVISÃO SISTEMÁTICA

## Semanas para que 25% dos pacientes atinjam PASI 100\*



**25%**

dos pacientes tratados com **brodalumabe** atingiram uma resposta **PASI 100** passadas **6,9** semanas

Os dados são de uma revisão sistemática para tratamentos biológicos em ensaios de fase 3 e resume sua rapidez de início de ação. Os tratamentos biológicos foram reordenados para grupos de acordo com mecanismo de ação e são demonstrados os medicamentos que possuem alguma aprovação regulatória no Brasil. Não foi realizado um teste formal de diferenças significativas no tempo de resposta entre os biológicos individuais. As doses representadas nesse gráfico são as de brodalumabe 210 mg Q2W, ixequixumabe 160 mg na semana 0 e então 80 mg Q2W, secuquinumabe 300 mg no basal e semanas 1-4 e então Q4W, risankizumabe 150 mg no basal e semana 4 e então Q12W e guselcumabe 100 mg na semana 0 e 4 e então Q8W.\*Tempo médio ponderado até que 25% dos pacientes atinjam o PASI 100 em semana. PASI: PASI: Índice de Gravidade da Psoríase pela Área; IL: interleucina; IL-17R: receptor de interleucina 17; 1. Egeberg A, Andersen YMF, Halling-Overgaard AS, et al. Systematic review on rapidity of onset of action for interleukin-17 and interleukin-23 inhibitors for psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(1):39-46.

# Brodalumabe apresentou eficácia sustentada em 120 semanas<sup>1</sup>

## AMAGINE

ESTUDOS PIVOTAIS

### Extensão de longa duração

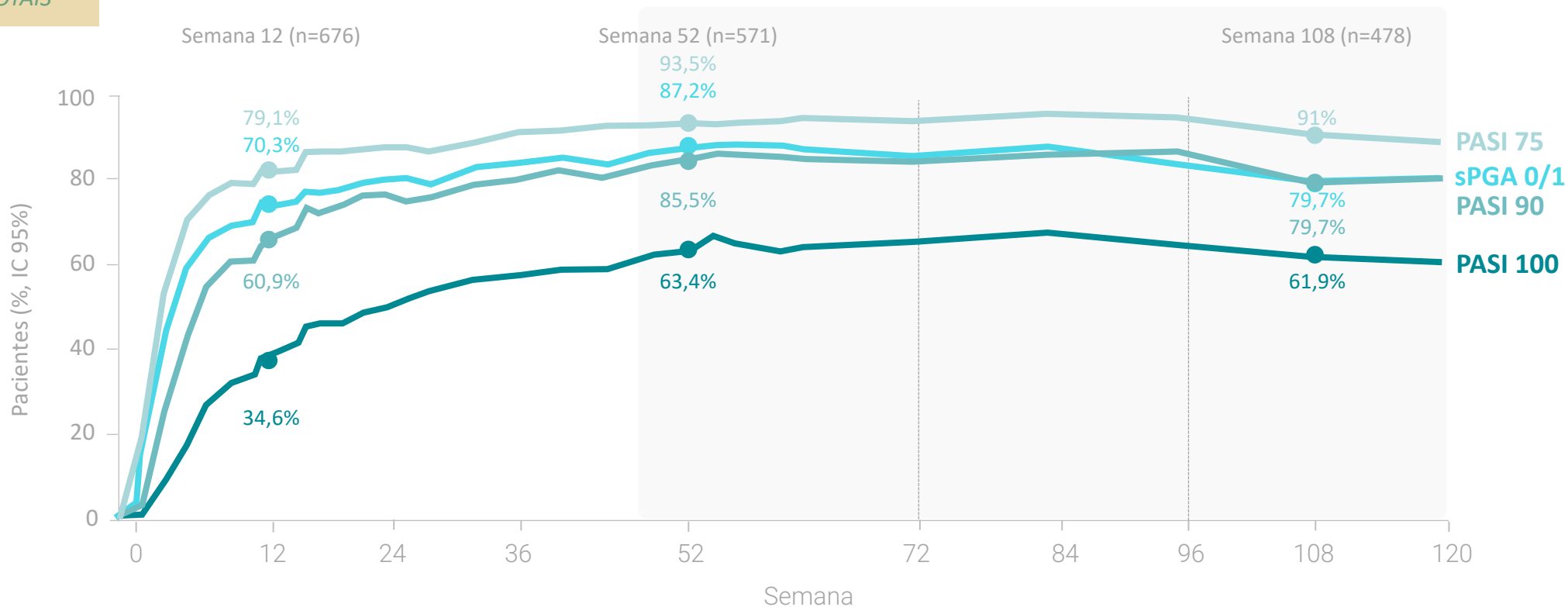


Gráfico referente a pacientes que poderiam ter recebido **brodalumabe 210 mg** a cada 2 semana ou **brodalumabe 140 mg** a cada 2 semanas na fase de indução e que a partir da semana 12 migraram para o braço **brodalumabe 210 mg**.

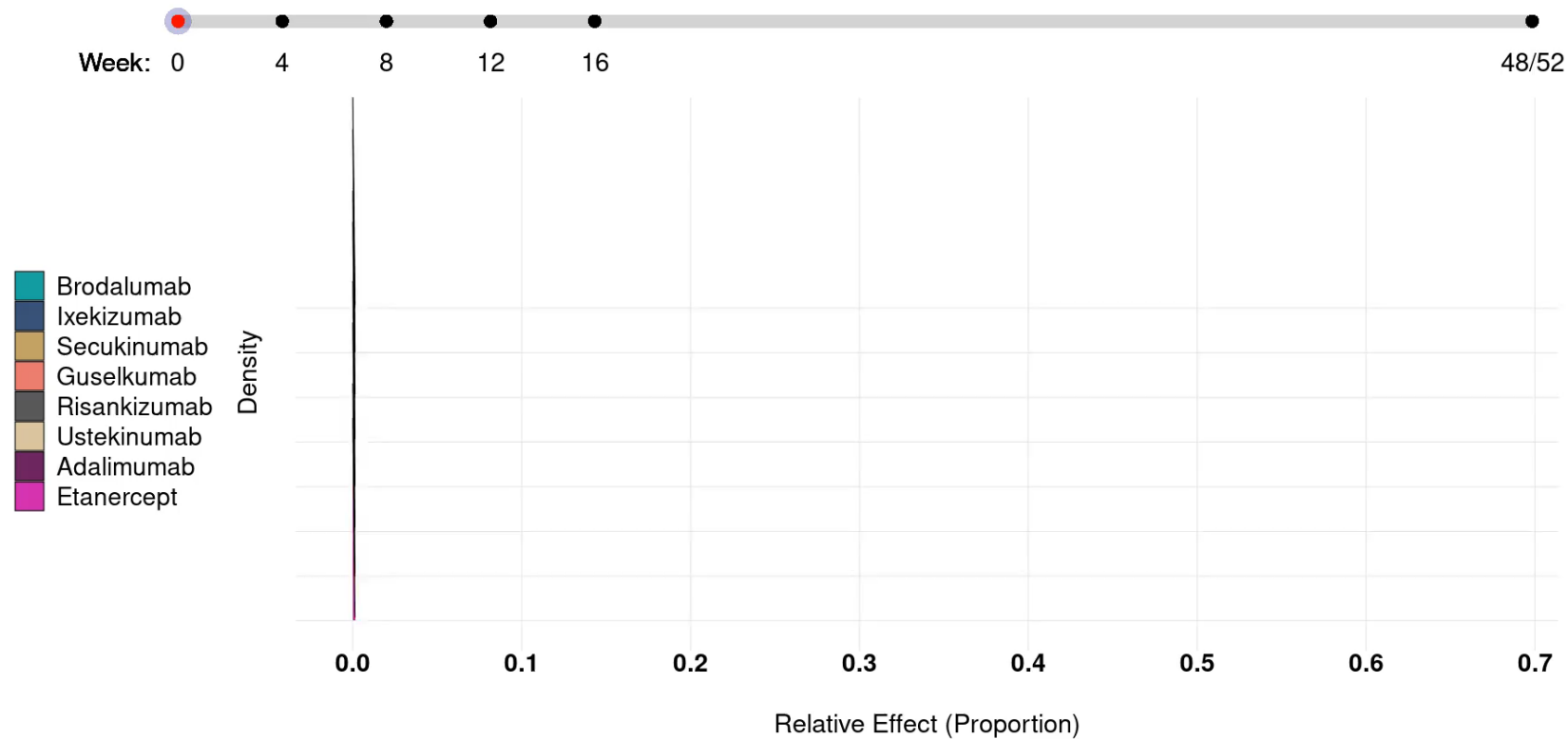
# Metanálise demonstrou que tratamento com Kyntheum® promove altas taxas de resposta PASI 90 e PASI 1001

## METANÁLISE

Relative Response of Biologic Treatments of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Based on Bayesian NMA

PASI100 at Week 0

Posterior Density of Relative Effects (Proportion) to PBO





# Resumo dos TEAEs de interesse especial até a semana 52<sup>1</sup>

Semana 52, exposição ajustada por 100 pacientes-ano, r (n)	Ustequinumabe (n=612)	Brodalumabe 210 mg Q2W (n=537)
Exposição (pacientes-ano)	432,9	415,8
Todas as infecções	124,1 (304)	134,7 (293)
Infecções sérias	1,2 (5)	2,4 (9)
Doença de Crohn	0	0,2 (1)
Neutropenia	2,8 (8)	5,8 (10)
SIB	0,2 (1)	1,0 (2)
MACE adjudicado	0,5 (2)	0,7 (3)
Malignidades SEER	0,5 (2)	0,5 (2)
Hipersensibilidade	10,2 (39)	6,3 (21)
Outros eventos de interesse – reações no local da injeção	5,1 (18)	4,3 (9)



# Revisão Sistemática Brodalumabe

Dermatology  
beyond the skin



**OBJETIVO:** Avaliar a eficácia e segurança de **Kyntheum® (brodalumabe)** no tratamento de pacientes adultos com psoríase moderada a grave em placas.

**(P) Paciente ou Problema de saúde**

Pacientes adultos com psoríase moderada a grave em placas

**(I) Intervenção**

brodalumabe

**(C) Comparador**

Placebo ou qualquer outra droga com a mesma finalidade de tratamento

**(O) Outcome (Desfecho)**

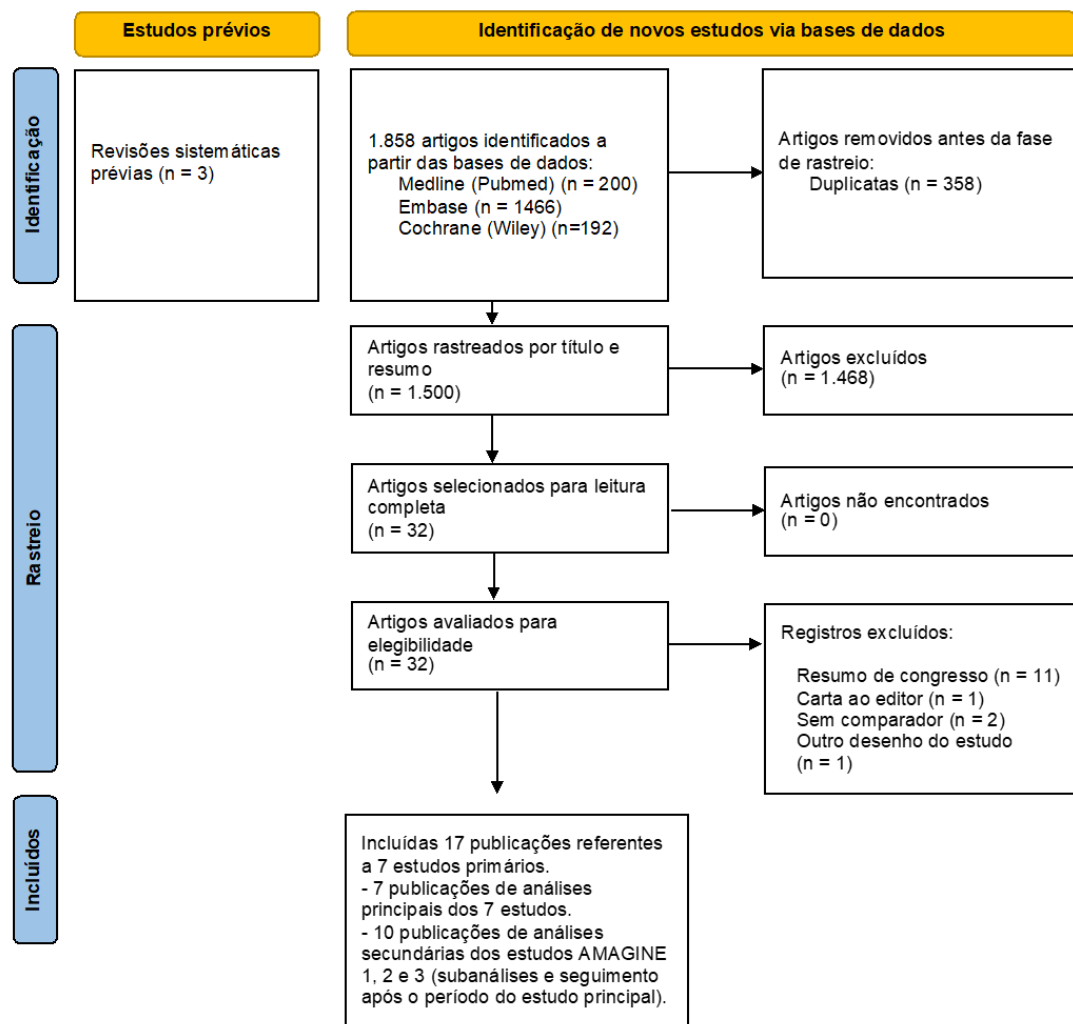
Desfechos de eficácia e segurança

**(T) Tipo de estudo**

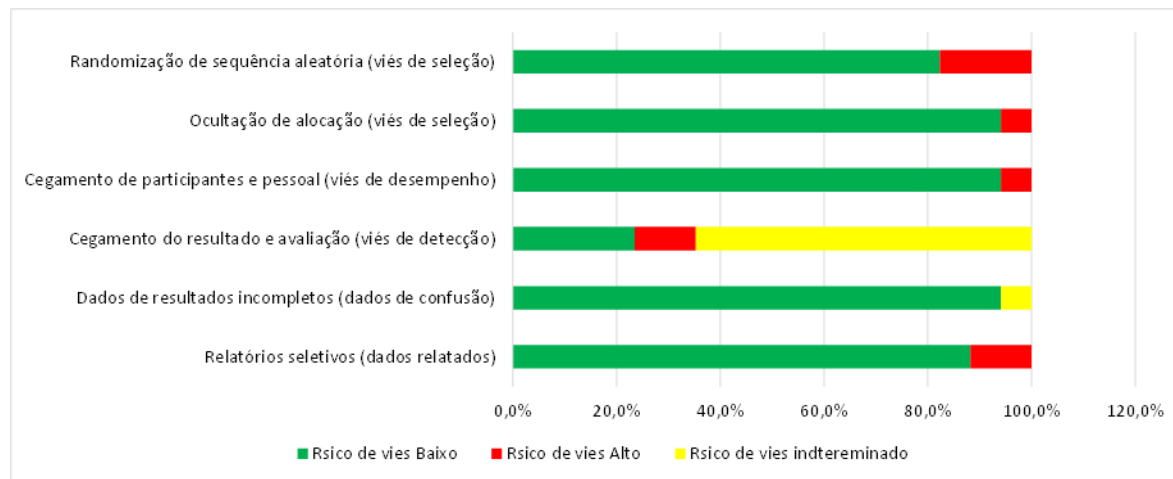
Ensaio clínico randomizado fase III, revisões sistemáticas e metanálises

# Revisão Sistemática Brodalumabe – Seleção de Estudos

- Foram incluídos 17 artigos referentes a 7 estudos originais.
- Foram também identificadas 3 revisões sistemáticas prévias comparativas do tamanho de efeito de tratamentos para psoríase em placas moderada a grave



