



## **Estudo de avaliação econômica em saúde (AES)**

**Análise de custo-efetividade de COSENTYX® (secuquinumabe) para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave.**

São Paulo  
Abril de 2019

## **CONTEÚDO**

1. AVALIAÇÃO ECONÔMICA – ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	3
1.1 Caracterização do problema .....	3
1.2 População-alvo.....	3
1.3 Tipo de análise .....	4
1.4 Comparadores.....	5
1.5 Estrutura do modelo .....	5
1.6 Perspectiva do estudo.....	7
1.7 Taxa de desconto anual.....	7
1.8 Parâmetros utilizados no modelo .....	7
1.8.1 População.....	7
1.8.2 Taxa de resposta PASI .....	7
1.8.3 Taxa de descontinuação.....	12
1.8.4 Custo dos medicamentos .....	12
1.9 Análise de sensibilidade .....	14
1.10 Resultados do caso base .....	15
1.11 Resultados da análise de sensibilidade .....	16
1.12 Conclusões .....	17
2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	18

## 1. AVALIAÇÃO ECONÔMICA – ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

### 1.1 Caracterização do problema

Com base na revisão da literatura disponível, apresentada no Bloco VI – Evidências Científicas desta submissão, secuquinumabe demonstrou eficácia superior, por meio de estudos de comparação direta (estudos “*head-to-head*”), *versus* etanercepte (Langley *et al.*, 2014; Strober *et al.*, 2017; Korman *et al.*, 2016) e *versus* ustequinumabe (Thaçi *et al.*, 2015; Blauvelt *et al.*, 2017; Bagel *et al.*, 2018), em todos os desfechos avaliados. Além disso, estudos de comparação indireta tem mostrado que secuquinumabe apresenta a melhor resposta clínica quando comparado aos demais agentes biológicos (de Carvalho *et al.*, 2017; Gómez-García *et al.*, 2017; Sawyer *et al.*, 2019).

O secuquinumabe (COSENTYX®) é um biológico anti-IL-17A totalmente humano e altamente seletivo que se liga de maneira seletiva à citocina pró-inflamatória interleucina 17A (IL-17A), neutralizando-a e impedindo de interagir com o receptor da IL-17. As evidências científicas têm demonstrado consistentemente que o secuquinumabe tem o potencial de beneficiar os pacientes com psoríase em placas moderada a grave, proporcionando a pele sem lesão ou quase sem lesão (PASI 90 a 100), com rápido início de ação e eficácia comprovadamente superior ao ustequinumabe (Thaçi *et al.*, 2015; Blauvelt *et al.*, 2017; Bagel *et al.*, 2018).

Vale ressaltar que alcançar a resposta PASI  $\geq 90$  em pacientes com psoríase é alta e clinicamente relevante, dada a relação entre a melhora da pontuação PASI e a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) (Elewski *et al.*, 2017). Com secuquinumabe, 79% dos pacientes atingiram PASI 90 (pele quase sem lesão) e 44% atingiram PASI 100 (pele sem lesão) na semana 16 e, respectivamente, 76% e 46%, na semana 52 (Blauvelt *et al.*, 2017; Thaçi *et al.*, 2015).

Portanto, o objetivo do presente estudo foi estimar a relação de custo por resposta de secuquinumabe *versus* agentes biológicos utilizados na prática clínica para o tratamento da psoríase moderada a grave em pacientes adultos.

### 1.2 População-alvo

A população-alvo é composta de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave.

### 1.3 Tipo de análise

As terapias biológicas melhoraram muito o tratamento da psoríase em placas moderada a grave nos últimos anos. Em estudos controlados randomizados, de 50% a 80% dos indivíduos que receberam esses agentes biológicos alcançaram PASI  $\geq 75$  após 10-16 semanas de tratamento (Thaçi *et al.*, 2015; Godse, 2017).

No entanto, o PASI  $\geq 90$ , ou seja, uma melhora de 90% em relação ao índice PASI basal tem sido definido como o novo limiar de sucesso do tratamento, conforme determinado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA, 2004; Puig, 2015), além de ser considerado uma "medida de resposta ótima" pela *American Academy of Dermatology* (Godse, 2017). Anteriormente, este objetivo era considerado um "requisito muito rigoroso e um alvo nem sempre possível de obter na prática clínica" (EMA, 2004). É importante notar que a resposta PASI  $\geq 90$  foi alcançada apenas por aproximadamente 20% dos pacientes tratados com etanercepte e aproximadamente 40%-50% com infliximabe, adalimumabe e ustekinumabe (Thaçi *et al.*, 2015; Godse, 2017). Com o secuquinumabe, os estudos têm mostrado que uma resposta PASI  $\geq 90$  tornou-se um objetivo alcançável na maioria dos pacientes com psoríase em placas moderada a grave (Thaçi *et al.*, 2015).

Alcançar a resposta PASI  $\geq 90$  em pacientes com psoríase é alta e clinicamente relevante, dada a relação entre a melhora da pontuação PASI e a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Em um estudo recente de Elewski *et al.* (2017), significativamente mais pacientes com resposta PASI 90-100, na semana 12, obtiveram resposta DLQI 0/1 (sem impacto sobre a qualidade de vida causado pela doença de pele) comparados àqueles com resposta PASI 75-89 (69,4% vs. 47,1;  $p < 0,001$ ). Diferença significativa na resposta DLQI 0/1 também foi observada no período de 52 semanas (74,0% vs. 56,7%;  $p < 0,001$ ). Esses achados confirmam que o PASI 90-100 é um objetivo terapêutico relevante na psoríase moderada a grave comparado com PASI 75-89, considerando a qualidade de vida do paciente.

Considerando a importância de se alcançar este desfecho na prática clínica, foi realizada uma avaliação econômica de custo por resposta, com resultados expressos em custo por resposta PASI  $\geq 90$  para o tratamento com secuquinumabe *versus* comparadores biológicos.

