

**Parecer técnico-científico: TALTZ® (ixequizumabe)
no tratamento de pacientes adultos com artrite
psoriásica ativa com resposta insuficiente, ou
intolerantes ao tratamento prévio com
medicamentos modificadores do curso da doença**

Cliente: Lilly

Versão: 26 de setembro de 2019

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

TALTZ® (IXEQUIZUMABE) NO TRATAMENTO DE PACIENTES ADULTOS COM ARTRITE PSORIÁSICA ATIVA COM RESPOSTA INSUFICIENTE, OU INTOLERANTES AO TRATAMENTO PRÉVIO COM MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA

Elaborado por Sense Company em suporte ao formulário de pedido de incorporação TALTZ®, conforme solicitação da Lilly, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – Setembro de 2019.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

TÍTULO: TALTZ® (ixequizumabe) no tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa com resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento prévio com medicamentos modificadores do curso da doença.

ÓRGÃO FINANCIADOR: Lilly.

AUTORES: Laura Murta Amaral¹, Roberta Arinelli Fernandes², Camila Pepe³

REVISORES: Bruno Corona Prandi⁴, Daniel Henrique de Oliveira Fonseca⁴, Marcela Saturnino Caselato Vaz⁴, José Miguel do Nascimento Júnior⁴

¹ Biomédica, gerente de projetos na SENSE Company;

² Médica, diretora médica na SENSE Company;

³ Engenheira, diretora na SENSE Company.

⁴ Eli Lilly do Brasil.

	Vaz, Marcela Saturnino Caselato
V393	TALTZ® (ixequizumabe) no tratamento de pacientes adultos com
61(047.3)	artrite psoriásica ativa com resposta insuficiente, ou intolerantes ao
-----	tratamento prévio com medicamentos modificadores do curso da
	doença. São Paulo: [s.n], 2019.
	170 f.
	Parecer Técnico Científico
	1. Avaliação. 2. Artrite psoriásica. 3. Taltz. I. Marcela Saturnino
	Caselato Vaz. II. Título.

RESUMO EXECUTIVO

Resumo Executivo
Título/pergunta: O uso de ixequizumabe (TALTZ®) é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica (AP) ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais medicamento modificador do curso da doença (MMCD)? Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra Breve justificativa para a recomendação: A AP consiste em uma doença musculoesquelética inflamatória crônica, associada à psoríase cutânea que é mediada pelo sistema imunológico e pertencente ao grupo das espondiloartrites. Atualmente, a doença conta com um PCDT que inclui como opções de tratamento MMCD sintéticos e biológicos. Apesar da disponibilidade de diferentes alternativas de MMCD biológico, dados da literatura indicam que uma parcela relevante dos pacientes que fazem uso de inibidores de fator de necrose tumoral (anti-TNF) realizam troca para outro da mesma classe, principalmente devido à perda de eficácia e relatos de eventos adversos. Considerando ainda a relevância dos inibidores de IL-17 e da disponibilidade de outras alternativas terapêuticas da mesma classe, destaca-se ixequizumabe (TALTZ®), considerado como uma escolha promissora para pacientes com AP ativa moderada a grave, que apresentaram uma resposta insuficiente, ou foram intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCDs. Ixequizumabe consiste em um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4 que se liga com alta afinidade e especificidade à IL-17A, podendo ser aplicado no tratamento da AP e de outras doenças inflamatórias crônicas. População-alvo: Pacientes adultos com AP ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCDs (sintéticos ou biológicos). Tecnologia: Ixequizumabe (TALTZ®). Comparadores: MMCD biológicos atualmente ofertados pelos SUS (conforme PCDT vigente) e especificamente secuquinumabe (também anti IL-17). Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até agosto de 2019 nas bases <i>The Cochrane Library</i>, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Resumo dos resultados dos estudos selecionados: No estudo SPIRIT-P1, que avaliou o uso de ixequizumabe em pacientes com AP ativa e que eram <i>naïve</i> para MMCDs biológicos, a análise de 24 semanas indicou que, comparado ao placebo, o tratamento com ixequizumabe melhorou significativamente os sinais e sintomas da AP, incluindo resultados associados à atividade de doença e melhoria em articulação/sinóvia, entesite, dactilite e lesões cutâneas, além de desfechos de funcionalidade física e qualidade de vida. O uso de ixequizumabe ainda reduziu significativamente a progressão do dano articular (radiográfico) e o perfil de segurança foi consistente ao observado na literatura para outros inibidores de IL-17 e com o observado para este mesmo agente em outras indicações. Esses resultados foram confirmados em análise de extensão de 52 semanas. Destaca-se que adalimumabe (considerado grupo de referência ativo no estudo SPIRIT-P1) também apresentou resultados significativos na comparação com placebo para desfechos relacionados à atividade da doença, desfechos funcionais e radiográficos, indicando a capacidade do estudo SPIRIT-P1 de distinguir tratamentos ativos do placebo. No estudo SPIRIT-P2, que avaliou ixequizumabe para pacientes com tratamento prévio e resposta inadequada aos agentes anti-TNFs, ixequizumabe apresentou resultados significativos na melhora dos sinais e sintomas da AP ativa, resolução de dactilite, e melhora das lesões psoriásicas, além de resultar na melhora da funcionalidade física dos pacientes acometidos em 24 semanas de tratamento, na

comparação *versus* placebo. O perfil de segurança foi considerado adequado. A avaliação em 52 semanas indicou que o tratamento com ixequizumabe manteve as melhoras em termos de eficácia e desfechos reportados pelos pacientes, sem prejuízo do perfil de segurança.