## Nenhum dos estudos apresentam alto risco de viés



	Randomização de sequência aleatória (viés de seleção)	Ocultação de alocação (viés de seleção)	Cegamento de participantes e pessoal (viés de desempenho)	Cegamento do resultado e avaliação (viés de detecção)	Dados de resultados incompletos (dados de confusão)	Relatórios seletivos (dados relatados)
Papp <i>et al.</i> 2016 (Amagine 1)	?	+	+	?	+	+
Lebwohl <i>et al.</i> 2015 (Amagine 2 e 3)	+	+	+	+	+	-
Papp <i>et al.</i> 2012	+	+	+	+	+	+
Gordon <i>et al.</i> 2014	+	+	+	?	+	+
Nakagawa <i>e al.</i> 2016	?	?	?	?	?	-
Strober <i>et al.</i> 2016	+	+	+	?	+	+
Gottlieb <i>et al.</i> 2018	+	+	+	?	+	+
Papp <i>et al.</i> 2018	+	+	+	?	+	+
Langley <i>et al.</i> 2019	+	+	+	?	+	+
McMichael <i>et al.</i> 2019	+	+	+	?	+	+
Papp <i>et al.</i> 2020	?	+	+	+	+	+
Puig <i>et al.</i> 2020	+	+	+	?	+	+
Warren <i>et al.</i> 2020	+	+	+	?	+	+
Lambert <i>et al.</i> 2021	+	+	+	?	+	+
Pinter <i>et al.</i> 2021	+	+	+	?	+	+
Reich <i>et al.</i> 2021	+	+	+	?	+	+
Seo <i>et al.</i> 2021	+	+	+	+	+	+

# Revisão Sistemática Brodalumabe – Resumo dos Resultados

## COMPILADO DOS PRINCIPAIS RESULTADOS DE PRINCIPAIS ESTUDOS DA RS

ESTUDO E ANO DE PUBLICAÇÃO	TIPO DE ESTUDO	O QUE AVALIOU	PRINCIPAIS ACHADOS
Armstrong et al 2020	Metanálise em Rede Bayesiana	Todos os agentes biológicos então disponíveis para psoríase em placas moderada a grave para os desfechos PASI 90 em 44 a 60 semanas	Identificou o seguinte grupo de medicamentos associado a melhores respostas terapêuticas: brodalumabe (74%, IC95% 69,3%-78,1%), guselcumabe (76,5%, IC95% 72,1-80,5%), ixequinumabe (73,9%, IC95% 69,9-77,5%) e risankizumabe (79,4%, IC95% 75,5-82,9%).
Sbidian et al 2021	Revisão sistemática	O escopo desse estudo era abrangente e foram incluídos agentes convencionais (não-biológicos) e agentes biológicos de diversos mecanismos de ação	Identificou superioridade do brodalumabe em relação aos medicamentos ustekinumabe, adalimumabe, certolizumabe e etanercepte para o desfecho atingir PASI 90
<u>Egeberg et al (2020)</u>	<u>Revisão sistemática com metanálise comparativa</u>	<u>tempos médios até resposta terapêutica dos agentes biológicos</u>	O menor tempo para 25% e 50% dos pacientes atingirem PASI90 foi observado com brodalumabe 210 mg s (3,5 semanas e 6,2 semanas, respectivamente) seguido de ixequizumabe 80 mg a cada 2 semanas (4,1 e 7,4 semanas, respectivamente) e ixequizumabe 80 mg a cada 4 semanas (4,6 e 8,1 semanas, respectivamente)
<u>Papp et al 2012</u>	ECR	A eficácia do brodalumabe foi inicialmente demonstrada nesse ensaio clínico randomizado fase II	Houve diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo para todos os desfechos relacionados ao controle da doença e em um seguimento de 12 semanas
<u>AMAGINE 1(2016)</u>	ECR	comparou brodalumabe nas doses de 140 e de 210 mg a cada 2 semanas com placebo.	Na semana 12, 60% (140 mg) e 83% (210 mg) vs 3% (placebo) alcançaram PASI 75, e 54% (140 mg) e 76% (210 mg) vs. 1% (placebo) alcançaram sucesso na sPGA
<u>AMAGINE 2 e AMAGINE 3</u>	ECR	eficácia do brodalumabe em comparação ao placebo e ao ustekinumabe em um seguimento de 12 semana	As taxas de resposta PASI 100 da semana 12 foram significativamente maiores com 210 mg de brodalumabe do que com ustekinumabe (44% vs. 22% [AMAGINE-2] e 37% vs. 19% [AMAGINE-3], P<0,001). Puig e colaboradores publicaram os resultados da extensão de até 120 semanas de seguimento dos pacientes participantes dos

# Análise de Custo Efetividade:

brodalumabe para o tratamento de psoríase  
em placas moderada a grave

Dermatology  
beyond the skin



• A inclusão de brodalumabe no tratamento da psoríase, em comparação com a média dos demais biológicos, demonstrou ser uma estratégia dominante; trazendo redução de custo por paciente respondedor

- Quando analisados os resultados de forma individualizada de cada biológico em comparação a paciente sem tratamento, **nos mesmos moldes que foi feita a análise na primeira incorporação de biológicos para psoríase no Rol da ANS, Kyntheum® (brodalumabe) demonstrou ser umas das estratégias mais custo-efetivas,** considerando o limiar de R\$ 40.000,00 estabelecido pelo Ministério da Saúde para o Brasil, inclusive superando tratamentos já bastante estabelecidos como etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe.
- Apesar das metanálises demonstrarem uma relativa superioridade de alguns biológicos, incluindo de Kyntheum® (brodalumabe), optamos por adotar uma abordagem conservadora e manter o padrão de análise anteriormente utilizado, onde todos os biológicos avaliados são igualmente eficazes e seguros.
- KYNTHEUM® (brodalumabe) demonstrou ser um tratamento dominante



Na análise de custo-efetividade por paciente respondedor em comparação com a média dos demais medicamentos biológicos (NNT médio e média de custos), brodalumabe demonstrou ser uma estratégia dominante, ou seja, promove economia de recursos, em todos os PASI (75,90 e 100)

Nos mesmos moldes da submissão anterior dos biológicos para psoríase à ANS:

- Não foi aplicada taxa de desconto
- As análises de sensibilidade confirmaram a coerência dos resultados obtidos no caso base

PASI 75			
IMUNOBIOLOGICO	NNT MÉDIO	CUSTO ATÉ RESPOSTA	CUSTO POR RESPONDEDOR
BRODALUMABE	1,56	R\$ 25.572,88	R\$ 39.893,69
IMUNOBIOLOGICOS INCORPORADOS	1,32	R\$ 43.437,64	R\$ 57.154,79
DIFERENÇA (ECONOMIA)			<b>-R\$ 17.261,10</b>

PASI 90			
IMUNOBIOLOGICO	NNT MÉDIO	CUSTO ATÉ RESPOSTA	CUSTO POR RESPONDEDOR
BRODALUMABE	1,89	R\$ 25.572,88	R\$ 35.290,57
IMUNOBIOLOGICOS INCORPORADOS	1,38	R\$ 43.437,64	R\$ 81.957,81
DIFERENÇA (ECONOMIA)			<b>-R\$ 46.667,24</b>

PASI 100			
IMUNOBIOLOGICO	NNT MÉDIO	CUSTO ATÉ RESPOSTA	CUSTO POR RESPONDEDOR
BRODALUMABE	3,84	R\$ 25.572,88	R\$ 98.199,86
IMUNOBIOLOGICOS INCORPORADOS	3,57	R\$ 52.106,88	R\$ 186.096,00
DIFERENÇA (ECONOMIA)			<b>-R\$ 87.896,14</b>

Quando comparado com outros biológicos, Kyntheum® (brodalumabe) demonstrou estar entre as 3 estratégias mais custo-efetivas para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave nos critérios PASI 75, PASI 90 e PASI 100

Imunobiológico	Tempo de tratamento (semanas)	PASI- 75			Classificação	Imunobiológico	Tempo de tratamento (semanas)	PASI- 90			Classificação	Imunobiológico	Tempo de tratamento (semanas)	PASI- 100			Classificação
		NNT	Custo até a resposta	Custo por respondedor				NNT	Custo até a resposta	Custo por respondedor				NNT	Custo até a resposta	Custo por respondedor	
Certolizumabe-pegol	16	1,3	R\$ 7.985,52	R\$ 10.540,89	1	Certolizumabe-pegol	16	1,89	R\$ 7.985,52	R\$ 15.067,02	1	Adalimumabe (biossimilar)	16	5,6	R\$ 13.551,80	R\$ 75.287,78	1
Adalimumabe (biossimilar)	16	1,6	R\$ 13.551,80	R\$ 21.857,74	2	Adalimumabe (biossimilar)	16	2,3	R\$ 13.551,80	R\$ 31.515,81	2	Risankizumabe	12	2,1	R\$ 43.437,64	R\$ 89.305,36	2
Brodalumabe	12	1,6	R\$ 25.572,88	R\$ 39.893,69	3	Brodalumabe	12	1,38	R\$ 2.572,88	R\$ 35.290,57	3	Brodalumabe	12	3,8	R\$ 25.572,88	R\$ 98.199,86	3
Infliximabe (biossimilar)	10	1,3	R\$ 36.962,07	R\$ 48.634,31	4	Risankizumabe	12	1,4	R\$ 43.437,64	R\$ 59.676,01	4	Guselcumabe	16	2,7	R\$ 57.917,00	R\$ 157.334,82	4
Risankizumabe	12	1,2	R\$ 43.437,64	R\$ 53.884,67	5	Infliximabe (biossimilar)	10	1,9	R\$ 36.962,07	R\$ 69.739,76	5	Ixequizumabe	12	2,70	R\$ 61.247,52	R\$ 165.533,84	5
Guselcumabe	16	1,2	R\$ 57.917,00	R\$ 67.739,18	6	Guselcumabe	16	1,4	R\$ 57.917,00	R\$ 82.268,47	6	Secuquinumabe	12	3,6	R\$ 52.106,88	R\$ 186.096,00	6
Secuquinumabe	12	1,3	R\$ 52.106,88	R\$ 68.561,68	7	Ixequizumabe	12	1,5	R\$ 61.247,52	R\$ 88.764,52	7	Etanercepte (biossimilar)	12	17	R\$ 21.447,60	R\$ 357.460,00	7
Etanercepte (biossimilar)	12	3,2	R\$ 21.447,60	R\$ 69.185,81	8	Secuquinumabe	12	1,9	R\$ 52.106,88	R\$ 98.314,87	8	Ustequinumabe	12	6,3	R\$ 64.963,08	R\$ 406.019,25	8
Ixequizumabe	12	1,2	R\$ 61.247,52	R\$ 72.913,71	9	Ustequinumabe	12	2,2	R\$ 64.963,08	R\$ 144.362,40	9	Infliximabe (biossimilar)	10	-	-	-	-
Ustequinumabe	12	1,6	R\$ 64.963,08	R\$ 101.504,81	10	Etanercepte (biossimilar)	12	10	R\$ 21.447,60	R\$ 214.476,00	10	Certolizumabe Pegol*	16	-	-	-	-

# Análise de Impacto Orçamentário:

brodalumabe para o tratamento de psoríase em  
placas moderada a grave

Dermatology  
beyond the skin



# Custo de tratamento com os imunobiológicos por ordem de custo anual de tratamento

## Custo de tratamento considerando PF 18% nos dois primeiros anos de tratamento

Imunobiológico	Classe	Primeiro ano		Anos subsequentes		Ano 1 + Ano 2
		Unidades necessárias	Custo total	Unidades necessárias	Custo total	Custo total
<b>Certolizumabe pegol</b>	anti-TNF	28	R\$ 37.265,76	26	R\$ 34.603,92	<b>R\$ 71.869,68</b>
<b>Adalimumabe (biossimilar)</b>	anti-TNF	28	R\$ 37.945,04	26	R\$ 35.234,68	<b>R\$ 73.179,72</b>
<b>Infliximabe (biossimilar)</b>	anti-TNF	7	R\$ 60.063,37	7	R\$ 60.063,37	<b>R\$ 120.126,74</b>
<b>Ustequinumabe</b>	anti-IL-12/23	6	R\$ 97.444,62	4	R\$ 64.963,08	<b>R\$ 162.407,70</b>
<b>Brodalumabe</b>	<b>anti - IL17RA</b>	<b>27</b>	<b>R\$ 86.308,47</b>	<b>26</b>	<b>R\$ 83.111,86</b>	<b>R\$ 169.420,33</b>
<b>Etanercepte (biossimilar)</b>	anti-TNF	52	R\$ 92.939,60	52	R\$ 92.939,60	<b>R\$ 185.879,20</b>
<b>Guselcumabe</b>	anti-IL23	8	R\$ 115.834,00	6	R\$ 86.875,50	<b>R\$ 202.709,50</b>
<b>Ixequizumabe</b>	anti-IL17	17	R\$ 115.689,76	13	R\$ 88.468,64	<b>R\$ 204.158,40</b>
<b>Risanquizumabe</b>	anti-IL23	12	R\$ 130.311,36	8	R\$ 86.874,24	<b>R\$ 217.185,60</b>
<b>Secuquinumabe</b>	anti-IL17	16	R\$ 138.951,68	13	R\$ 112.898,24	<b>R\$ 251.849,92</b>

\*Considerada a posologia de cada medicamento conforme a indicação em bula para uso em psoríase moderada a grave, sem ajuste de dose  
PF18% extraído da lista CMED em março/2023

# Definição da população elegível: Abordagens epidemiológica e demanda aferida

## Demanda Epidemiológica

Variáveis	2024	2025	2026	2027	2028	Referência
População brasileira adulta	165.088.471	166.606.553	168.071.704	169.485.837	170.824.689	IBGE
População com acesso a plano de saúde	25.80%					ANS. Outubro de 2022 ( <a href="https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais">https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais</a> )
População com Psoríase	1.31%					NHWS
População Total com Psoríase em Placas Moderada a Grave	20%					Menter et al., 2008
População com Falha à Fototerapia	27%					Almutawa et al., Systematic review of UV-based therapy for psoriasis. Am J Clin Dermatol. 2013 Apr; 14(2):87-109
População com Falha à Sistêmicos (MTX, Acitretina, Ciclosporina)	24.80%					Champion Sub-analysis, 2011
População alvo	7.472	7.541	7.607	7.671	7.732	Cálculo

## Demanda Aferida

Variáveis	2021	2022	2023	2024	2025
População com psoríase moderada à grave em tratamento na saúde suplementar*	9.484	9.571	9.655	9.737	9.814
População com falha à fototerapia	27%				
População com falha a tratamento sistêmico (MTX, acitretina, ciclosporina)	24,80%				
Estimativa da população total elegível a Biológicos (falha à terapia padrão)	635	641	647	652	657

\*Calculado com base no número de sessões de fototerapia reportados no D-TISS.

Nos mesmos moldes da submissão anterior dos biológicos para psoríase à ANS, a mortalidade da população não foi considerada no presente exercício.

- Resultados das análises econômicas: a inclusão de Kyntheum® (brodalumabe) no Rol de cobertura obrigatória da ANS causaria um impacto clínico positivo, sem onerar o Sistema de Saúde Suplementar, uma vez que sua introdução reduz o custo de tratamento em todos os cenários propostos.

No dossiê foram apresentados 3 exercícios diferentes. Aqui destacamos o Cenário Proposto 3:

- todos os imunobiológicos tem a mesma participação de mercado
- a entrada de Kyntheum® (brodalumabe) afeta de forma igualitária o *market share* de todos os *players*

### ***Cenário 3 – Caso base – Participações igualitárias de mercado***

Participação de mercado	2024	2025	2026	2027	2028
Brodalumabe	5,0%	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%
Adalimumabe	10,6%	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%
Etanercepte	10,6%	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%
Infliximabe	10,6%	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%
Secuquinumabe	10,6%	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%
Ustequinumabe	10,6%	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%
Guselcumabe	10,6%	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%
Ixequizumabe	10,6%	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%
Risanquizumabe	10,6%	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%
Certolizumabe Pegol	10,6%	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%

- Resultados das análises econômicas: a inclusão de Kyntheum® (brodalumabe) no Rol de cobertura obrigatória da ANS causaria um impacto clínico positivo, sem onerar o Sistema de Saúde Suplementar, uma vez que sua introdução reduz o custo de tratamento em todos os cenários propostos.