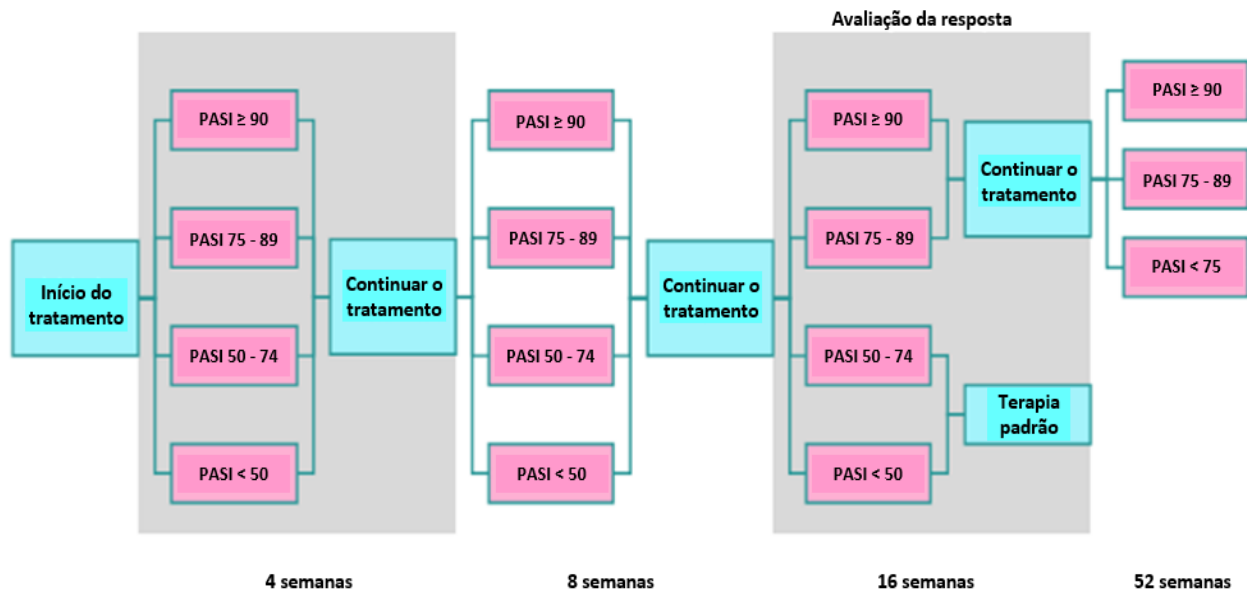
## 1.4 Comparadores

Os medicamentos biológicos muitas vezes, constituem-se na última alternativa terapêutica para muitos pacientes e, em geral, são considerados mais seguros do que as terapias convencionais (Gisoni *et al*, 2017). Adicionalmente, as terapias biológicas melhoraram muito o tratamento da psoríase em placas moderada a grave nos últimos anos, elevando o patamar de objetivo de tratamento para uma resposta equivalente a pele sem lesão ou quase sem lesão (PASI  $\geq 90$ ) (Thaçi *et al.*, 2015). Dessa forma os comparadores adotados foram os medicamentos biológicos identificados como os medicamentos mais relevantes atualmente na prática clínica brasileira, conforme discussão apresentada no Bloco VI Evidências Científicas desta submissão, a saber:

- Adalimumabe 40 mg por injeção subcutânea;
- Etanercepte 50 mg por injeção subcutânea;
- Infliximabe 5 mg/kg por infusão intravenosa;
- Ustekinumabe 45 mg e 90 mg por injeção subcutânea.

## 1.5 Estrutura do modelo

A avaliação econômica foi resultado da adaptação para o Brasil de um modelo econômico internacional desenvolvido em Microsoft® Excel (NICE, 2015). A estrutura do modelo consiste em uma árvore de decisão. Basicamente, dois períodos consecutivos são contemplados neste modelo: uma fase de indução (10-16 semanas dependendo do agente biológico); seguida de uma fase pós-indução até o término do primeiro ano. Dentro de cada fase, os pacientes são alocados em um dos quatro estados de saúde, com base na resposta PASI a partir do baseline (PASI <50%; 50-74%; 75-89%;  $\geq 90\%$ ), conforme representado na Figura 1.



**Figura 1.** Modelo de árvore de decisão.

A duração da fase de indução foi determinada de acordo com o medicamento utilizado (ou seja, 12 semanas para secuquinumabe, ustequinumabe e etanercepte; e 10 e 16 semanas, respectivamente, para infliximabe e adalimumabe). Os pacientes permaneceram em tratamento durante todo o período de indução. Após o período de indução, os pacientes que atingiram melhora igual ou superior a 75% no resultado PASI ( $\text{PASI} \geq 75$ ) continuaram o tratamento com o agente biológico e, os pacientes com resposta PASI inferior a 75% ( $\text{PASI} < 75$ ) descontinuaram a terapia biológica e migraram para o tratamento padrão. Nesse caso, o modelo separa a coorte em respondedores e não respondedores, baseado na probabilidade de alcançar uma resposta predefinida PASI 75 ou maior.

Esta estrutura de modelo segue a mesma abordagem de avaliação geral da resposta ao tratamento, como observado em outras avaliações econômicas anteriores de medicamentos biológicos para o tratamento da psoríase submetidas a agências internacionais de ATS (NICE, 2015).

As análises foram conduzidas para pacientes que atingiram a resposta  $\text{PASI} \geq 90$  em 16 semanas, em 52 semanas e para aqueles que mantiveram a resposta  $\text{PASI} \geq 90$  no período entre 16 e 52 semanas (resposta sustentada).

## **1.6 Perspectiva do estudo**

A perspectiva adotada para a avaliação econômica foi a do Sistema de Saúde Suplementar no Brasil (ANS).

## **1.7 Taxa de desconto anual**

Não se aplica.