### ***Demanda Epidemiológica***

	2024	2025	2026	2027	2028	Em 5 anos
<b>CENÁRIO ATUAL:</b> Imunobiológicos atuais	R\$ 692.788.960	R\$ 556.763.246	R\$ 561.602.295	R\$ 566.272.903	R\$ 570.671.603	R\$ 2.948.099.007
<b>CENÁRIO PROPOSTO:</b> adição do brodalumabe	-R\$ 91.362.997	-R\$ 65.711.731	-R\$ 66.280.917	-R\$ 66.830.293	-R\$ 67.346.887	-R\$ 357.532.824
<b>IMPACTO</b> <b>ORÇAMENTÁRIO</b>	-R\$ 601.425.962,76	-R\$ 491.051.515,37	-R\$ 495.321.377,80	-R\$ 499.442.610,54	-R\$ 503.324.716,18	-R\$ 2.590.566.182,65

### ***Demanda Aferida***

	2024	2025	2026	2027	2028	Em 5 anos
<b>CENÁRIO ATUAL:</b> Imunobiológicos atuais	R\$ 58.878.192	R\$ 47.317.748	R\$ 47.729.005	R\$ 48.125.947	R\$ 48.499.780	R\$ 250.550.673
<b>CENÁRIO PROPOSTO:</b> adição do brodalumabe	R\$ 55.934.283	R\$ 42.585.973	R\$ 42.956.105	R\$ 43.313.352	R\$ 43.649.802	R\$ 228.439.515
<b>IMPACTO</b> <b>ORÇAMENTÁRIO</b>	-R\$ 2.943.909,61	-R\$ 4.731.774,80	-R\$ 4.772.900,52	-R\$ 4.812.594,72	-R\$ 4.849.978,03	-R\$ 22.111.157,68

**Em diferentes cenários analisados, a introdução de Kyntheum® (brodalumabe) promove redução de custo de tratamento**



**MUITO OBRIGADA!**

**LEO Pharma**

15 de abril de 2024



# APRESENTAÇÃO COSAÚDE ANS

## NOVA TECNOLOGIA

**BRODALUMABE** para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em pacientes adultos

Elaborada por Eduardo Blay  
Diretor-Sócio

Para: **ABRAMGE**

2404/2024

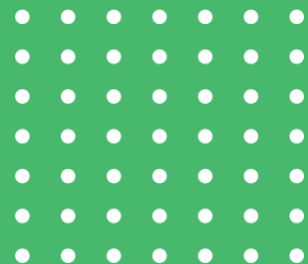
Versão 1.1



**BRODALUMABE para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em pacientes adultos que são elegíveis para terapia sistêmica ou fototerapia**

**Proponente:** LEO PHARMA LTDA.

**Nome Comercial:** Kyntheum



# Elegibilidade - DUT

**DUT 65.5**

- ❑ BRODALUMABE para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em pacientes adultos que são elegíveis para terapia sistêmica ou fototerapia **X**

**ou**

- ❑ Pacientes adultos com psoríase moderada a grave, com falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas) **X**

**FormRol - DEFINIR A POPULAÇÃO-ALVO**



# DUT ATUAL – 65.5

## 65.5 PSORÍASE

1. Cobertura obrigatória dos medicamentos **Adalimumabe, Etanercepte, Guselcumabe, Infliximabe, Ixequizumabe, Secuquinumabe ou Ustequinumabe** para pacientes com psoríase moderada a grave, com falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas), que atendam a pelo menos um dos seguintes critérios:

## DUT ATUAL – 65.5

- a. Índice da Gravidade da Psoríase por Área - **PASI superior a 10;**
- b. Acometimento **superior a 10% da superfície corporal;**
- c. Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia - **DLQI superior a 10;**
- d. Psoríase acometendo **extensamente o aparelho ungueal, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10;**
- e. Psoríase **palmo-plantar, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10;**
- f. Psoríase acometendo outras áreas especiais, como **genitália, rosto, couro cabeludo e dobras, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10.**

# DUT ATUAL – 65.5

Tabela 1 Medicamentos biológicos incluídos na DUT para tratamento da psoríase – **Cenário atual**

INIBIDOR	MEDICAMENTO DUT
Inibidores do Fator de Necrose Tumoral-Alfa (TNF-alfa)	adalimumabe certolizumabe-pegol etanercepte infliximabe
Inibidores da Interleucina 23 (IL-23)	guselcumabe risanquizumabe
Inibidores da Interleucina 12 e 23 (IL-12, IL-23)	ustequinumabe
Inibidores da Interleucina 17 (IL-17)	ixequizumabe secuquinumabe

Fonte: Elaboração própria

Fluxogramas da linha de cuidado - manejo clínico da doença - condição de saúde



**abramge**

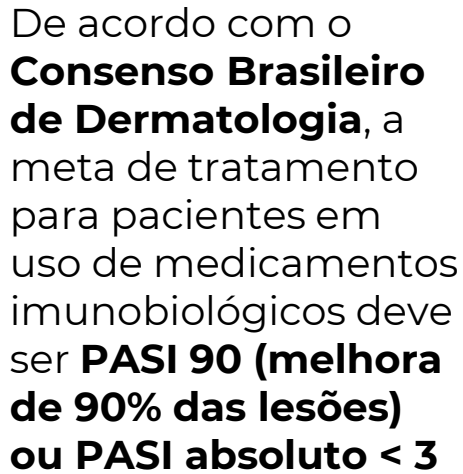
Associação Brasileira de Planos de Saúde



**A5 SECTOR**

consultoria em gestão de saúde





**Figure 2** Algorithm for the Treatment of Severe Psoriasis of the Brazilian Society of Dermatology, 2020.

# Evidência Científica 1

- Os resultados da apresentação do fabricante sugerem que o **Brodalumabe** **não é custo-efetivo** quando em **comparação com o BSC – tratamento padrão atual**
- A verdadeira relação custo-benefício do **Brodalumabe** **é incerta**
- **A longo prazo** **faltam dados** comparativos **de eficácia** de ensaios clínicos randomizados



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



A5SECTOR

consultoria em gestão de saúde

# Evidência Científica 1

- ❑ Há alguma **incerteza nos resultados da comparação indireta de tratamento para eficácia a curto prazo**, decorrente de estudos com **heterogeneidade**, que pode não ter sido adequadamente controlada
- ❑ Há limitações relacionadas **à falta de evidências diretas da eficácia relativa do Brodalumabe versus outros produtos biológicos e a falta de evidências para apoiar a eficácia relativa contínua do Brodalumabe**, além do período de indução do tratamento



# Evidência Científica 1

- ❑ O **tamanho e a duração dos ensaios** incluídos foram **provavelmente insuficientes para avaliar a segurança comparativa**, particularmente para danos raros ou latentes
- ❑ **Não foram realizados estudos** em populações para as quais pode haver necessidade de tratamento biológico adicional (por exemplo, **pacientes falhando ou intolerante a outras terapias biológicas ou pacientes que são resistentes ao tratamento**)



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



A5SECTOR

consultoria em gestão de saúde

# Evidência Científica 1

- ❑ O Brodalumabe seria ideal se o tomador de decisão tivesse disposição a pagar entre \$ 43.071 e \$ 6.378.680 por QALY

- ❑ Em R\$ entre 167 mil e 24,5 milhões por QALY



- Os limites de custo-efetividade por QALY foram **inferiores a 1 PIB per capita em 168 (97%) dos 174 países**
- Esta abordagem, baseada em dados amplamente disponíveis, pode fornecer uma **referência útil para países que usam avaliações econômicas para informar as decisões de alocação de recursos e podem enriquecer os esforços internacionais para estimar a relação custo-eficácia limiars**. Nossos resultados mostram limiars mais baixos do que aqueles atualmente em uso em muitos países.

## CONCLUSÕES

**Determining the efficiency path to universal health coverage: cost-effectiveness thresholds for 174 countries based on growth in life expectancy and health expenditures**

*Andres Pichon-Riviere, **Michael Drummond**, Alfredo Palacios, Sebastián Garcia-Marti, Federico Augustovski*

The Lancet, Jun 2023



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



ASECTOR

consultoria em gestão de saúde



	US\$	Proportion of GDP	Units of HEpc
<b>High-income countries</b>			
Australia	\$49 211 (\$41 884–\$61 634)	0.90 (0.76–1.12)	9.07 (7.72–11.36)
Canada	\$44 638 (\$37 992–\$55 907)	0.96 (0.82–1.21)	8.84 (7.53–11.07)
Germany	\$47 461 (\$40 395–\$59 443)	1.01 (0.86–1.27)	8.72 (7.43–10.93)
Israel	\$30 641 (\$26 079–\$38 376)	0.70 (0.59–0.87)	8.86 (7.55–11.10)
Japan	\$39 190 (\$33 355–\$49 084)	0.97 (0.82–1.21)	8.99 (7.65–11.26)
South Korea	\$23 285 (\$19 818–\$29 163)	0.73 (0.62–0.91)	8.87 (7.55–11.11)
UK	\$37 952 (\$32 302–\$47 532)	0.88 (0.75–1.10)	8.80 (7.49–11.02)
USA	\$95 958 (\$81 672–\$120 181)	1.47 (1.25–1.85)	8.79 (7.48–11.00)
<b>Upper-middle-income countries</b>			
Argentina	\$9329 (\$6805–\$16 419)	0.93 (0.68–1.63)	9.86 (7.19–17.36)
Brazil	\$8462 (\$6173–\$14 894)	0.95 (0.70–1.68)	9.92 (7.23–17.45)
China	\$5203 (\$3795–\$9157)	0.51 (0.37–0.90)	9.72 (7.09–17.11)
Iran	\$4701 (\$3429–\$8275)	1.34 (0.98–2.35)	9.99 (7.29–17.59)
Russia	\$6123 (\$4466–\$10776)	0.53 (0.39–0.93)	9.37 (6.84–16.49)
South Africa	\$4512 (\$3292–\$7941)	0.68 (0.50–1.20)	8.25 (6.02–14.53)
Thailand	\$2909 (\$2122–\$5119)	0.37 (0.27–0.66)	9.82 (7.16–17.28)
Türkiye	\$3940 (\$2874–\$6934)	0.43 (0.32–0.76)	9.94 (7.25–17.49)
<b>Lower-middle-income countries</b>			
Bolivia	\$1889 (\$965–\$2396)	0.53 (0.27–0.67)	7.68 (3.92–9.74)
Honduras	\$1603 (\$819–\$2033)	0.62 (0.32–0.79)	8.55 (4.36–10.84)
India	\$487 (\$249–\$618)	0.24 (0.12–0.30)	7.64 (3.90–9.69)
Kenya	\$612 (\$312–\$776)	0.32 (0.16–0.41)	7.33 (3.74–9.30)
Nigeria	\$374 (\$191–\$474)	0.17 (0.09–0.21)	5.23 (2.67–6.63)
Pakistan	\$299 (\$153–\$379)	0.20 (0.10–0.26)	7.56 (3.86–9.59)
Philippines	\$1105 (\$564–\$1401)	0.32 (0.16–0.40)	7.78 (3.97–9.86)
Ukraine	\$1892 (\$966–\$2400)	0.52 (0.26–0.66)	7.62 (3.89–9.67)
<b>Low-income countries</b>			
Afghanistan	\$320 (\$101–\$503)	0.65 (0.20–1.02)	4.86 (1.53–7.64)
DR Congo	\$87 (\$28–\$137)	0.15 (0.05–0.23)	4.25 (1.34–6.68)
Ethiopia	\$124 (\$39–\$194)	0.14 (0.05–0.23)	4.62 (1.45–7.26)
Haiti	\$261 (\$82–\$410)	0.20 (0.06–0.31)	4.58 (1.44–7.20)
Mali	\$138 (\$43–\$216)	0.16 (0.05–0.25)	4.02 (1.26–6.31)
Rwanda	\$254 (\$80–\$398)	0.31 (0.10–0.49)	4.93 (1.55–7.75)
Uganda	\$139 (\$44–\$219)	0.17 (0.05–0.27)	4.30 (1.35–6.76)

Data are threshold (range). QALY=quality-adjusted life-year. GDP=gross domestic product per capita. HEpc=health expenditure per capita.

Table 3: Cost-effectiveness threshold per QALY in US\$ (2019) for selected countries

## CONCLUSÕES

Determining the efficiency path to universal health coverage: cost-effectiveness thresholds for 174 countries based on growth in life expectancy and health expenditures

*Andres Pichon-Riviere, Michael Drummond, Alfredo Palacios, Sebastián Garcia-Marti, Federico Augustovski*

The Lancet, Jun 2023

# Evidência Científica 1

- ❑ É improvável que o BDL seja custo-efetivo em comparação com as terapias potenciais etanercepte SEB e adalimumabe SEB

CADTH COMMON DRUG REVIEW

## Pharmacoeconomic Review Report

Brodalumab (SILIQ)  
(Valeant Canada LP)

Table 14: Costs for Each Comparator

	Induction Cost	Post-Induction to End Year 1 Cost	Year 1 Total Costs	Subsequent Year Costs
Brodalumab (Siliq)	\$4,515.00	\$12,900.00	\$17,415.00	\$16,770.00
Adalimumab (Humira)	\$6,159.76	\$15,399.40	\$21,559.16	\$20,019.22
Etanercept (Enbrel)	\$9,743.64	\$16,234.40	\$25,977.04	\$21,104.72
Infliximab (Remicade)	\$14,813.40	\$24,689.00	\$39,502.40	\$32,095.70
Ixekizumab (Taltz)	\$12,152.00	\$15,190.00	\$27,342.00	\$19,747.00
Secukinumab (Cosentyx)	\$9,870.00	\$16,450.00	\$26,320.00	\$19,740.00
Guselkumab (Tremfya)	\$9,179.22	\$12,238.96	\$21,418.18	\$19,888.31
Ustekinumab 45 mg (Stelara)	\$9,186.28	\$13,779.42	\$22,965.70	\$20,669.13
Ustekinumab 90 mg (Stelara)	\$9,186.28	\$13,779.42	\$22,965.70	\$20,669.13
Adalimumab SEB	\$3,695.86	\$9,239.64	\$12,935.50	\$12,011.53
Etanercept SEB	\$6,456.00	\$10,760.00	\$17,216.00	\$13,988.00
Infliximab SEB (Inflectra)	\$7,875.00	\$13,125.00	\$21,000.00	\$17,062.50

SEB = subsequent entry biologic.

Source: Manufacturer's pharmacoeconomic submission.<sup>4</sup>



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



A5SECTOR

consultoria em gestão de saúde



# Evidência Científica 1

## Custo de Cada Comparador - Dolar Canadense

MEDICAMENTO	CUSTO DE INDUÇÃO	PÓS INDUÇÃO AO FINAL DO 1º ANO	CUSTO TOTAL DO 1º ANO	CUSTO DE ANO SUBSEQUENTE
Brodalumab (Siliq)	4,515.00	12,900.00	17,415.00	16,770.00
Adalimumab SEB	3,695.86	9,239.64	12,935.50 (-26%)	12,011.53 (-28%)
Etanercept SEB	6,456.00	10,760.00	17,216.00	13,988.00
Fonte: Submissão farmacoeconômica do fabricante				
Adalimumabe SEB registrados na ANVISA: Hadlima, Amgevita, Hyrimoz, Hulio, Xilbrilada, Idacio				
Etanercept SEB registrados na ANVISA: Brenzys, Erelzi, Enbrel, Benepali				

# TABELA CMED

	SUBSTÂNCIA	LABORATÓRIO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	PF 18%
751	ADALIMUMABE	FRESENIUS KABI BRA	IDACIO	50 MG/ML SOL INJ SC CT 2 SE	3674.76
752	ADALIMUMABE	FRESENIUS KABI BRA	IDACIO	50 MG/ML SOL INJ SC CT 2 C/	3674.76
753	ADALIMUMABE	SANDOZ DO BRASIL I	HYRIMOZ	40 MG SOL INJ CT BL PLAS X 2	10508.53
754	ADALIMUMABE	SANDOZ DO BRASIL I	HYRIMOZ	40 MG SOL INJ CT 2 CANETA I	10508.53
759	ADALIMUMABE	AMGEN BIOTECNOL	(AMGEVITA	50 MG/ML SOL INJ CT 2 SER F	3080.05
763	ADALIMUMABE	PFIZER BRASIL LTDA	XILBRILADA	40MG SOL INJ CT X 2 SER PRE	10508.53
764	ADALIMUMABE	PFIZER BRASIL LTDA	XILBRILADA	40MG SOL INJ CT 2 BL X SER F	10508.53
766	ADALIMUMABE	INSTITUTO BUTANTA	INSTITUTO BUTANTA	40 MG SOL INJ CT BL PLAS X 2	
770	ADALIMUMABE	SAMSUNG BIOEPIS B	HADLIMA	40 MG SOL INJ CT 2 SER PREE	2862.15
782	ADALIMUMABE	ABBVIE FARMACÊUT	HUMIRA	100 MG/ML SOL INJ CT 2 BL X	10508.53
783	ADALIMUMABE	ABBVIE FARMACÊUT	HUMIRA	100 MG/ML SOL INJ CT 2 BL X	10508.53
786	ADALIMUMABE	ABBVIE FARMACÊUT	HUMIRA	100 MG/ML SOL INJ CT BLX S	10508.53
788	ADALIMUMABE	ABBVIE FARMACÊUT	HUMIRA	100 MG/ML SOL INJ CT 2 BL X	5254.26
	SUBSTÂNCIA	LABORATÓRIO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	PF 18%
3221	BRODALUMABE	LEO PHARMA LTDA	KYNTHEUM	140 MG/ML SOL INJ CT 2 SER	6393.22

# Evidência Científica 4

## Resultado da avaliação do dossiê

- ☐ Em caso de contra-indicação, intolerância ou resposta inadequada a outros tratamentos sistêmicos incluindo ciclosporina, metotrexato ou PUVA: **indício de benefício adicional não quantificável.**
- ☐ Outros pacientes: **benefício menor ou benefício adicional não comprovado.**

## Institute for Quality and Efficiency in Health Care

8/2023, 09:57

[A17-42] Brodalumab (plaque psoriasis) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V



[A17-42] Brodalumab (plaque psoriasis) –  
Benefit assessment according to §35a  
Social Code Book V

Last updated 01.12.2017

### Project information

Project no.:  
A17-42

Commission:  
Commission awarded on 01.09.2017 by the Federal Joint Committee (G-BA).

# Evidência Científica 7

A INCOROPRAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
PELA NICE É RESTRITA E CONDICIONAL E  
SE CARACTERIZA POR:

- ❑ **DESCONTO** NO PREÇO DE VENDA
- ❑ ELEGIBILIDADE **RESTRITA** (similar a DUT 65.5)
- ❑ **ACESSO GERENCIADO** - CONTINUIDADE DE TRATAMENTO **CONDICIONADO À RESPOSTA TERAPÊUTICA**

**NICE** National Institute for  
Health and Care Excellence



Brodalumab for treating  
moderate to severe plaque  
psoriasis

Technology appraisal guidance  
Published: 21 March 2018

# NICE - DESCONTO NO PREÇO DE VENDA

- ❑ O NHS e a Leo Pharma concordaram que o brodalumabe estará disponível para o NHS com um esquema de acesso ao paciente, que o disponibiliza **com desconto**
- ❑ O valor do desconto é mantido como “commercial in confidence”, ou seja, é um valor que proporciona **competitividade comercial** ao produto e **que é confidencial**
- ❑ Para estas informações comerciais confidenciais, o **proprietário detém a responsabilidade pela sua divulgação no domínio público**

**NICE** National Institute for  
Health and Care Excellence



Brodalumab for treating  
moderate to severe plaque  
psoriasis

Technology appraisal guidance  
Published: 21 March 2018

# NICE - ELEGIBILIDADE RESTRITA

**Brodalumabe é recomendado como opção para o tratamento da psoríase em placas em adultos, apenas se cumpridos os condicionantes abaixo:**

- ☐ A doença é grave, conforme definido por um Índice de Área e Gravidade de Psoríase (PASI) total de 10 ou mais e um Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) de mais de 10, e
- ☐ A doença não respondeu a outras terapias sistêmicas, incluindo ciclosporina, metotrexato e PUVA (psoraleno e radiação ultravioleta A de onda longa), ou essas opções são contraindicadas ou não toleradas

**NICE** National Institute for  
Health and Care Excellence



**Brodalumab for treating  
moderate to severe plaque  
psoriasis**

Technology appraisal guidance  
Published: 21 March 2018



# NICE - CONTINUIDADE DE TRATAMENTO CONDICIONADO À RESPOSTA TERAPÊUTICA

**Interromper brodalumabe às 12 semanas se a psoríase não tiver respondido adequadamente, definida como:**

- ❑ Uma **redução de 75% na pontuação PASI** (PASI 75) desde o início do tratamento, ou
- ❑ Uma redução de **50% na pontuação PASI** (PASI 50) e uma **redução de 5 pontos no DLQI** desde o início do tratamento

**NICE** National Institute for  
Health and Care Excellence



**Brodalumab for treating  
moderate to severe plaque  
psoriasis**

Technology appraisal guidance  
Published: 21 March 2018

# Impacto Orçamentário

Tabela 62 - Custo de tratamento com os imunobiológicos, por ordem de custo anual de tratamento

Medicamento Biológico	Primeiro ano		Anos subsequentes	
	Unidades necessárias	Custo total	Unidades necessárias	Custo total
Certolizumabe pegol	28	R\$ 37.265,76 -56,8%	26	R\$ 34.603,92 -58,4%
Adalimumabe	28	R\$ 37.945,04 -56,0%	26	R\$ 35.234,68 -57,6%
Infliximabe	7	R\$ 60.063,37 -30,4%	7	R\$ 60.063,37 -27,7%
Ustequinumabe	6	R\$ 97.444,62 +12,9%	4	R\$ 64.963,08 -21,8%
<b>Brodalumabe</b>	<b>27</b>	<b>R\$ 86.308,47</b>	<b>26</b>	<b>R\$ 83.111,86</b>
Risanquizumabe	12	R\$ 130.311,36	8	R\$ 86.874,24
Guselcumabe	8	R\$ 115.834,00	6	R\$ 86.875,50
Ixequizumabe	17	R\$ 115.689,76	13	R\$ 88.468,64
Etanercepte	52	R\$ 92.939,60	52	R\$ 92.939,60
Secuquinumabe	16	R\$ 138.951,68	13	R\$ 112.898,24



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



A5 SECTOR

consultoria em gestão de saúde



# Impacto Orçamentário

## CUSTO DE CADA COMPARADOR - R\$

MEDICAMENTO	1º ANO	2º-5ª ANO	5 ANOS
BRODALUMABE	86.308,47	332.447,44	418.755,91
USTEQUINUMABE	97.444,62	259.852,32	357.296,94
DIFERENÇA	11.136,15	72.595,12	61.458,97

# Estudo de Avaliação Econômica em Saúde

- ❑ “Optamos por adotar uma abordagem conservadora e manter o padrão de análise anteriormente utilizado, onde **todos os biológicos avaliados são igualmente eficazes e seguros**”
- ❑ Ao assumir que não há superioridade de eficácia do Brodalumabe em relação aos comparadores, no critério da farmacoeconomia de “custo-minimização” e de acordo com o estudo de Impacto Orçamentário, são de menor custo, por ordem: **Certolizumabe-pegol, Adalimumabe, Infliximabe e Ustequinumabe, ficando o Brodalumabe na quinta posição.**



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



A S ECTOR

consultoria em gestão de saúde

# Parecer de Agências Regulatórias

AGÊNCIA	PARECER	OBSERVAÇÕES
CONITEC	Não avaliou	
PCDT DO MS	Não recomendou	PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
NICE	Aprovou	Desconto comercial e Acesso gerenciado
CADTH Canadian Drug Expert Committee	Parecer negativo	Entre Can\$ 43.071 e Can\$ 6.378.680 por QALY

# Parecer de Agências Regulatórias

AGÊNCIA	PARECER	OBSERVAÇÕES
CONITEC	Não avaliou	
PCDT DO MS	Não recomendou	PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
NICE	Aprovou	Desconto comercial e Acesso gerenciado
EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA)	Aprovou	
CADTH Canadian Drug Expert Committee	Parecer negativo	Entre Can\$ 43.071 e Can\$ 6.378.680 por QALY

# PROTOSCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - MS

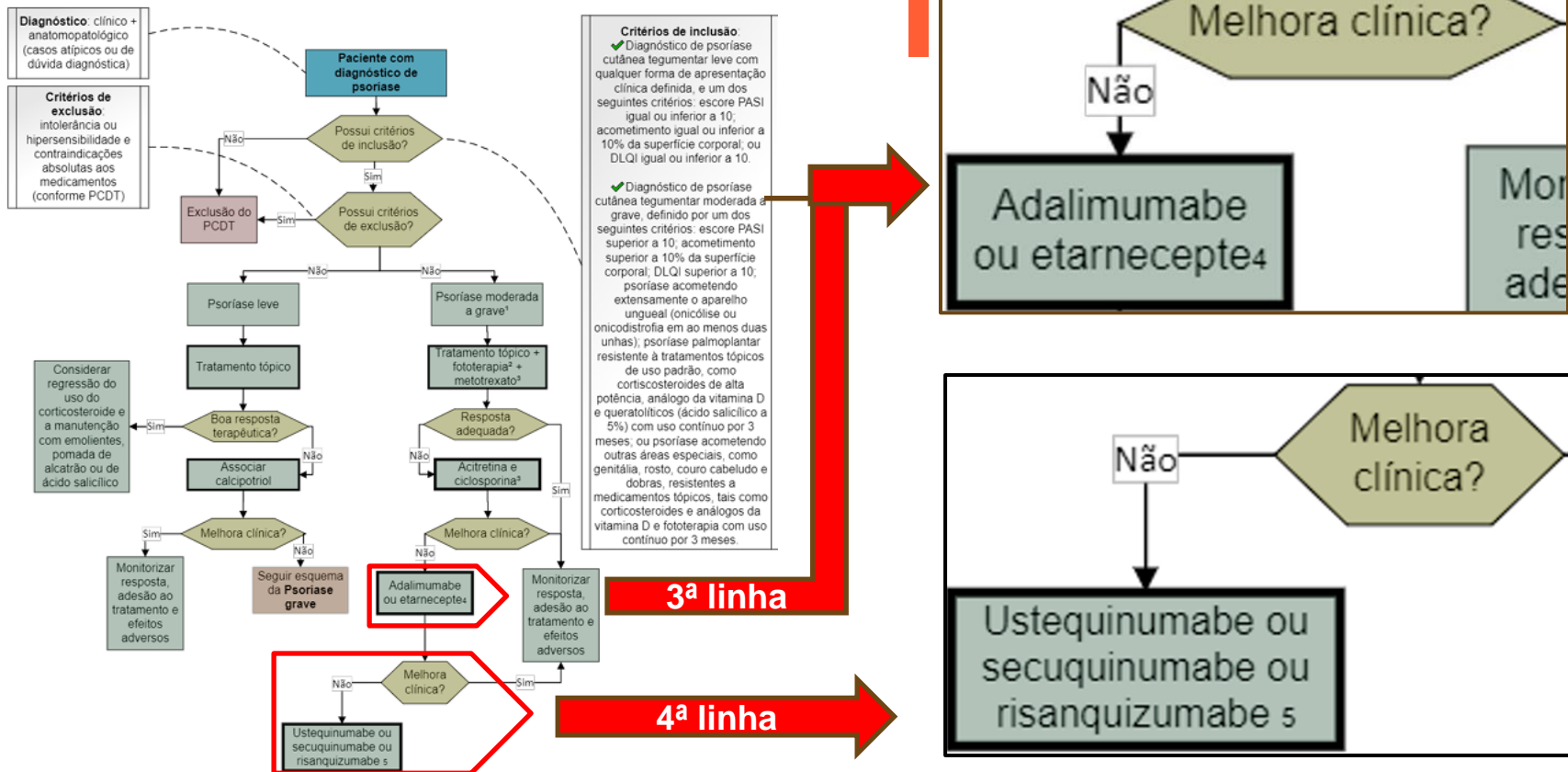


MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE  
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 18, de 14 de outubro de 2021.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase.

# PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - MS



# PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - MS

<sup>1</sup>Se Psoríase grave ( $\geq 10\%$  da superfície corporal ou PASI  $\geq 10$ ), encaminhar para serviço especializado de dermatologia e iniciar fototerapia, se disponível;

<sup>2</sup>Fototerapia está indicada nas seguintes situações:

- ✓ Radiação UVB de banda estreita: pacientes que não toleram medicamento por via oral; pacientes que relatam rápida melhora com exposição solar; pacientes com lesões de espessura fina; pacientes em gestação ou lactação; e pacientes pediátricos.
- ✓ Fototerapia com PUVA: pacientes com placas espessas; pacientes com envolvimento palmoplantar, por penetrar melhor nessas regiões; pacientes com lesões ungueais; e pacientes que apresentaram falha terapêutica à fototerapia com radiação UVB.

<sup>3</sup>Acitretina em primeira linha para psoríase pustulosa ou eritrodérmica. Ciclosporina pode ser associada a acitretina em casos de maior gravidade;

<sup>4</sup> Etarnecepte está recomendado para população pediátrica;

<sup>5</sup> Ustequinumabe ou secuquinumabe ou risanquizumabe estão indicados após terapia com metotrexato, acitretina e ciclosporina em caso de contraindicação absoluta ou contraindicação relativa ao adalimumabe com justificativa médica.


- ❑ Demanda suprida
- ❑ Custo utilidade inviável
- ❑ Perfil de segurança incerto
- ❑ Impacto Orçamentário significativo frente a imunobiológicos já incorporados

## CONCLUSÃO



## CONCLUSÃO GERAL

**MANIFESTAMOS A NOSSA NÃO  
RECOMENDAÇÃO À  
INCORPORAÇÃO AO ROL ANS**

A photograph of four business professionals in a meeting. On the left, a woman with dark curly hair is smiling and gesturing with her hands. Next to her, a man with glasses and a beard is also smiling and gesturing. To his right, a woman with short blonde hair is looking towards him. On the far right, a man with a beard is partially visible, looking towards the group. They are all dressed in business casual attire. The background is a bright, out-of-focus office environment.

## UAT 122 – Brodalumabe para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave

janeiro/2024

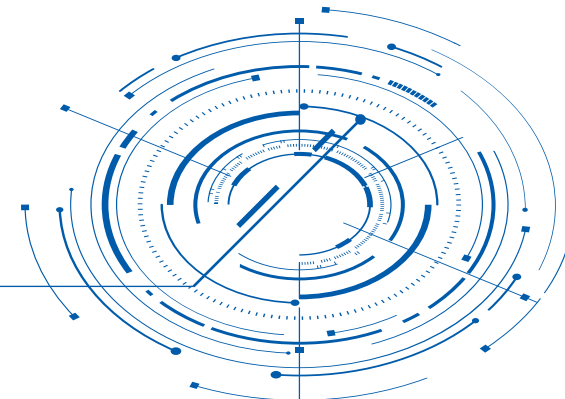


*Confederação Nacional da Indústria*

**PELO FUTURO DA INDÚSTRIA**

# Indicação e proposta submissão

---

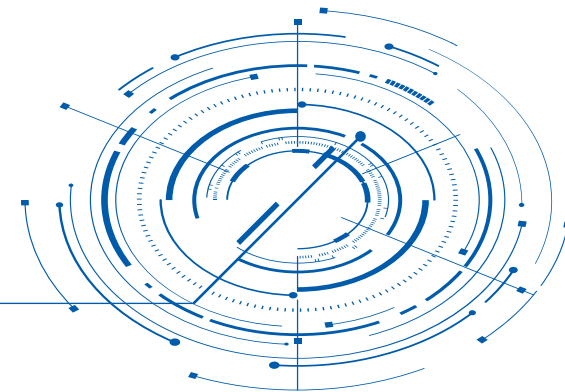


**Indicação aprovada na Anvisa:** Kyntheum® (brodalumabe) é indicado para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em pacientes adultos que são elegíveis para terapia sistêmica ou fototerapia.