## **1.8 Parâmetros utilizados no modelo**

### **1.8.1 População**

As características da população para entrada no modelo foram baseadas nas características da população e nos critérios de inclusão e exclusão dos ensaios clínicos randomizados de fase 3 de secuquimumabe [ERASURE e FIXTURE (Langley *et al.*, 2014); SCULPTURE (Mrowietz *et al.*, 2015); CLEAR (Thaçi *et al.*, 2015)]:

- Idade média de 45 anos;
- Peso médio corporal de 86,6 kg ( $\pm 19,8$ );
- Psoríase de tipo placa crônica diagnosticada pelo menos 6 meses antes da randomização, candidato a terapia sistêmica, considerada inadequadamente controlada por: tratamento tópico e/ou fototerapia e/ou terapia sistêmica anterior;
- A psoríase moderada a grave definida como: escore PASI  $\geq 12$ ; e IGA (mod 2011)  $\geq 3$ ; e 10% ou mais da superfície corporal afetada pela psoríase tipo placa.

### **1.8.2 Taxa de resposta PASI**

O percurso do paciente pela árvore de decisão é baseado na sua resposta PASI para cada agente biológico. A distribuição dos pacientes entre os resultados de PASI é definida nas semanas 4, 8, 12 e 16 para cada comparador. Estes resultados são provenientes de uma meta-análise em rede conduzida pela Novartis para coletar resultados de eficácia, de acordo com o desenho do modelo de custo-efetividade do secuquimumabe apresentado as Agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde. Caso seja necessário, a Novartis coloca-se à disposição

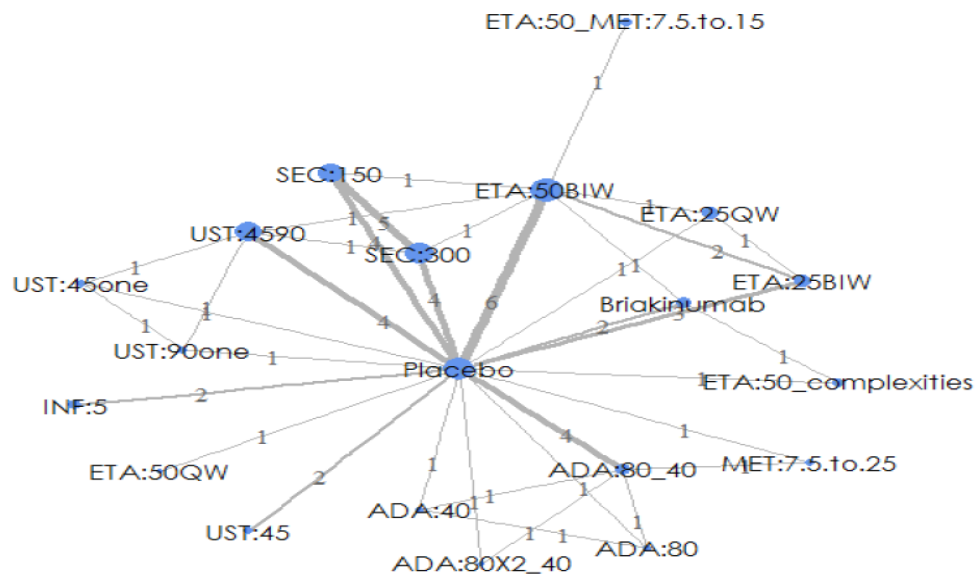
para enviar o relatório completo desta meta-análise em rede, contendo o detalhadamente da metodologia utilizada e dos resultados obtidos.

#### **1.8.2.1 Meta-análise em rede**

Uma meta-análise em rede foi conduzida para avaliar a eficácia do secuquimumabe 300 mg comparado com outros biológicos para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave. A primeira versão desta meta-análise foi concluída em meados de Abril/2014 e, posteriormente, em Outubro/2015 foi atualizada para incluir dados do estudo CLEAR, por não estarem disponíveis anteriormente. Esta meta-análise foi desenvolvida para coletar resultados de eficácia, de acordo com o desenho do modelo de custo-efetividade do secuquimumabe apresentado as Agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde.

Os dados utilizados na meta-análise em rede foram extraídos de 32 estudos identificados após revisão sistemática da literatura. As intervenções e doses de interesse consideradas nesta meta-análise foram: secuquimumabe 150 mg e 300 mg; etanercepte 25 mg e 50 mg; adalimumabe 40 mg, 80/40 mg, e 80 mg; infliximabe; e ustequimumabe 45 mg, 45/90 mg, e 90 mg. Para a construção de uma rede de conexão viável entre os tratamentos, foram selecionados estudos que permitiram a ligação desses tratamentos com um comparador comum (por ex.: placebo). Os desfechos de interesse nesta meta-análise foram coletados da seguinte forma: escores PASI modelados como categorias ordinais para PASI < 50, PASI 75 até 90, e PASI ≥ 90; e escores PASI nas semanas 4, 8, 12 e 16 semanas. O diagrama em rede das evidências em 12 semanas é representado na Figura 2.





**Figura 2.** Diagrama em rede das evidências em 12 semanas meta-análise em rede. ADA: adalimumabe; BIW: 2 vezes por semana; ETA: etanercepte; INF: infliximabe; MET: metotrexato; QW: uma vez por semana; SEC: secuquimumabe; UST: ustequimumabe.

## RESULTADOS DAS CARACTERÍSTICAS BASELINE

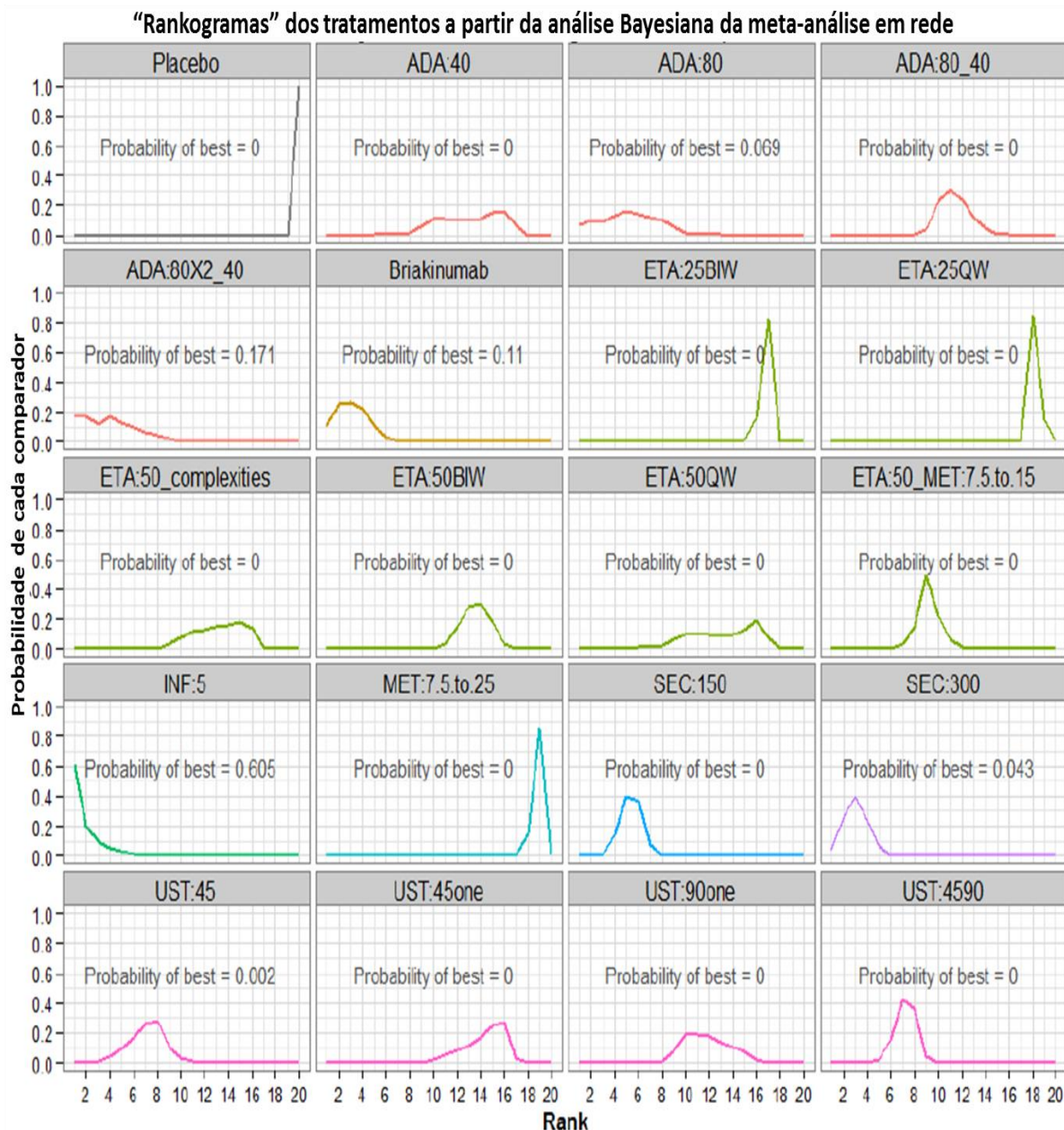
A proporção de homens nos estudos varia entre 58% e 89%; a idade média (ou mediana, quando não reportada a média) também variou entre os estudos incluídos, 38 a 57 anos.

O PASI na baseline foi considerado o potencial modificador de risco mais importante. Na maioria das análises de meta-regressão, nenhum efeito do PASI basal foi observado. A variabilidade no PASI basal foi de 10,4 a 30,3, e o peso basal variou de 67,4 a 135,9kg. O peso basal foi considerado uma covariável adicional nos modelos, devido às estratégias de combinação com as doses de ustequimumabe.

## RESULTADOS DA META-ANÁLISE EM REDE

De acordo com a análise realizada, os autores concluíram que secuquimumabe apresenta eficácia estatisticamente superior aos demais biológicos, no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave, quando considerada a resposta PASI. O secuquimumabe 300 mg teve a maior probabilidade de ser o tratamento mais efetivo nas semanas 4, 8 e 16 versus os demais biológicos avaliados. Na semana 12, secuquimumabe foi mais efetivo que o adalimumabe e ustequimumabe, independente do tipo de análise realizada. Os rankings de

resultados PASI na semana 12 de cada biológico são apresentados na Figura 3. Os dados de eficácia utilizados no modelo de custo por resposta, por sua vez, são apresentados na Tabela 1.



*Semana: 12; Desfecho: PASI ordinal, População de pacientes: Geral; Meta-análise em rede: efeitos fixos; Covariáveis: PASI basal, peso basal.*

**Figura 3.** Ranking de eficácia a partir da análise Bayesiana para o PASI em 12 semanas, efeitos fixos, com covariáveis. ADA: adalimumabe; BIW: twice weekly (duas vezes por semana); ETA: etanercepte; INF: infliximabe; MET: metotrexato; MTC = mixed-treatment comparison (comparação mista de tratamentos); PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; QW: once weekly (uma vez por semana); SEC: secuquinumabe; UST: usteqinumabe.

**Tabela 1. Dados de eficácia baseados na meta-análise em rede**

<b>Escore PASI</b>	<b>TP</b>	<b>SEC</b>	<b>ADA</b>	<b>INF</b>	<b>UST</b>	<b>ETN</b>
<b>Resposta semana 4</b>						
PASI < 50	93,9%	25,8%	52,1%	37,6%	50,8%	66,9%
PASI 50-74	5,5%	35,9%	32,0%	36,0%	32,5%	24,7%
PASI 75-89	0,6%	25,7%	12,6%	19,4%	13,2%	7,0%
PASI 90-99 <sup>a</sup>	0,0%	12,7%	3,2%	7,0%	3,5%	1,3%
PASI 100 <sup>a</sup>	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
<b>Resposta semana 8</b>						
PASI < 50	89,1%	8,5%	26,7%	8,5%	18,4%	38,3%
PASI 50-74	8,7%	19,1%	29,6%	19,2%	26,8%	30,2%
PASI 75-89	2,0%	34,7%	29,4%	34,7%	33,3%	23,3%
PASI 90-99 <sup>a</sup>	0,2%	37,7%	14,3%	37,6%	21,5%	8,2%
PASI 100 <sup>a</sup>	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
<b>Resposta semana 12</b>						
PASI < 50	87,2%	6,1%	19,7%	4,8%	11,1%	25,0%
PASI 50-74	9,2%	12,6%	22,7%	10,9%	17,6%	24,4%
PASI 75-89	3,2%	30,6%	32,8%	29,0%	33,5%	31,0%
PASI 90-99 <sup>a</sup>	0,4%	50,7%	24,8%	55,3%	37,9%	19,6%
PASI 100 <sup>a</sup>	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
<b>Resposta semana 16</b>						
PASI < 50	84,3%	3,6%	17,3%	7,1%	8,3%	18,4%
PASI 50-74	10,1%	7,7%	18,9%	11,9%	13,0%	19,4%
PASI 75-89	4,5%	19,7%	27,9%	24,5%	25,5%	27,9%
PASI 90-99 <sup>a</sup>	1,0%	69,1%	35,9%	56,5%	53,2%	34,3%
PASI 100 <sup>a</sup>	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