**Posologia e forma de administração:** A dose recomendada é de 210 mg administrada por injeção subcutânea nas semanas 0, 1 e 2, seguida de 210 mg a cada 2 semanas.

Não há proposta de DUT – portanto não há definição de psoríase moderada a grave defendida pelo proponente

# Cobertura Atual



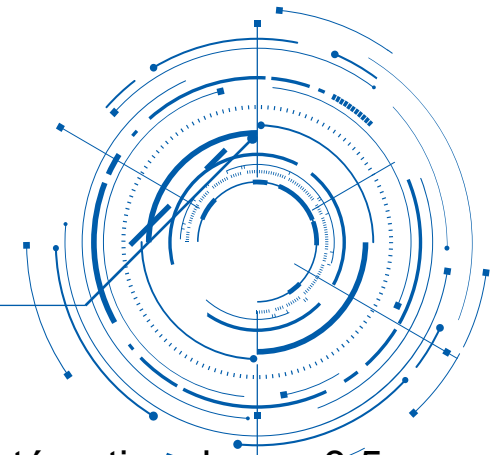
## Cobertura obrigatória dos medicamentos

Adalimumabe, Etanercepte, Guselcumabe, Infliximabe, Ixequizumabe, Secuquinumabe, Ustequinumabe, Risanquizumabe1 ou Certolizumabe pegol2

para pacientes com psoríase moderada a grave, com falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas), que atendam a pelo menos um dos seguintes critérios: a. Índice da Gravidade da Psoríase por Área - PASI superior a 10; b. Acometimento superior a 10% da superfície corporal; c. Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia - DLQI superior a 10; d. Psoríase acometendo extensamente o aparelho ungueal, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10; e. Psoríase palmo-plantar, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10; f. Psoríase acometendo outras áreas especiais, como genitália, rosto, couro cabeludo e dobras, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10.

Atualmente existem 09 medicamentos cobertos para o tratamento da psoríase, sendo que, 02 foram cobertos em 2022 – Risanquizumabe e Certolizumabe pegol. Três desses medicamentos tem o mesmo princípio de ação que o proposto (inibidor da IL 17 A)

# Psoríase



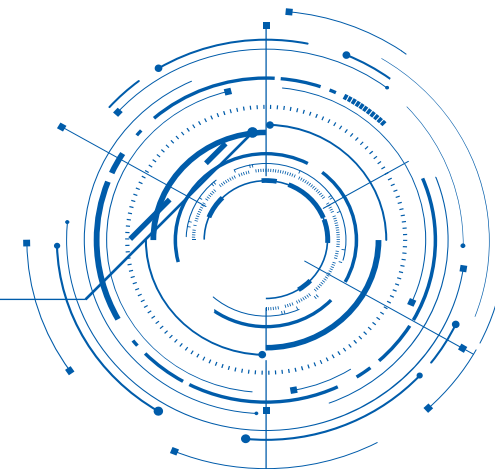
“A psoríase impacta de forma considerável a expectativa de vida dos pacientes, cuja redução está estimada em 3,5 anos para homens e em 4,4 anos para mulheres(3,5–7). ”

“O diagnóstico da psoríase é essencialmente clínico e laboratorial. Os tratamentos atualmente disponíveis são titulados de acordo com o impacto na qualidade de vida, localização das lesões (como genitália, região palmo-plantar e unhas) e com a gravidade do acometimento da pele (leve, moderado ou grave) (1–3).”

“Existem diversas ferramentas validadas para avaliar a gravidade da doença e para classificar as respostas terapêuticas com objetividade. Para avaliação da gravidade clínica, costuma-se utilizar três escores: o Índice da Gravidade da Psoríase por Área (PASI – *Psoriasis Area and Severity Index*), a Área de Superfície Corpórea (BSA – *Body Surface Area*) e a Avaliação Global Médica da Psoríase (PGA – *Psoriasis Global Assessment*).”



# PICO

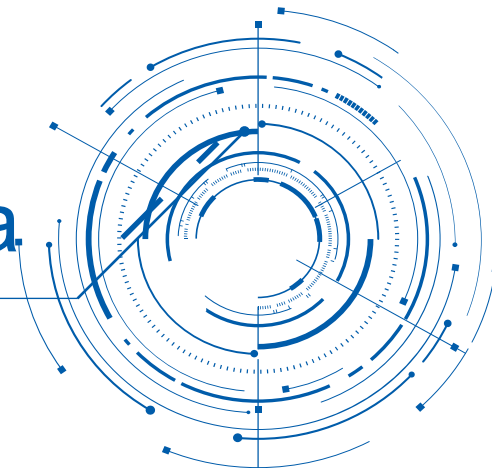


**Tabela 23.** Questão de pesquisa estruturada no formato “PICOT”

<b>(P) Paciente ou Problema de saúde</b>	Pacientes adultos com psoríase moderada a grave em placas
<b>(i) Intervenção</b>	brodalumabe
<b>(C) Comparador</b>	Placebo ou qualquer outra droga com a mesma finalidade de tratamento
<b>(O, Outcome) Desfecho</b>	Desfechos de eficácia e segurança
<b>(T) Tipo de estudo</b>	Ensaio clínico randomizado fase III, revisões sistemáticas e metanálises

“O uso de brodalumabe é eficaz em termos de controle da psoríase em placas moderada a grave pelos desfechos PASI, BSA, PGA, DLQI, SF-36 e outros escores indicativos de atividade da doença ou qualidade de vida em comparação ao placebo e a outros tratamentos ativos?”

# Estudos incluídos na revisão sistemática



17 artigos que referem-se a 7 estudos primários (ECR)

Papp *et al*, 2012(21) – medicamento x placebo;

AMAGINE 1 (2 publicações, Papp *et al*, 2016 e Papp *et al*, 2020)(22,23) – medicamento x placebo;

AMAGINE 2 (Lebwohl *et al*, 2015)(24);

AMAGINE 3 (Lebwohl *et al*, 2015, resultados relatados em conjunto na mesma publicação do AMAGINE 2) (24) – medicamento x placebo e ustequinumabe, segmento 12 semanas;

Seo *et al*, 2020 (1 publicação)(25) – medicamento x placebo;

CHANGE (Pinter *et al*, 2021)(26) – medicamento x fumarato de dimetila

Nakagawa *et al*, 2016 (1 publicação)(27) – medicamento x placebo.

**Table 2. Clinical Responses and Patient-Reported Outcomes at Week 12.\***

Outcome	AMAGINE-2				AMAGINE-3			
	Placebo (N=309)	Ustekinumab (N=300)	Brodalumab, 140 mg every 2 wk (N=610)	Brodalumab, 210 mg every 2 wk (N=612)	Placebo (N=315)	Ustekinumab (N=313)	Brodalumab, 140 mg every 2 wk (N=629)	Brodalumab, 210 mg every 2 wk (N=624)
PASI 75 — no.	25	210	406	528	19	217	435	531
% (95% CI)	8 (5–12)	70 (65–75)	67 (63–70)	86 (83–89)	6 (4–9)	69 (64–74)	69 (65–73)	85 (82–88)
P value vs. placebo†‡	—	—	<0.001	<0.001	—	—	<0.001	<0.001
P value vs. ustekinumab	—	—	0.33	0.08†	—	—	0.95	0.007†
sPGA score of 0 or 1 — no.	12	183	354	481	13	179	377	497
% (95% CI)	4 (2–7)	61 (55–67)	58 (54–62)	79 (75–82)	4 (2–7)	57 (52–63)	60 (56–64)	80 (76–83)
P value vs. placebo†‡	—	—	<0.001	<0.001	—	—	<0.001	<0.001
P value vs. ustekinumab	—	—	0.49	<0.001	—	—	0.44	<0.001
PASI 100 — no.	2	65	157	272	1	58	170	229
% (95% CI)	1 (0–2)	22 (17–27)	26 (22–29)	44 (41–49)	0.3 (0–2)	19 (14–23)	27 (24–31)	37 (33–41)
P value vs. placebo†	—	—	<0.001	<0.001	—	—	<0.001	<0.001
P value vs. ustekinumab†	—	—	0.08	<0.001§	—	—	0.007	<0.001§
sPGA score of 0 — no.	2	65	157	274	1	58	170	229
% (95% CI)	1 (0–2)	22 (17–27)	26 (22–29)	45 (41–49)	0.3 (0–2)	19 (14–23)	27 (24–31)	37 (33–41)
P value vs. placebo†	—	—	<0.001	<0.001	—	—	<0.001	<0.001
P value vs. ustekinumab	—	—	0.17	<0.001	—	—	0.004	<0.001
PSI response — no.¶	21	166	314	414	20	162	336	382
% (95% CI)	7 (4–10)	55 (50–61)	51 (47–56)	68 (64–71)	6 (4–10)	52 (46–57)	53 (49–57)	61 (57–65)
P value vs. placebo†	—	—	<0.001	<0.001	—	—	<0.001	<0.001

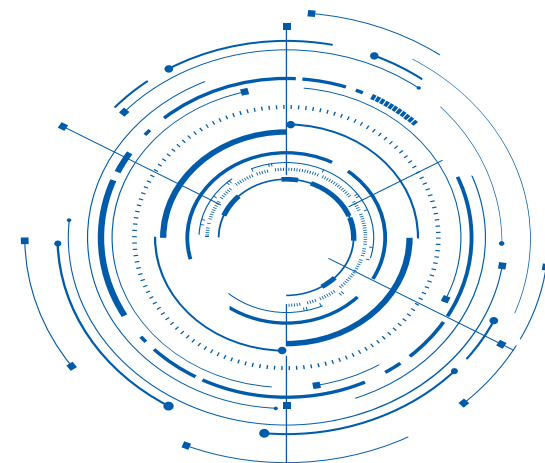
\* In the statistical analysis, missing data were imputed as nonresponses. PASI 75 and PASI 100 responses indicate reductions from baseline in the PASI score of 75% or more and 100%, respectively. N values are the numbers of patients who were randomly assigned to a study regimen and had a valid measurement value at week 12, after imputation. All P values were nominal except as noted otherwise. P values were not calculated for the comparison of brodalumab and ustekinumab for the PSI response definition.

† P values were calculated by means of Bonferroni-based recycling testing (a multiple testing procedure; additional details are provided in the Supplementary Appendix), which includes all primary and key secondary end point comparisons with placebo and ustekinumab, at a significance level of 0.05.

‡ P values in this row are for the coprimary end points in the comparison of brodalumab with placebo.

§ The P value is for the primary end point in the comparison of brodalumab with ustekinumab.

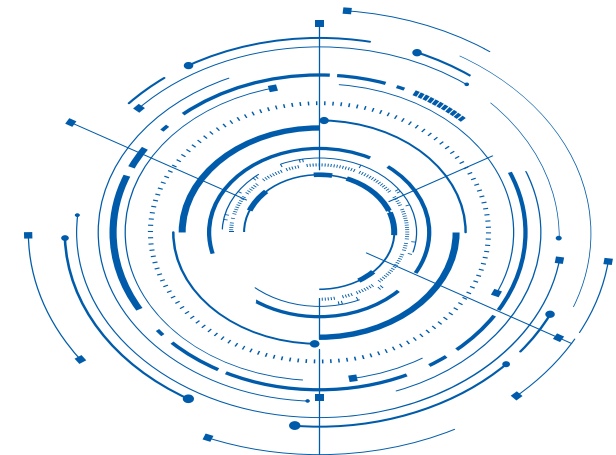
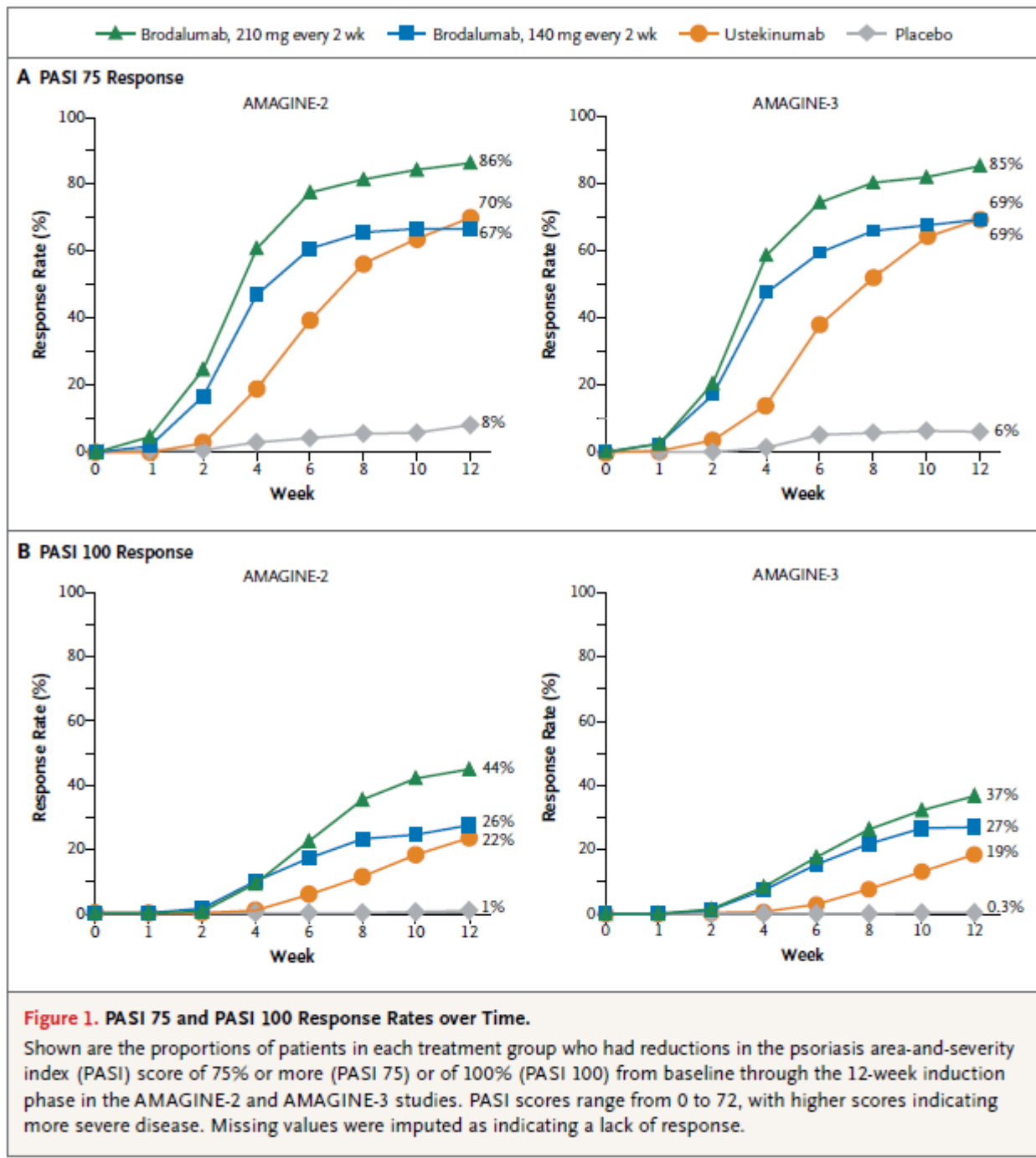
¶ A PSI response was defined as a total score of up to 8, with no item having a score greater than 1.



Phase 3 Studies Comparing  
Brodalumab  
with Ustekinumab in  
Psoriasis  
M. Lebwohl et al, 2015

AMAGINE-2 não há diferença  
de efeito no PASI 75 entre  
Broda e Usteki.  
No AMAGINE-3 a diferença  
ocorre na dose de 210 mg do  
Broda





## Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis

M. Lebwohl et al, 2015

Ao fim de 12 semanas a proporção de pacientes que responderam ao Broda 140 mg e ao Ustek são semelhantes.  
 Com Broda 210 há aumento da proporção de pacientes responsivos.

Table 4. Adverse Events during the Induction Phase.								
Event	AMAGINE-2				AMAGINE-3			
	Placebo (N=309)	Ustekinumab (N=300)	Brodalumab, 140 mg every 2 wk (N=607)	Brodalumab, 210 mg every 2 wk (N=612)	Placebo (N=313)	Ustekinumab (N=313)	Brodalumab, 140 mg every 2 wk (N=626)	Brodalumab, 210 mg every 2 wk (N=622)
	number of patients (percent)							
Any	165 (53.4)	177 (59.0)	365 (60.1)	354 (57.8)	152 (48.6)	168 (53.7)	329 (52.6)	353 (56.8)
Serious*	8 (2.6)	4 (1.3)	13 (2.1)	6 (1.0)	3 (1.0)	2 (0.6)	10 (1.6)	9 (1.4)
Fatal†	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
Leading to discontinuation of study	0	2 (0.7)	8 (1.3)	6 (1.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.8)
Leading to discontinuation of study drug	1 (0.3)	4 (1.3)	7 (1.2)	6 (1.0)	3 (1.0)	2 (0.6)	5 (0.8)	7 (1.1)
Grade 3, 4, or 5‡	10 (3.2)	11 (3.7)	29 (4.8)	25 (4.1)	8 (2.6)	8 (2.6)	25 (4.0)	23 (3.7)

\* A serious adverse event was defined as an event that was fatal or life-threatening, led to inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, caused persistent or substantial disability or incapacity, caused a congenital anomaly or birth defect, or was considered by the investigator to be medically important. Additional details on adverse events are provided in the Supplementary Appendix.

† The fatal event was cerebral infarction (20 days after the last dose).

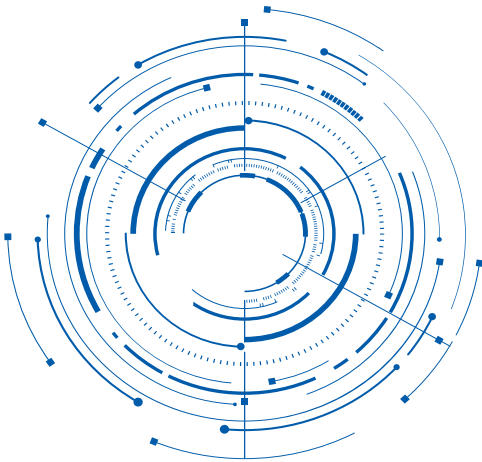
‡ The severity of adverse events was graded in accordance with the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03.

## Brodalumab 140 mg x Ustekinumab (adverse events)

### Results

Relative risk	1.0192
95% CI	0.9090 to 1.1427
z statistic	0.325
Significance level	P = 0.7448
NNT (Harm)	88.355
95% CI	12.635 (Harm) to ∞ to 17.696 (Benefit)

Pior risco de eventos adversos, mas não significativo



Phase 3 Studies  
Comparing  
Brodalumab  
with Ustekinumab in  
Psoriasis  
M. Lebwohl et al, 2015

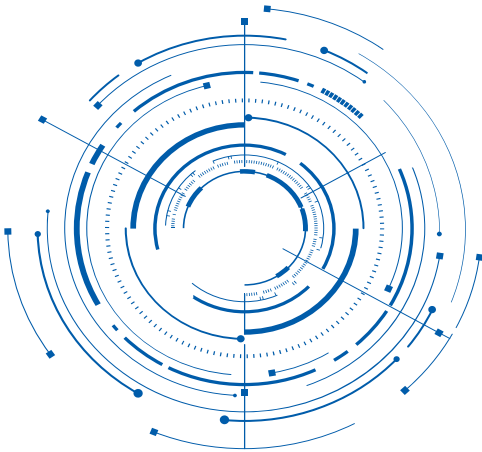
Table 4. Adverse Events during the Induction Phase.

Event	AMAGINE-2				AMAGINE-3			
	Placebo (N=309)	Ustekinumab (N=300)	Brodalumab, 140 mg every 2 wk (N=607)	Brodalumab, 210 mg every 2 wk (N=612)	Placebo (N=313)	Ustekinumab (N=313)	Brodalumab, 140 mg every 2 wk (N=626)	Brodalumab, 210 mg every 2 wk (N=622)
	number of patients (percent)							
Any	165 (53.4)	177 (59.0)	365 (60.1)	354 (57.8)	152 (48.6)	168 (53.7)	329 (52.6)	353 (56.8)
Serious*	8 (2.6)	4 (1.3)	13 (2.1)	6 (1.0)	3 (1.0)	2 (0.6)	10 (1.6)	9 (1.4)
Fatal†	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
Leading to discontinuation of study	0	2 (0.7)	8 (1.3)	6 (1.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.8)
Leading to discontinuation of study drug	1 (0.3)	4 (1.3)	7 (1.2)	6 (1.0)	3 (1.0)	2 (0.6)	5 (0.8)	7 (1.1)
Grade 3, 4, or 5‡	10 (3.2)	11 (3.7)	29 (4.8)	25 (4.1)	8 (2.6)	8 (2.6)	25 (4.0)	23 (3.7)

\* A serious adverse event was defined as an event that was fatal or life-threatening, led to inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, caused persistent or substantial disability or incapacity, caused a congenital anomaly or birth defect, or was considered by the investigator to be medically important. Additional details on adverse events are provided in the Supplementary Appendix.

† The fatal event was cerebral infarction (20 days after the last dose).

‡ The severity of adverse events was graded in accordance with the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03.



Phase 3 Studies  
Comparing Brodalumab  
with Ustekinumab in  
Psoriasis  
M. Lebwohl et al, 2015

Brodalumab 210 mg x Ustekinumab (adverse events)

Results

Relative risk	0.9804
95% CI	0.8729 to 1.1011
z statistic	0.334
Significance level	P = 0.7381
NNT (Benefit)	86.441
95% CI	17.682 (Harm) to ∞ to 12.548 (Benefit)

Melhor risco, sem significância estatística

# AES

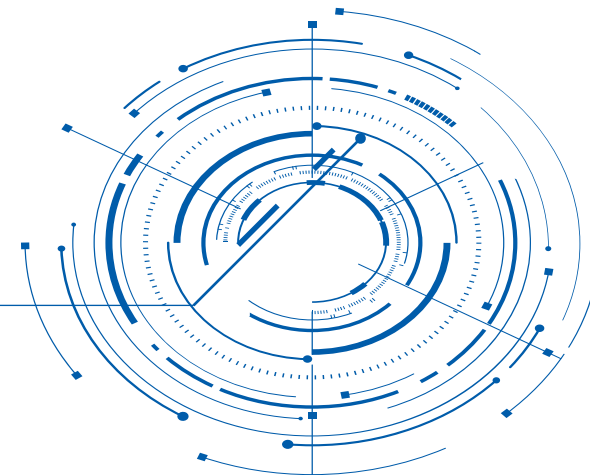
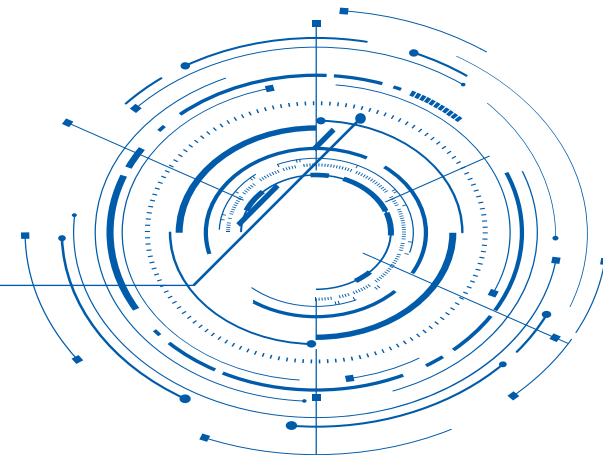


Tabela 4 - Posologia e custo por unidade de cada medicamento considerando PF 18%

Drogas	Via	Posologia	mg /unidade	Custo / unidade
Brodalumabe	Subcutânea	210 mg administrada por injeção subcutânea nas semanas 0, 1 e 2, seguida de 210 mg a cada 2 semanas	210	R\$ 3.196,61
Ustequinumabe	Subcutânea	45 mg administrada nas Semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas	45	R\$ 16.240,77
Etanercepte	Subcutânea	50mg uma vez por semana (em duas injeções únicas de 25 mg administradas no mesmo dia ou com 3 a 4 dias de intervalo)	25	R\$ 893,65

Exemplos de preços dos medicamentos utilizados no EAS

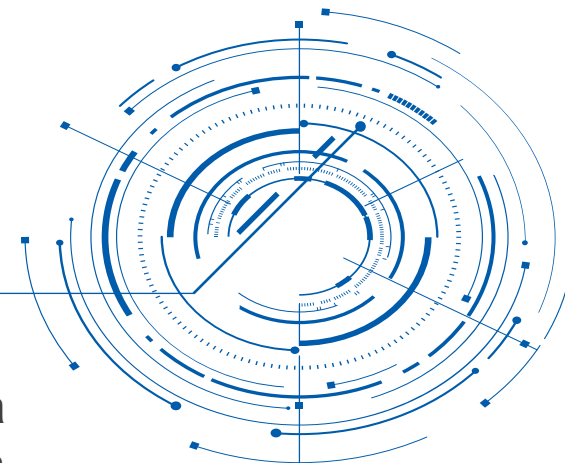
# AES



“Para o PASI-75 Kyntheum® (brodalumabe), é o terceiro com menor custo resposta, o terceiro para o PASI-90 e o terceiro para o PASI-100. Considerando um produto de mecanismo de ação inovador em um mercado com outros 9 biológicos disponíveis, o posicionamento entre os 3 melhores custo-resposta nos desfechos avaliados justificam a necessidade de inclusão de Kyntheum® (brodalumabe) no cenário da Saúde Suplementar”

O mecanismo de ação do medicamento proposto é o mesmo de 3 outros medicamentos já cobertos. Não está clara na frase o que seria “mecanismo de ação inovador”

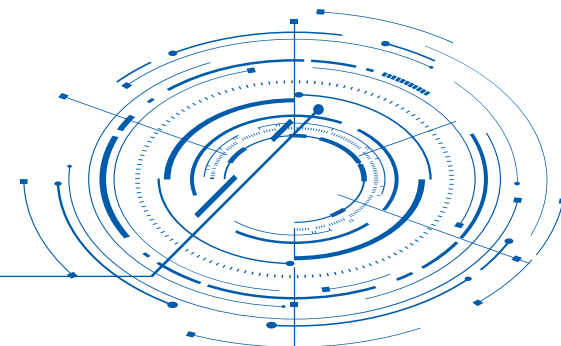
# AES



A estrutura de modelagem utilizada na primeira decisão da ANS sobre a incorporação de biológicos para tratamento da psoríase foi mantida e adaptada para a inclusão do Kyntheum® (brodalumabe) como comparador, uma vez que está incluso na metanálise utilizada como base. Ademais, as outras metanálises publicadas não trouxeram dados contrários ou complementares aos já existentes

Apesar das metanálises demonstrarem uma relativa superioridade de alguns biológicos, incluindo de Kyntheum® (brodalumabe), **o demandante descreve que optou** por adotar uma abordagem conservadora e manter o padrão de análise anteriormente utilizado, onde todos os biológicos avaliados são igualmente eficazes e seguros.

# AES

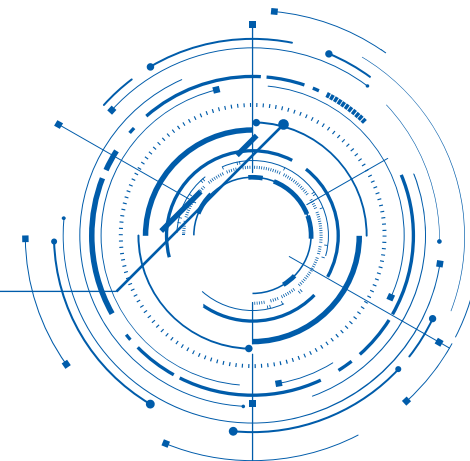


Tratamento	Custo de Tratamento			N. Semanas	N. Doses		
	Custo até resposta	1 ano (com indução)	1 ano manutenção	Tempo até a Resposta	Até a Resposta	1 ano (com indução)	1 ano manutenção
Brodalumabe	R\$ 25.572,88	R\$ 86.308,47	R\$ 83.111,86	12	6	20	18
Adalimumabe	R\$ 13.551,80	R\$ 37.945,04	R\$ 35.234,68	16	10	28	26
Etanercepte	R\$ 21.447,60	R\$ 92.939,60	R\$ 92.939,60	12	12	52	52
Infliximabe	R\$ 36.962,07	R\$ 60.063,37	R\$ 60.063,37	14	4	7	7
Secuquinumabe	R\$ 52.106,88	R\$ 138.951,68	R\$ 112.898,24	12	6	16	13
Ustequinumabe	R\$ 64.963,08	R\$ 97.444,62	R\$ 64.963,08	28	4	6	4
Guselcumabe	R\$ 57.917,00	R\$ 115.834,00	R\$ 86.875,50	16	4	8	6
Ixequizumabe	R\$ 61.247,52	R\$ 115.689,76	R\$ 88.468,64	20	9	17	13
Risanquizumabe	R\$ 43.437,64	R\$ 130.312,92	R\$ 86.875,28	12	4	12	8
Certolizumabe Pegol	R\$ 7.985,52	R\$ 37.265,76	R\$ 34.603,92	16	4	12	8

A planilha de cálculo do proponente, considerando as doses necessárias até a resposta e a terapia de manutenção, mostra, medicamentos com custos muito diferentes para o mesmo resultado, segundo o proponente - “onde todos os biológicos avaliados são igualmente eficazes e seguros”

O Certolizumabe Pegol menor custo final de tratamento é um TNF-Alfa

O Ixequizumabe e o Secuquinumabe são IL-17-A – com custos próximos ou superiores ao Brodalumabe

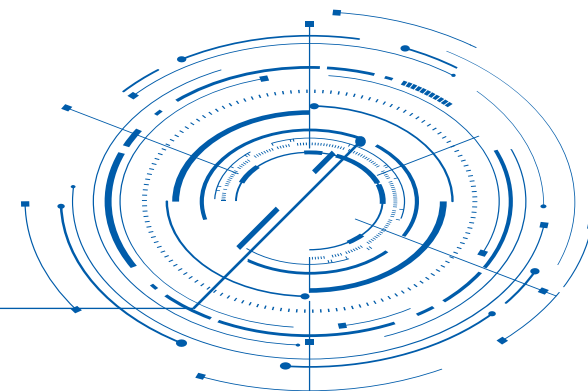


A disponibilidade de diferentes alternativas de tratamento é justificada pelo caráter autoimune da psoríase, assim, os medicamentos disponíveis possuem diferentes mecanismos de ação e moléculas-alvo. (4,13) Com relação aos imunobiológicos, há medicamentos capazes de inibir tanto  $TNF\alpha$  – uma molécula que desempenha papel central na fisiopatologia da psoríase - como é o caso do adalimumabe, infliximabe e etanercepte, quanto interleucinas, tais como ustekinumabe, secuquinumabe, ixequizumabe e guselcumabe. No entanto, esses medicamentos ainda apresentam falha no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave, tornando a doença de difícil manejo.