TP: tratamento padrão, SEC: secuquinumabe, ADA: adalimumabe, INF: infliximabe, UST: ustequinumabe, ETN: etanercepte.

<sup>a</sup> Dados de PASI 100 não estavam disponíveis para todos os comparadores do modelo. Portanto, os valores foram zerados para este parâmetro.

**Fonte:** Os dados de 4, 8, 12 e 16 semanas são provenientes da meta-análise em rede, cujo relatório completo encontra-se disponível no Anexo 5. Os dados da fase de extensão do SEC, ETN e TP foram obtidos dos estudos clínicos de fase III do FIXTURE e ERASURE; de ADA e de UST foram obtidos de Gordon *et al.* (2006) e de Papp *et al.* (2008), respectivamente. Os dados de UST representam os resultados agrupados de 45mg e de 90mg.

Assim como todas as meta-análises, certas limitações devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Os estudos clínicos variaram em termos de desenho dos estudos e população de pacientes (ou seja, heterogeneidade entre os estudos), necessitando, portanto, a análise dos efeitos desta heterogeneidade. Quando possível, apenas estudos robustos de desenho semelhantes foram incluídos na comparação.

### 1.8.3 Taxa de descontinuação

Taxas de descontinuação foram baseadas na proporção de pacientes que atingiram uma resposta PASI 75 no período de indução, mas que falharam em manter a resposta na avaliação de 52 semanas. Os dados de secuquinumabe foram calculados como o número de pacientes que descontinuaram a terapia de manutenção dividido pelo número de pacientes que entraram na fase de manutenção do estudo ERASURE (Langley *et al.*, 2014), resultando no valor de 0,097. Para os demais comparadores, assumiu-se a mesma taxa de descontinuação.

### 1.8.4 Custo dos medicamentos

Uma vez que medicamentos de uso oral não estão incluídos no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), não sendo cobertos, portanto, por planos de saúde, os custos dos medicamentos não biológicos componentes da terapia padrão neste modelo (metotrexato e ciclosporina) foram desconsiderados nesta análise.

No tratamento com agente biológico, o número de doses usado em cada período do modelo foi estimado com base nos esquemas de doses adotados nos estudos clínicos dos respectivos medicamentos, que estão em linha com as respectivas posologias recomendadas em bula de cada comparador para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave. Para o etanercepte, a dose utilizada foi a dose aprovada em bula para a obtenção de respostas maiores, ou seja, uma dose inicial de 50 mg duas vezes por semana nas primeiras 12 semanas, seguida por uma dose de 50 mg semanalmente, uma vez que esta foi a mesma dose utilizada no estudo clínico FIXTURE (Langley *et al.*, 2014), sendo também a dose avaliada na meta-análise em rede da qual extraiu-se os resultados para o desfecho PASI 90 utilizados na estimativa do custo por resposta. Na análise de sensibilidade, foi testada a dose, também aprovada em bula, de etanercepte 50 mg por semana desde o início do tratamento com o biológico. O número de doses para cada agente biológico é apresentado na Tabela 2.

**Tabela 2. Número de doses para cada agente biológico**

Semanas	N° de doses					
	SEC 300mg	ADA 40mg	INF 5mg/kg	UST 45mg	UST 90mg	ETN 50mg
<b>0-16</b>	7	10	4	2	2	28
<b>16-24</b>	2	4	1	1	1	8
<b>24-52</b>	7	14	3	3	3	28

ADA: adalimumabe, ETN: etanercepte, INF: infliximabe, SEC: secuquinumabe, UST: ustequinumabe

Os custos unitários dos agentes biológicos foram retirados da lista de preços aprovados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), utilizando-se os Preços Fábrica (PF) com alíquota de ICMS 18% (Lista CMED atualizada em 15/04/2019), conforme apresentados na Tabela 3.

**Tabela 3. Custos unitários atualizados dos medicamentos biológicos**

Medicamentos	Apresentação	PF 18%	Fonte	Custo unitário
Adalimumabe	40 mg em caneta com 0,8 mL (x2)	R\$ 8.016,61	CMED, 2019	R\$ 4.008,31
Etanercepte	50 mg em seringa com 1 mL (x4)	R\$ 7.287,10	CMED, 2019	R\$ 1.821,78
Etanercepte*	50 mg em seringa com 1 mL (x4)	R\$ 2.740,41	CMED, 2019	R\$ 685,10
Infliximabe	100 mg em frasco-ampola	R\$ 4.011,36	CMED, 2019	R\$ 4.011,36
Infliximabe*	100 mg em frasco-ampola	R\$ 2.629,93	CMED, 2019	R\$ 2.629,93
Secuquinumabe	150 mg em caneta com 1 mL (x2)	R\$ 6.727,53	CMED, 2019	R\$ 3.363,77
Ustequinumabe	45 mg em seringa com 0,5 mL	R\$ 12.580,95	CMED, 2019	R\$ 12.580,95
Ustequinumabe	90 mg em seringa com 1 mL	R\$ 25.161,87	CMED, 2019	R\$ 25.161,87

\*Medicamento Biossimilar.

ADA: adalimumabe, ETA: etanercepte; INF: infliximabe; SEC: secuquinumabe, Sem: semanas; UST: ustequinumabe

Para o cálculo dos custos por dose dos agentes biológicos que possuem doses dependentes do peso (infliximabe e ustequinumabe), foi considerada uma média de peso corporal de 86,6 kg ( $\pm 19,8$  kg), baseada nas características dos pacientes incluídos em estudos clínicos com secuquinumabe (Mrowietz *et al.*, 2015; Blauvelt *et al.*, 2017; Langley *et al.*, 2014). Dessa forma, utilizou-se para o infliximabe uma dose média ponderada pela proporção de 8,96%

dos pacientes com peso menor ou igual a 60 kg, 27,99% com peso maior que 60 kg e menor ou igual a 80 kg, 38,13% com peso maior que 80 kg e menor ou igual a 100 kg e 24,93% dos pacientes com peso acima de 100 kg. Para ustequinumabe, utilizou-se uma dose média ponderada pela proporção de 75,07% dos pacientes com peso menor ou igual a 100kg e 24,93% com peso acima de 100kg. Não foi considerado o aproveitamento de fração da ampola em outro paciente, ou seja, assumiu-se que os pacientes recebem ampolas completas do medicamento. Para medicamentos com biossimilares disponíveis no mercado (etanercepte e infliximabe), foi utilizada a média dos custos unitários entre os biossimilares e o biológico de referência. A Tabela 4 resume os custos por dose de cada medicamento utilizados no modelo.

**Tabela 4. Custos por dose dos medicamentos**

Medicamentos	Posologia	Custo por dose
Adalimumabe	80 mg na semana 0, em seguida 40 mg a cada 2 semanas começando na semana 1	R\$ 4.008,31 por dose
Etanercepte	50 mg duas vezes por semana, durante 12 semanas, em seguida 50 mg por semana	R\$ 1.253,44 por dose <sup>(1)</sup>
Infliximabe	5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6, em seguida a cada 8 semanas	R\$ 15.906,78 por dose <sup>(1),(2)</sup>
Secuquinumabe	300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, uma vez por mês	R\$ 6.727,53 por dose
Ustequinumabe	Para pacientes $\leq$ 100kg: 45mg nas semanas 0 e 4, em seguida a cada 12 semanas	R\$ 15.717,08 por dose <sup>(2)</sup>

(1) Considerando a média dos custos unitários entre os biossimilares e o biológico de referência. (2) Considerando o peso médio corporal de 86,6kg ( $\pm$ 19,8 kg) para estimativa do custo por dose de infliximabe e de ustequinumabe.

## 1.9 Análise de sensibilidade

As incertezas sobre o(s) parâmetro(s)-chave e as implicações no uso de diferente(s) estimativa(s) foram testadas através da análise de sensibilidade univariada. A descrição do parâmetro avaliado encontra-se na Tabela 5.

**Tabela 5. Parâmetro avaliado na análise de sensibilidade univariada**

Parâmetros	Caso Base	Descrição da variável testada
Dose etanercepte	50 mg duas vezes por semana, durante 12 semanas, em seguida 50 mg por semana	50 mg por semana



### 1.10 Resultados do caso base

Os resultados obtidos no caso base, para cada biológico, expressos em “custos por resposta PASI  $\geq 90$ ” são apresentados segundo o período de 16 semanas, segundo o 1º ano de tratamento (52 semanas) e o período entre 16 e 52 semanas (resposta sustentada), respectivamente, nas Tabela 6, 7 e 8.

**Tabela 6. Custo por resposta do tratamento em 16 semanas**

<b>Medicamentos</b>	<b>Custo por resposta PASI <math>\geq 90</math></b>
Adalimumabe	R\$ 111.548
Etanercepte	R\$ 102.270
Infliximabe	R\$ 112.582
Secuquinumabe	R\$ 68.183
Ustequinumabe	R\$ 59.091

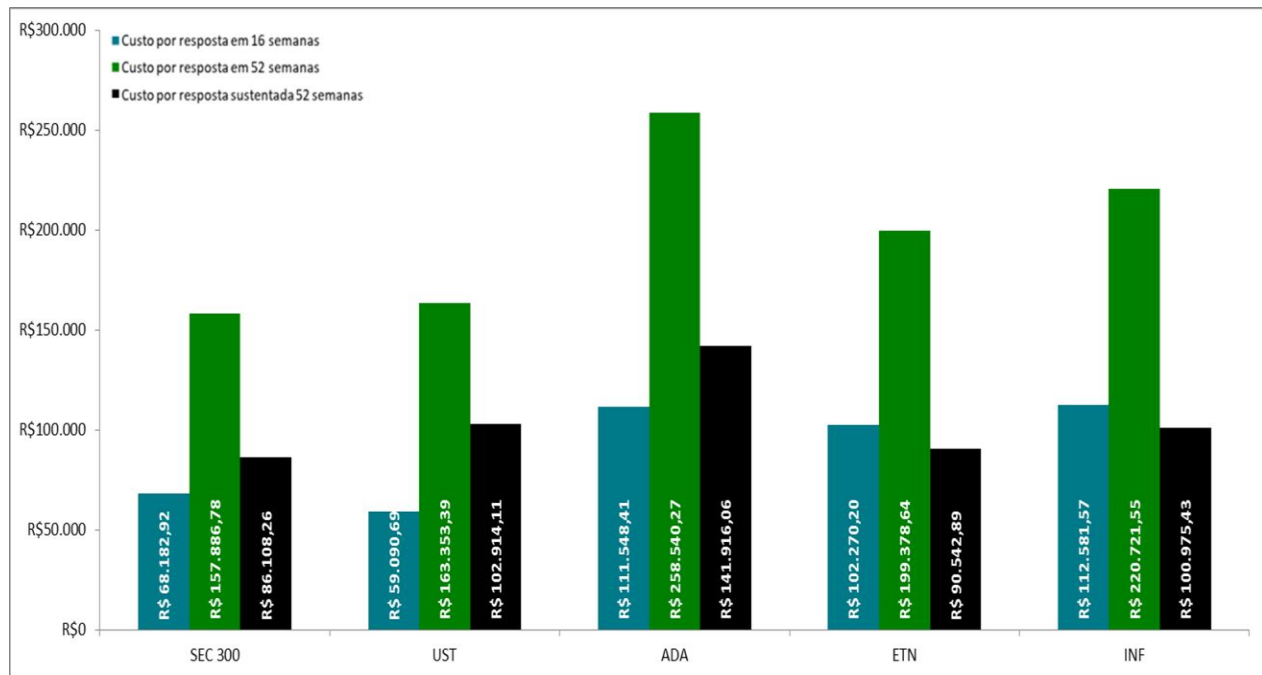
**Tabela 7. Custo por resposta no 1º ano de tratamento (52 semanas)**