Justificativa para inclusão do certolizumabe pegol



# AES



Tratamento	Custo de Tratamento			N. Semanas	N. Doses		
	Custo até resposta	1 ano (com indução)	1 ano manutenção	Tempo até a Resposta	Até a Resposta	1 ano (com indução)	1 ano manutenção
Brodalumabe	R\$ 25.572,88	R\$ 86.308,47	R\$ 83.111,86	12	6	20	18
Adalimumabe	R\$ 13.551,80	R\$ 37.945,04	R\$ 35.234,68	16	10	28	26
Etanercepte	R\$ 21.447,60	R\$ 92.939,60	R\$ 92.939,60	12	12	52	52
Infliximabe	R\$ 36.962,07	R\$ 60.063,37	R\$ 60.063,37	14	4	7	7
Secuquinumabe	R\$ 52.106,88	R\$ 138.951,68	R\$ 112.898,24	12	6	16	13
Ustequinumabe	R\$ 64.963,08	R\$ 97.444,62	R\$ 64.963,08	28	4	6	4
Guselcumabe	R\$ 57.917,00	R\$ 115.834,00	R\$ 86.875,50	16	4	8	6
Ixequizumabe	R\$ 61.247,52	R\$ 115.689,76	R\$ 88.468,64	20	9	17	13
Risanquizumabe	R\$ 43.437,64	R\$ 130.312,92	R\$ 86.875,28	12	4	12	8
Certolizumabe Pegol	R\$ 7.985,52	R\$ 37.265,76	R\$ 34.603,92	16	4	12	8

A planilha de cálculo do proponente, considerando as doses necessárias até a resposta e a terapia de manutenção, mostra, medicamentos com custos muito diferentes para o mesmo resultado, segundo o proponente - “onde todos os biológicos avaliados são igualmente eficazes e seguros”

O Certolizumabe Pegol menor custo final de tratamento é um TNF-Alfa

O Ixequizumabe e o Secuquinumabe são IL-17-A – com custos próximos ou superiores ao Brodalumabe

# AIO

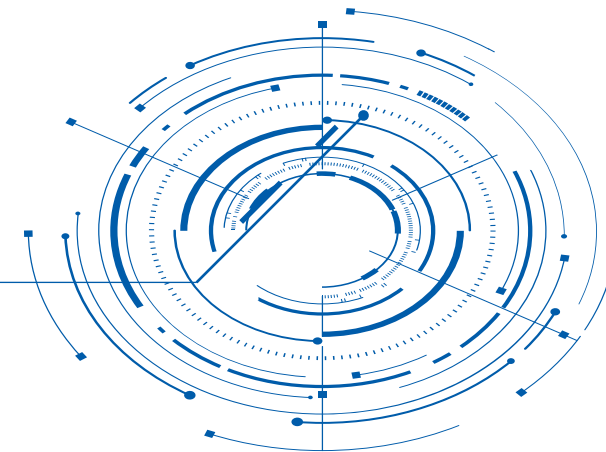
## CENÁRIO PROPOSTO 1

Com base na estimativa de pacientes por epidemiologia e a mudança de participação de mercado no cenário proposto 1, a inclusão de Kyntheum® (brodalumabe) poderá ocasionar uma redução de R\$ 2.395.244.950,37 no impacto orçamentário ao longo de 5 anos (Tabela ).

Tabela 13 - Impacto orçamentário incremental ano-a-ano, considerando a abordagem epidemiológica e o cenário proposto 1

	2024	2025	2026	2027	2028	Em 5 anos
Cenário atual Imunobiológicos atuais	R\$ 791.901.877	R\$ 629.160.167	R\$ 634.624.889	R\$ 639.899.299	R\$ 644.865.142	R\$ 3.340.451.475
Cenário proposto Adição do brodalumabe	R\$ 236.664,386	R\$ 176.023.901	R\$ 176.075.687	R\$ 177.535.108	R\$ 178.907.443	R\$ 945.206.524
Impacto orçamentário	-R\$ 555.237.491,23	-R\$ 453.136.366,66	-R\$ 458.549.201,78	-R\$ 462.364.191,30	-R\$ 465.957.699,38	-R\$ 2.395.244.950,37

Com base na estimativa de pacientes por demanda aferida e a mudança de participação de mercado no cenário porposto 1, a inclusão de Kyntheum® (brodalumabe) pode ocasionar uma redução de R\$ 24.998.252,34 no impacto orçamentário ao longo de 5 anos (Tabela 14).

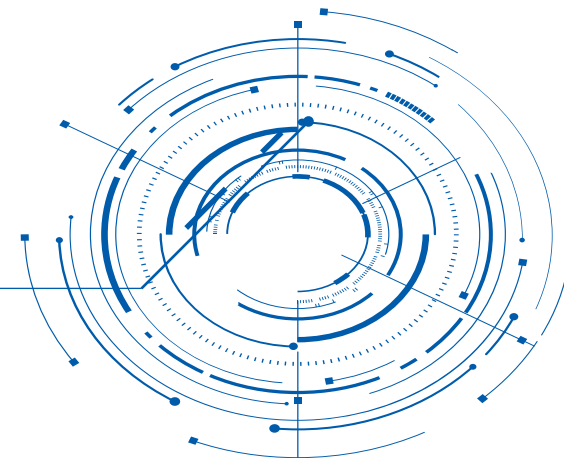


A redução aferida pressupõe:

Determinado *market share* para Secuquinumabe de 25% em 2024 e 5,4% para IXEquizumabe. Maior *market share* foi para Guselcumabe

Resultado depende das doses que depende do NNT que se basearam na resposta equivalente de todos os medicamentos

# Parecer



Considerando que todos os medicamentos comparados tem a mesma resposta,

Que existem disponíveis terapias com mesmo mecanismo de ação da proposta,

Que existem medicamentos com custos muito menores,

Que a comparação no AIO foi pela média dos medicamentos já cobertos

Recomendamos:

## DESFAVORÁVEL A INCORPORAÇÃO

Revisar o arsenal terapêutico atualmente coberto para psoríase e identificar, no cenário atual, quais são as melhores opções terapêuticas considerando o que aconteceu (desfecho x custos) após a cobertura.



## Núcleo de Avaliação em Tecnologia em Saúde(NATS)

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão  
Preto - HC-FMRP

Universidade de São Paulo - USP





*Confederação Nacional da Indústria*  
**PELO FUTURO DA INDÚSTRIA**

**UAT 122**

# **BRODALUMABE PARA O TRATAMENTO DE PSORÍASE MODERADA A GRAVE**

**RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC**

**28ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE**

**24/04/2024**

- **Protocolo:** 2023.2.000170
- **Proponente:** LEO PHARMA LTDA
- **Nº UAT:** 122
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Brodalumabe
- **Indicação de uso:** Tratamento da psoríase em placas moderada a grave, com falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas)
- **Tecnologia alternativa disponível no Rol:** Outros imunobiológicos para o tratamento da população alvo: adalimumabe, certolizumabe-pegol, etanercepte, guselcumabe, infliximabe, ixequizumabe, risankizumabe, secuquinumabe ou ustequinumabe

## PERGUNTA DE PESQUISA

O uso de brodalumabe é eficaz e seguro em pacientes com psoríase em placas moderada a grave, considerando-se desfechos relativos ao controle clínico e atividade da doença, à qualidade de vida e aos eventos adversos, em comparação a outros tratamentos disponíveis na saúde suplementar?

<b>P</b> (população)	Pacientes adultos com psoríase moderada a grave em placas
<b>I</b> (intervenção)	Brodalumabe
<b>C</b> (comparadores)	Medicamentos <b>imunobiológicos disponíveis na saúde suplementar</b> que podem ser utilizados para a mesma indicação: Adalimumabe, Certolizumabe-pegol, Etanercepte, Infliximabe, Guselcumabe, Risanquizumabe, Ustequinumabe, Ixequizumabe e Secuquinumabe
<b>O</b> (desfecho)	<b>Primários:</b> <u>Escores validados de controle clínico e atividade da doença:</u> PASI 75, PASI 90 e PASI 100 e sPGA 0/1 <u>Segurança:</u> Eventos Adversos <u>Qualidade de vida:</u> DLQI 0-1 <b>Secundários:</b> IGA 0-1
<b>T</b> (tipos de estudos)	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise que incluam ensaios clínicos randomizados (ECR) fase III; Estudos primários: ECRs de fase III; e, na ausência desses, Estudos observacionais comparados bem delineados, com seguimento mínimo de um ano, especialmente para desfechos de segurança



- ❑ O **Proponente** incluiu 17 publicações relativas a 7 estudos primários (ECR), além de 3 revisões sistemáticas (RS)
  - Não apresentou quadro com as características dos estudos incluídos
  - Não apresentou quadro com resumo dos resultados dos estudos incluídos
  - **Incluiu estudos que utilizaram apenas placebo como comparador**
- ❑ Os **Pareceristas** incluíram 8 estudos, sendo 2 revisões sistemáticas (RS) com meta-análise em rede (MAR), 3 ensaios clínicos (EC) e 3 estudos observacionais (EO) *post-hoc* dos ECRs AMAGINE 2 e 3
  - 2 ECR (AMAGINE 2 e 3) com comparação direta entre Brodalumabe e Ustequinumabe ou placebo; 1 ECR (COBRA) com comparação direta entre Brodalumabe e Guselcumabe; 3 EO (Kokolakis, 2022, McMichael, 2019 e Papp, 2018) de análise *post-hoc* dos ECR AMAGINE 2 e 3; e 2 RS (Fahrbach, 2021 e Yasmeeen, 2022) com comparações indiretas (MAR) entre Brodalumabe e outros medicamentos da classe IL-17, IL-23 e TNF-alfa (disponíveis na SS)
  - **Excluíram estudos que realizaram comparação apenas entre Brodalumabe e placebo**
  - Conduziram uma pesquisa no ClinicalTrials, identificando 5 estudos. Apenas o estudo AMAGINE-2 e AMAGINE-3 foram incluídos na análise (preenchiem critérios de inclusão do PICOS e tinham resultados publicados)

## Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS

Estudo (Autor, ano)	Pais, cenário - Desenho	População (n)	Intervenção / Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação
KOKOLAKIS, 2022	Multicêntrico - Análise post hoc	Pacientes com psoríase em placas moderada a grave e artrite psoriásica concomitante (n=929)	Brodalumabe (n=339) X Ustequinumabe (n=590)	PASI 100 (52sem), PSI (52sem), DLQI de 0/1 (0, 2, 4 e a cada 4ª sem a partir daí, ao longo das 52sem seguintes)
AMAGINE-2, 2018	Multicêntrico - ECR	Pacientes com psoríase em placas moderada a grave e artrite psoriásica concomitante (n=1831)	Brodalumabe 210 mg (n=612) e Brodalumabe 140mg (n=610) X Ustequinumabe 45mg ou 90 mg (n=300) e placebo (n=309)	sPGA (12sem), PASI 75 (12sem), PASI 100 (12sem), sintomas de resultados relatados pelo pac (12sem), Inc. de EA (12sem-5a), Inc. de EA de interesse no sujeito (12sem-5a), Presença de Ac anti- brodalumabe (12sem-5a)
AMAGINE-3, 2018	Multicêntrico - ECR	Pacientes com psoríase em placas moderada a grave (n=1881)	Brodalumabe 210 mg (n=624) e Brodalumabe 140mg (n=629) X Ustequinumabe 45 mg ou 90 mg (n=313) e placebo (n=315)	PASI 75 (sem12), sPGA 0/1 (sem12), sintomas de resultados relatados pelo pac (12sem), Inc. de EA (12sem-5a), Inc. de EA de interesse no sujeito (12sem-5a), Presença de Ac anti-brodalumabe (12sem-5a)

## Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS

Estudo (Autor, ano)	Pais, cenário - Desenho	População (n)	Intervenção / Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação
McMichael, 2019	Multicêntrico - Análise post hoc	Subgrupo dos pacientes do ECR AMAGINE 2/3 (fase de indução: n=1.849 / fase de manutenção: n= 929)	Brodalumabe X Ustequinumabe	Eficácia, segurança e qualidade de vida
Papp, 2018	Multicêntrico - Análise post hoc ECR AMAGINE 2/3	Subgrupo: pacientes com exposição prévia à biólogicos (n=493)	Brodalumabe X Ustequinumabe	Impacto da exposição prévia à biológicos na eficácia e segurança do brodalumabe e ustecinumabe
Reich, 2024	Multicêntrico - ECR COBRA	Pacientes com psoríase em placas moderada a grave que ainda apresentam alguns sintomas remanescentes após o tratamento com ustecinumabe (n=113)	Brodalumabe 210 mg a cada 2 sem X Guselcumabe 100 mg a cada 8 sem	<u>Desfecho Primário:</u> (A) Proporção de pacientes com resposta PASI-100 na sem 16. <u>Desfechos secundários:</u> (A) Tempo para resposta PASI-90; (B) Tempo para a resposta PASI-100; (C) Perfil de segurança e ocorrência de eventos adversos; (D) Tempo para resposta PASI-100; (E) IGA 0; (F) IGA 0/1; (G) DLQI 0/1; (H) SF-36v2 (físico); (I) SF-36v2 (mental); (J) NRS (prurido); (K) NRS (dor)

## Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS

Estudo (Autor, ano)	Pais, cenário - Desenho	População (n)	Intervenção / Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação
Fahrbach, 2021	USA – RSMAR	Pacientes com psoríase moderada a grave (n=**)	<p>Brodalumabe</p> <p>X</p> <p>Adalimumabe* Certolizumabe pegol* Etanercepte* Guselcumabe* Infliximabe* Ixekizumabe* Risancizumabe* Secucinumabe* Tildracizumabe Ustecinumabe* Acitretina, Apremilaste, Ciclosporina, Fumarato de dimetilo, Metotrexato</p>	<p>PASI 50</p> <p>PASI 75</p> <p>PASI 90</p> <p>PASI 100</p>
Yasmeen, 2022	Inglaterra – RSMAR	Pacientes com psoríase em placa moderada a grave (n=11.237)	<p>Brodalumabe 210 mg (terapia indução) Brodalumabe 210 mg (terapia manutenção)</p> <p>X</p> <p>Ustequinumabe* Ixekizumabe* Risancizumabe* Etanercepte* Secuquinumabe* Adalimumabe* Guselcumabe* Placebo Apremilaste Certolizumabe* Infliximabe*</p>	<p>Em 1 ano:</p> <p>PASI 75</p> <p>PASI 90</p> <p>PASI 100</p>

*\*Medicamentos incluídos no ROL para tratamento da psoríase em placa moderada a grave. Para fins da presente análise, foram considerados apenas os medicamentos imunobiológicos incluídos no ROL para a descrição dos resultados.*

*\*\*Não apresenta nenhum descritivo do tamanho amostral total e nem de cada estudo*

❑ Os ensaios clínicos AMAGINE-2, AMAGINE 3 e COBRA, bem como os estudos Kokolakis, 2022, Papp, 2018 e McMichael, 2019 (análises post hoc de subgrupos de pacientes dos ECR AMAGINE 2 e 3), demonstram que:

❑ **Desfecho PASI:**

- **Brodalumabe, na dose de 210 mg a cada duas semanas, apresenta maior chance de alcançar o desfecho PASI comparativamente com placebo e Ustequinumabe (ECR AMAGINE-2 e 3).**
- O ECR COBRA não identificou diferença estatisticamente significativa na comparação de Brodalumabe com Guselcumabe para esse desfecho
- A certeza da evidência para os desfechos PASI 75 e 100 foi considerada alta. Para PASI 90, a certeza da evidência foi considerada moderada

❑ Os ensaios clínicos AMAGINE-2, AMAGINE 3 e COBRA, bem como os estudos Kokolakis, 2022, Papp, 2018 e McMichael, 2019, demonstram que:

❑ **Desfecho de qualidade de vida (DLQI):**

- **Brodalumabe apresentou superioridade no desfecho de qualidade de vida (DLQI) quando comparado ao Ustequinumabe e placebo** (análise post hoc dos ECR AMAGINE-2 e 3), com significância estatística para todos os subgrupos de pacientes analisados
- Em relação ao ECR COBRA, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para esse desfecho (DLQI)
- A certeza de evidência foi considerada moderada

### ☐ Desfecho de **avaliação global estática do médico (sPGA)**:

- **Brodalumabe apresentou superioridade ao alcance do sPGA quando comparado ao Ustequinumabe e ao placebo**, com significância estatística para todos os subgrupos de pacientes analisados
- No ECR COBRA, Brodalumabe mostrou resultados semelhantes, sem diferença em relação ao Guselcumabe
- A certeza de evidência foi considerada moderada

### ☐ Desfecho de **Eventos Adversos (EA)**:

- ☐ Brodalumabe apresentou mais eventos adversos (EA) que o Ustequinumabe no ECR AMAGINE-3; porém, no ECR AMAGINE-2, a intervenção apresentou menos EA
- ☐ Em relação ao ECR COBRA, Brodalumabe apresentou mais EA quando comparado ao Guselcumabe, com exceção para os EA graves, ideação suicida e infecção
- ☐ certeza de evidência foi considerada muito baixa