<b>Medicamentos</b>	<b>Custo por resposta PASI <math>\geq 90</math></b>
Adalimumabe	R\$ 258.540
Etanercepte	R\$ 199.379
Infliximabe	R\$ 220.722
Secuquinumabe	R\$ 157.887
Ustequinumabe	R\$ 163.353

**Tabela 8. Custo por resposta sustentada (16-52 semanas)**

<b>Medicamentos</b>	<b>Custo por resposta PASI <math>\geq 90</math></b>
Adalimumabe	R\$ 141.916
Etanercepte	R\$ 90.543
Infliximabe	R\$ 100.975
Secuquinumabe	R\$ 86.108
Ustequinumabe	R\$ 102.914

Os resultados, expressos em custo por resposta PASI  $\geq 90$  em 16 semanas, 52 semanas e sustentada em 52 semanas, também são apresentados na Figura 4.



**Figura 4.** Resultados do caso base: custo por resposta PASI  $\geq 90$  das terapias biológicas seguidas da terapia padrão no período de 16 semanas e de 52 semanas e custo por resposta sustentada de PASI  $\geq 90$  (entre 16 e 52 semanas) dos agentes biológicos seguidos de terapia padrão. ADA: adalimumabe; ETN: etanercepte; INF: infliximabe; SEC: secuquinumabe; UST: ustequinumabe.

### 1.11 Resultados da análise de sensibilidade

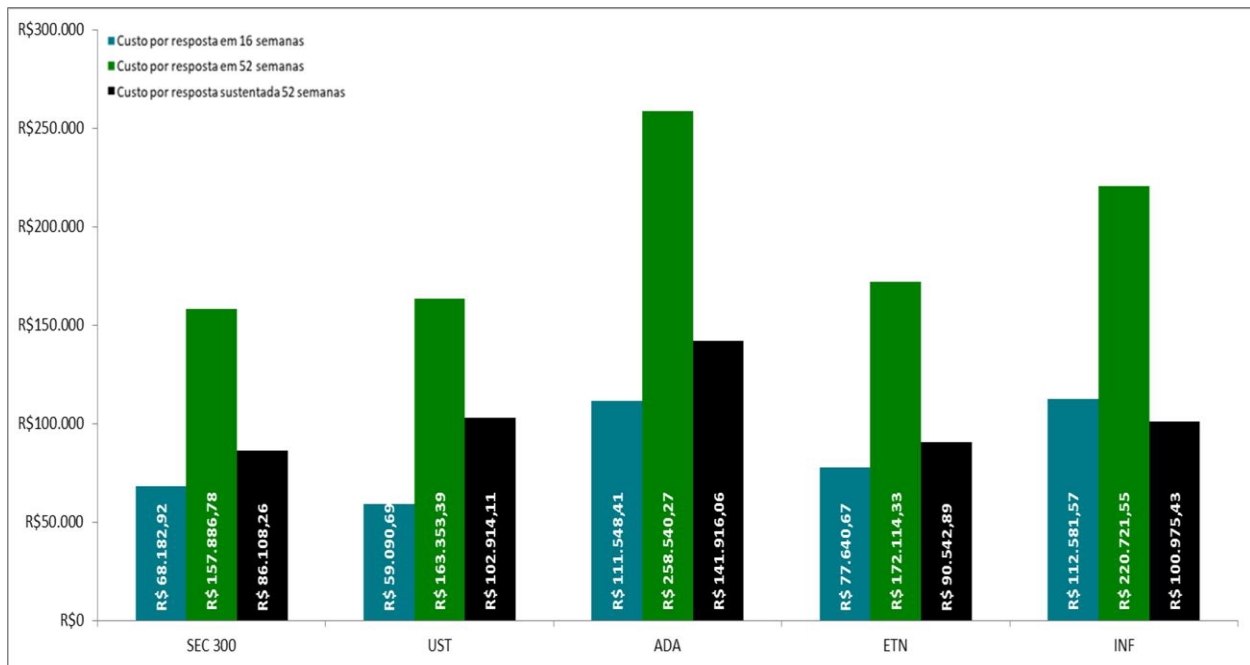
Os resultados, expressos em custo por resposta PASI  $\geq 90$  em 16 semanas, 52 semanas e sustentada em 52 semanas, da análise de sensibilidade variando a dose utilizada para o imunobiológico etanercepte são apresentados na Tabela 9.

**Tabela 9. Resultados análise de sensibilidade – dose etanercepte**

Medicamento	Custo por resposta PASI $\geq 90$		
	16 semanas	52 semanas	Resposta sustentada
Etanercepte	R\$ 77.641	R\$ 172.114	R\$ 90.543



Conforme observado na Figura 5, o secuquinumabe continuou sendo a terapia biológica com melhor relação custo por resposta PASI  $\geq 90$  em 52 semanas e custo por resposta sustentada PASI  $\geq 90$  em comparação ao adalimumabe, etanercepte, infliximabe e ustequinumabe, além de também apresentar o menor custo por resposta PASI  $\geq 90$  em 16 semanas, em comparação ao adalimumabe, etanercepte e infliximabe.



**Figura 5.** Resultados da análise de sensibilidade – dose etanercepte: custo por resposta PASI  $\geq 90$  das terapias biológicas seguidas da terapia padrão no período de 16 semanas e de 52 semanas e custo por resposta sustentada de PASI  $\geq 90$  (entre 16 e 52 semanas) dos agentes biológicos seguidos de terapia padrão. ADA: adalimumabe; ETN: etanercepte; INF: infliximabe; SEC: secuquinumabe; UST: ustequinumabe.