ESTUDOS	INTERVENÇÃO vs COMPARADOR(ES)	DESFECHO PASI	CERTEZA DA EVIDÊNCIA
AMAGINE-2 e 3, KOKOLAKIS, 2022, Papp, 2018 e McMichael, 2019	Brodalumabe 210 mg a cada duas semanas vs Ustequinumabe e placebo	Brodalumabe apresenta maior chance de alcançar o desfecho PASI	A certeza da evidência para os desfechos PASI 75 e 100 foi considerada alta  Para PASI 90, a certeza da evidência foi considerada moderada
ECR COBRA	Brodalumabe com Guselcumabe	Sem diferença estatisticamente significativa para esse desfecho (PASI)	

ESTUDOS	INTERVENÇÃO vs COMPARADOR(ES)	DESFECHO DLQI (QUALIDADE DE VIDA)	CERTEZA DA EVIDÊNCIA
Análises post-hoc dos ECR principais (AMAGINE 2 e 3)	Brodalumabe com Ustequinumabe e placebo	Brodalumabe apresenta superioridade quando comparado ao Ustequinumabe e placebo, com significância estatística para todos os subgrupos de pacientes analisados	A certeza de evidência foi considerada moderada
ECR COBRA	Brodalumabe com Guselcumabe	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para esse desfecho (DLQI)	



ESTUDOS	INTERVENÇÃO vs COMPARADOR(ES)	DESFECHO AVALIAÇÃO GLOBAL ESTÁTICA DO MÉDICO (sPGA)	CERTEZA DA EVIDÊNCIA
Análises post-hoc dos ECR principais (AMAGINE 2 e 3)	Brodalumabe com Ustequinumabe e placebo	Brodalumabe apresentou superioridade para o alcance do sPGA quando comparado ao Ustequinumabe e ao Placebo, com significância estatística para todos os subgrupos de pacientes analisados.	A certeza da evidência foi considerada moderada
ECR COBRA	Brodalumabe com Guselcumabe	Brodalumabe mostrou resultados semelhantes, sem diferença em relação ao Guselcumabe	

ESTUDOS	INTERVENÇÃO vs COMPARADOR(ES)	DESFECHO EVENTOS ADVERSOS (EA)	CERTEZA DA EVIDÊNCIA
Análises post-hoc dos ECR principais (AMAGINE 2 e 3)	Brodalumabe com Ustequinumabe e placebo	Brodalumabe apresentou mais EA que o Ustequinumabe no ECR AMAGINE-3; porém, no ECR AMAGINE-2, a intervenção apresentou menos EA	A certeza geral da evidência foi avaliada como muito baixa
ECR COBRA	Brodalumabe com Guselcumabe	Brodalumabe apresentou mais EA quando comparado ao Guselcumabe, com exceção para os EA graves, ideação suicida e infecção	

- ❑ O Proponente não citou explicitamente o nome da ferramenta utilizada para avaliação do risco de viés para os ECR. Mas, a partir da análise da proposta, percebe-se que foi usada a ferramenta de risco de viés da Cochrane versão 1. Essa ferramenta foi atualizada pela RoB-2, que avalia o viés por desfecho, diferentemente da versão 1 que avaliava de forma global os estudos
  - O Proponente não informou a quantidade de revisores incluídos na análise do risco de viés
  - O Proponente não incluiu uma lista de estudos excluídos
  
- ❑ Os Pareceristas utilizaram a ferramenta RoB-2 para avaliação do risco de viés para os ECR e a ferramenta AMSTAR para a avaliação das RS incluídas na análise

- ❑ A análise do risco de viés pelo RoB-2 foi realizada apenas nos EC originais AMAGINE-2 e AMAGINE-3
- ❑ Para ambos, o resultado geral do risco de viés foi "com algumas preocupações"
  - O estudo original no *clinical trials* não menciona como foi o processo de randomização, sigilo e intenção de tratar
- ❑ A RS realizada por Yasmeen, 2022 e a RS conduzida por Fahrbach, 2021 foram consideradas COM QUALIDADE METODOLÓGICA CRITICAMENTE BAIXA por apresentar negativas em 3 questões críticas da ferramenta (questões 7, 13 e 15), de um total de 7 questões críticas

- ☐ O Proponente considerou como ALTA a certeza de evidência para os desfechos sPGA, melhoras no PASI (sem diferenciar PASI 75, 90 ou 100) e no DLQI
- ☐ Os pareceristas avaliaram separadamente os desfechos PASI, sPGA 0/1, DLQI 0/1 e EA usando a metodologia GRADE
  - Para essa análise, considerou-se a melhor evidência disponível, que incluiu comparações diretas entre Brodalumabe, Ustequinumabe (ECR AMAGINE 2 e 3) e Guselcumabe (ECR COBRA)
- ☐ Os desfechos medidos pelos escores PASI 75 e 100 e DLQI foram classificados com ALTA certeza de evidência
- ☐ No entanto, os desfechos PASI 90 e sPGA 0/1 foram classificados com MODERADA certeza de evidência devido à imprecisão em seus resultados, especialmente no ECR COBRA, que não mostrou diferença estatisticamente significativa nas comparações
- ☐ Quanto aos EA, a certeza da evidência foi considerada BAIXA devido à inconsistência dos resultados entre os EC AMAGINE 2 e 3 e à imprecisão nos resultados da comparação entre Brodalumabe e Guselcumabe (ECR COBRA)

- ❑ Não foram identificadas necessidades de adequação de infraestrutura, equipamentos específicos ou outros dispositivos para a utilização da tecnologia proposta que não estejam contempladas no Rol vigente da ANS

- ☐ CADTH: Recomenda que brodalumabe seja reembolsado para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos candidatos a tratamento sistêmico ou fototerapia, se os seguintes critérios e condições forem atendidos: reembolsar de maneira semelhante a outros produtos biológicos reembolsados para o tratamento de doenças moderadas a graves psoríase em placas.
  - O tratamento deve ser descontinuado se não tiver sido observada resposta ao tratamento com brodalumabe demonstrado após 12 a 16 semanas
- ☐ CONITEC (Brasil): Não avaliado
- ☐ NICE: Brodalumabe é recomendado como uma opção para o tratamento da psoríase em placas em adultos, apenas se:
  - a doença é grave (PASI total de 10 ou mais e um DLQI de mais de 10) e
  - a doença não respondeu a outras terapias sistêmicas, incluindo ciclosporina, metotrexato e PUVA, ou essas opções são contraindicadas ou não toleradas e a empresa fornece o medicamento com o desconto acordado no esquema de acesso do paciente.

- ❑ SMS (Escócia): Recomendado para pacientes que não responderam às terapias sistêmicas padrão (incluindo ciclosporina, metotrexato e fototerapia), são intolerantes ou têm contraindicação a estes tratamentos.
  - Em fase de ressubmissão.
- ❑ IQWIG (Alemanha): A avaliação realizada pelo instituto alemão em 2017 recomendou o uso de brodalumabe em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em casos de contraindicação, intolerância ou resposta inadequada a outros tratamentos sistêmicos, incluindo ciclosporina, metotrexato ou PUVA

- ❑ As principais limitações estão relacionadas a poucos ensaios clínicos que façam comparação direta do Brodalumabe com outros imunobiológicos
- ❑ Apenas três ensaios clínicos randomizados (ECR) fazem comparação DIRETA do Brodalumabe com o Ustequinumabe (AMAGINE-2 e AMAGINE-3), e do Brodalumabe com Guselcumabe (COBRA)
- ❑ Os demais estudos são oriundos de análise post-hoc desses ECR principais ou são estudos descritivos
- ❑ A estimativa de efeito pode sofrer incertezas quando a comparação é feita por metanálise em rede



## Dados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- **Tipo de estudo:**

“custo-efetividade” (custo por respondedor)

- **Comparadores:**

adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe, ustequinumabe, guselcumabe, ixequizumabe, risanquizumabe e certoluzimabe pegol

## RESULTADOS:

O brodalumabe é o **terceiro medicamento** com menor custo de resposta

## Elementos para cautela na interpretação dos resultados:

- A análise de custo por respondedor com base no PASI, apesar de encontrada em publicações especializadas, é um ponto limitante no que se refere à interpretação dos resultados, uma vez que não leva em conta os desfechos de segurança, eventuais diferenças na duração de resposta, conduta posterior na perda de resposta, entre outros possíveis fatores intervenientes
- Já existem na literatura estudos de custo-utilidade que podem fornecer conclusões mais robustas em cenários com as diversas tecnologias em comparação
- Observou-se uma ausência de modelo de decisão ou racional clínico para seleção entre o brodalumabe e dos demais comparadores, com pressupostos não mencionados ou justificados

## AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS

- **População-alvo:** 225.947 pacientes em 5 anos, média anual de 45.189
- **Comparadores:** adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe, ustequinumabe, guselcumabe, ixequizumabe, risanquizumabe e certoluzimabe pegol

### □ Difusão:

- Cenário 1: 5,5% ao ano (equivalente ao apresentado pelo proponente)
- Cenário 2: Evolução de 5% a 10% em 5 anos (distribuição linear entre as tecnologias)

### □ Impacto orçamentário incremental:

- Cenário 1: R\$ 34,4 milhões em cinco anos, média anual de R\$ 6,9 milhões
- Cenário 2: R\$ 249,1 milhões em cinco anos, média anual de R\$ 49,8 milhões

## Considerações sobre a AIO:

- O resultado apresentado pelo proponente concluiu que a inclusão brodalumabe no Rol geraria um impacto orçamentário negativo.

Já os pareceristas concluíram por um impacto orçamentário positivo.

- Isso se deve à diferença na estimativa da população elegível – considerada subestimada pelos pareceristas – e aos valores de tratamento dos medicamentos etanercepte e certolizumabe pegol – os valores utilizados pelo proponente apontavam para um maior custo de tratamento para as tecnologias já disponíveis, beneficiando, consequentemente, a comparação com os custos do tratamento com brodalumabe.

- ❑ A melhor evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do Brodalumabe para tratamento da psoríase em placas moderada a grave é baseada nos ensaios clínicos AMAGINE-2 e AMAGINE-3, que compararam Brodalumabe com placebo e Ustequinumabe; e no ensaio clínico COBRA, que compara Brodalumabe com Guselcumabe em pacientes não respondedores a Ustequinumabe
- ❑ Também foram localizadas revisões sistemáticas com meta-análise em rede fornecendo comparações indiretas com os 8 imunobiológicos já disponíveis na saúde suplementar
- ❑ **A certeza da evidência para os desfechos mais relevantes varia de baixa a alta**
- ❑ Comparativamente a Ustequinumabe e placebo, o Brodalumabe mostrou superioridade na obtenção de 75% e 100% de redução de gravidade da psoríase (alta certeza da evidência)
- ❑ Comparativamente a Guselcumabe, o Brodalumabe não mostrou resultados estatisticamente significativos para obtenção 90% e 100% de redução de gravidade da psoríase (alta certeza da evidência)

- ❑ Para o desfecho de qualidade de vida, o Brodalumabe também superou o Ustequinumabe (certeza da evidência moderada), mas não apresentou resultados estatisticamente significativos na comparação com Guselcumabe
- ❑ Para o desfecho "avaliação global estática pelo médico" (sPGA), segundo ECR COBRA, o Brodalumabe não apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparado com Guselcumabe; entretanto, esse foi terminado precocemente, e abordou uma população de pacientes com doença refratária a Ustequinumabe
- ❑ Conforme análise post-hoc dos EC AMAGINE-2 e AMAGINE-3, o Brodalumabe apresentou superioridade quando comparado com Ustequinumabe e placebo (certeza da evidência moderada)
- ❑ Quanto aos eventos adversos, o Brodalumabe levou a maior frequência de EA em geral, mas a menos EA graves que Ustequinumabe e Guselcumabe, sendo semelhante a esse último nos EA graves (certeza da evidência baixa)

- ❑ Não há identificação de ensaios clínicos que comparem o Brodalumabe com as demais intervenções disponíveis na saúde suplementar como primeira linha de biológicos em pacientes com psoríase moderada a grave
- ❑ Há diversas metanálises em rede que fizeram comparações indiretas entre o Brodalumabe e outros agentes biológicos disponíveis na saúde suplementar. Os resultados são variados, sendo que o Brodalumabe na maioria das análises se encontra em uma posição intermediária em termos de eficácia e segurança
- ❑ A avaliação econômica apresentada pelos proponentes foi considerada simplificada e limitada, sendo que a tecnologia seria o terceiro medicamento com menor custo de resposta
- ❑ No recálculo realizado pelos pareceristas foi estimado um impacto orçamentário positivo com a disponibilização da tecnologia no rol, que poderia variar entre R\$ 6,9 milhões e R\$ 49,8 milhões, para uma população elegível estimada em 45.189 pacientes (médias anuais)



DISQUE ANS  
0800 701 9656



Formulário eletrônico  
[www.gov.br/ans](http://www.gov.br/ans)



Atendimento presencial  
12 Núcleos da ANS



Atendimento exclusivo  
para deficientes auditivos  
0800 021 2105



[ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)



[@ANS\\_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)



[company/ans\\_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)



[@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)



[ansreguladoraoficial](https://www.youtube.com/ansreguladoraoficial)



**28ª Reunião Técnica da COSAÚDE****24/04/2024**

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ALINE MARIA FORTUNA MAGALHAES	ALINE MARIA FORTUNA MAGALHAES
2	ANA CARLA DE SOUZA NOGUEIRA	COFFITO
3	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
4	ANETE MARIA GAMA	ANS
5	ANNA SOUSA	ANS
6	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
7	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
8	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
9	CARLOS EDUARDO FERREIRA DOMINGUES	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO
10	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
11	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
12	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
13	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
14	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
15	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
16	CRISTINA NOBUKO ONO	ANS - AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
17	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ASSECTOR A SERVIÇO DA ABRAMGE
18	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO
19	FELIPE UMEDA VALLE	ANS/CAECS
20	FERNANDO CÉSAR VICENTE DE PAULA	CMB
21	FLÁVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS
22	FLAVIA TANAKA	ANS
23	FRANCISCO JOSE DE FREITAS LIMA	UNIMED DO BRASIL

24	GABRIELA TANNUS BRANCO DE ARAUJO	AXIABIO
25	GUILHERME MUZY	CRONICOS DO DIA A DIA
26	ISABELLA VASCONCELLOS DE OLIVEIRA	UNIDAS
27	JEANE R. O. MACHADO	ANS
28	JOSE AIRTON DE ARRUDA	SBHCI
29	JULIANA SKRABA ASSAD SILVA	SMS CURITIBA
30	KAREN BEATRIZ TAVEIRA BARROS DUARTE	PROCON MARANHÃO
31	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA - ABRSTA
32	LUIZA LEAL DO NASCIMENTO COSTA	FENASAÚDE
33	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL
34	MARIA CRISTINA DE SOUZA LEÃO ATTAYDE	MINISTÉRIO DA FAZENDA
35	MARIA DE FÁTIMA TORRES FARIA VIEGAS	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO.
36	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
37	MIRIAN CARVALHO LOPES	ANS
38	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
39	MURILO CONTÓ	SBHCI - BSC
40	NATÁLIA DIAS BRANDÃO	FENASAÚDE
41	PAULO ANTONIO OLDANI FELIX	SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA
42	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
43	REJANE LENIR BAUERMANN DE LIMA	SMS - CURITIBA
44	ROBERTO DE OLIVEIRA VELLASCO	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
45	ROGÉRIO HOEFLER	ROGÉRIO HOEFLER
46	ROMULO BEZERRA MARQUES	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE DOENÇAS RARAS
47	SANDRO LUIZ DE ANDRADE MATAS	DEFESA PROFISSIONAL ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA
48	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
49	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE
50	VANIA CRISTINA DOS SANTOS TAVARES	ANS
51	WAGNER GONÇALVES SALTORATO	APAE BRASIL
52	WAGNER GUIMARÃES GALVÃO CESAR	CNS