## 1.12 Conclusões

De acordo com o modelo, o secuquinumabe mostrou-se como a alternativa biológica com melhor relação de custo por resposta PASI  $\geq 90$  em 1 ano de tratamento e melhor custo por resposta sustentada PASI  $\geq 90$  em comparação com adalimumabe, etanercepte, infliximabe e ustequinumabe, segundo a perspectiva do sistema de saúde privado brasileiro. Os resultados em 16 semanas e em 52 semanas foram de R\$ 68.183 e de R\$ 157.887 por resposta PASI  $\geq 90$ , respectivamente, enquanto que o custo por resposta sustentada de PASI  $\geq 90$  com secuquinumabe foi de R\$ 86.108. Os resultados das análises de sensibilidade confirmaram os resultados observados para o caso base.

## 2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bagel, J., Nia, J., Hashim, P.W., Patekar, M., de Vera, A., Hugot, S., ... Lebwohl, M. (2018). Secukinumab is Superior to Ustekinumab in Clearing Skin in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis (16-Week CLARITY Results). *Dermatology and Therapy*, 8(4), 571-579. DOI: 10.1007/s13555-018-0265-y.
- Bilal, J., Berlinberg, A., Bhattacharjee, S., Tost J., Riaz I.B., & Kurtzman, D.J.B. (2018). A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Journal of Dermatology Treatment*, 29(6), 569-578. DOI: 10.1080/09546694.2017.1422591.
- Blauvelt, A., Reich, K., Tsai, T.F., Tying, S., Vanaclocha, F., Kingo, K., ... Thaçi, D. (2017). Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(1), 60-69. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.08.008.
- Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED. (2019). Listas de preços de medicamentos. Acessado em 23 abril, 2019 de: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>
- Cui, L., Chen, R., Subedi, S., Yu Q., Gong Y., Chen Z., Shi, Y. (2018). Efficacy and safety of biologics targeting IL-17 and IL-23 in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Immunopharmacology*, 62, 46–58. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.06.20.
- De Carvalho, A. V. E., Duquia, R. P., Horta, B. L., & Bonamigo, R. R. (2017). Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs in R&D*, 17(1), 29–51. DOI: 10.1007/s40268-016-0152-x.
- Elewski, B.E., Puig, L., Mordin, M., Gilloteau, I., Sherif, B., Fox, T., ... Strober, B.E. (2017). Psoriasis patients with psoriasis Area and Severity Index (PASI) 90 response achieve greater health-related quality-of-life improvements than those with PASI 75-89 response: results from two phase 3 studies of secukinumab. *Journal of Dermatological Treatment*, 28(6), 492-499. DOI: 10.1080/09546634.2017.1294727.
- European Medicines Agency (EMA, 2004) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Psoriasis*. Acessado em 25 de março, 2019 de: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003329.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf)
- Gisondi, P., Altomare, G., Ayala, F., Bardazzi, F., Bianchi, L., Chiricozzi, A., ... Girolomoni, G. (2017). Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31, 774–790. DOI: 10.1111/jdv.14114.
- Godse, K. (2017). Secukinumab - First in Class Interleukin-17A Inhibitor for the Treatment of Psoriasis. *Indian Journal of Dermatology*, 62(2), 195–199. DOI: 10.4103/ijdr.IJD\_233\_16.
- Gómez-García, F., Epstein, D., Isla-Tejera, B., Lorente, A., Vélez García-Nieto, A. and Ruano, J. (2017). Short-term efficacy and safety of new biological agents targeting the interleukin-23–T helper 17 pathway for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. *British Journal of Dermatology*, 176, 594–603. DOI: 10.1111/bjd.14814
- Gordon, K. B., Langley, R. G., Leonardi, C., Toth, D., Menter, M. A., Kang, S., ... Okun, M. M. (2006). Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 55(4), 598-606. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.05.027.
- Korman, N. J., Sofen, H., Fretzin, S., Rich, P., Zhao, Y., Herrera, V., ... Tying, S. (2016). Secukinumab provides better relief from the impact of psoriasis on daily activities and personal relationships than etanercept: results of two phase 3 placebo-controlled randomized clinical trials in moderate-to-severe psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*, 1-6. DOI: 10.1080/09546634.2016.1255306.
- Langley, R. G., Elewski, B. E., Lebwohl, M., Reich, K., Griffiths, C. E., Papp, K., ... ERASURE and FIXTURE Study Group (2014). Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. *New England Journal of Medicine*, 371(4), 326-338. DOI: 10.1056/NEJMoa1314258.
- Mrowietz, U., Leonardi, C. L., Girolomoni, G., Toth, D., Morita, A., Balki, S. A., ... SCULPTURE Study Group (2015). Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73, 27-36. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.04.011.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Technology Appraisal Guidance, (2015, July). *Secukinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis*. Acessado em 18 outubro, 2017 de: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta350>.

Papp, K. A., Langley, R. G., Lebwohl, M., Krueger, G. G., Szapary, P., Yeilding, N., ... PHOENIX 2 study investigators. (2008). Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*, 371(9625), 1675-84. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60726-6.

Puig, L. (2015). PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29, 645–648. DOI:10.1111/jdv.12817.

Sawyer, L.M., Cornic, L., Levin, L.Å., Gibbons, C., Møller, A.H., Jemec, G.B. (2019) Long-term efficacy of novel therapies in moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 33(2),355-366. DOI: 10.1111/jdv.15277

Strober, B., Gottlieb, A. B., Sherif, B., Mollon, P., Gilloteau, I., McLeod, L., ... Lebwohl, M. G. (2017). Secukinumab sustains early patient-reported outcome benefits through 1 year: Results from 2 phase III randomized placebo-controlled clinical trials comparing secukinumab with etanercept. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(4), 655-661. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.11.043.

Thaçi, D., Blauvelt, A., Reich, K., Tsai, T. F., Vanaclocha, F., Kingo, K., ... Milutinovic, M. (2015). Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73(3), 400-409. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.05.013