Para a análise comparativa com os medicamentos atualmente disponíveis no SUS foi incluída uma metanálise em rede. Ixequizumabe e secuquimabe (300 e 150 mg) não diferiram de forma significativa nos resultados dos desfechos de eficácia (ACR20 e ACR50), segurança e tolerabilidade em 24 semanas de tratamento. Adicionalmente, uma evidência publicada como resumo de congresso apresentou os resultados do estudo SPIRIT-H2H referente à comparação entre ixequizumabe e adalimumabe. Em pacientes *naïve* para MMCD biológico com AP ativa e psoríase, ixequizumabe foi superior ao adalimumabe com resultados significativamente melhores para a proporção de pacientes que alcançou resposta simultânea ACR50 e PASI100 (desfecho primário) na semana 24. Sendo este o primeiro estudo de comparação direta entre dois MMCD biológicos no contexto da AP com resultados disponíveis atualmente.

Qualidade da evidência:

ACR 20/50/70	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
PASI 75/90/100	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
HAQ-DI	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
mTSS	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
DAS28-PCR	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Dactilite	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Entesite	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
NRS de prurido	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
NAPSI versão modificada	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Síntese de informações econômicas: A análise de impacto orçamentário realizada mostrou que a incorporação de ixequizumabe trará uma economia de custo para o sistema público de saúde de 5,6 milhões de Reais ao longo dos próximos cinco anos. No cenário alternativo a economia esperada é de R\$12,4 milhões.

Vale ressaltar que a Lilly está propondo a incorporação de ixequizumabe na indicação de artrite psoriásica e psoríase em placas moderada a grave. O dossiê específico para a indicação de psoríase em placas moderada a grave mostrou que a incorporação de ixequizumabe proporcionará uma economia de R\$14,3 milhões no orçamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica em 5 anos. Assim, considerando ambas as indicações, a economia esperada pode variar de R\$19,9 a R\$26,7 milhões, considerando os dois cenários apresentados.

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO.....	5
SUMÁRIO.....	7
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	10
LISTA DE TABELAS.....	14
LISTA DE FIGURAS.....	16
1 CONTEXTO	18
1.1 Objetivo do parecer	18
1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	18
2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	20
2.1 Visão geral da doença	20
2.2 Epidemiologia.....	21
2.3 Fisiopatologia	21
2.4 Manifestações clínicas.....	23
2.5 Qualidade de vida relacionada à saúde	25
2.5.1 Instrumentos de avaliação de qualidade de vida.....	27
2.6 Impacto econômico.....	28
2.7 Diagnóstico.....	28
2.7.1 Gravidade da doença.....	30
2.8 Tratamento.....	31
2.9 Necessidades médicas não atendidas.....	33
3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	36
3.1 Indicação	36
3.2 Posologia e modo de administração	37
3.3 Preço do medicamento	37
3.4 Posicionamento do medicamento no mercado atual.....	37
3.4.1 <i>American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation</i>	37
3.4.2 <i>European League Against Rheumatism (EULAR)</i>	38
4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS.....	39
4.1 Adalimumabe	39
4.2 Etanercepte	39
4.3 Infliximabe.....	40

4.4	Golimumabe.....	41
4.5	Secuquinumabe.....	42
5	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	43
5.1	Questão do Estudo.....	43
5.1.1	Intervenção.....	43
5.1.2	População.....	44
5.1.3	Comparação.....	44
5.2	Estratégia de busca.....	44
5.2.1	Fontes de dados.....	44
5.2.2	Vocabulário controlado.....	44
5.3	Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	49
5.4	Critérios de qualidade.....	50
5.4.1	Avaliação crítica.....	50
5.4.2	Qualidade da evidência.....	50
5.5	Resultados da busca realizada (avaliação clínica).....	52
5.5.1	Seleção dos artigos.....	52
5.5.2	Descrição dos estudos selecionados.....	54
5.5.3.	Análise da qualidade da evidência.....	87
5.5.4.	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.	88
5.6	Resultados da busca realizada (econômica).....	96
5.7	Outras evidências científicas.....	97
6	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS.....	124
7	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	125
7.1	Objetivo.....	125
7.2	Metodologia.....	125
7.3	População-alvo.....	126
7.4	Perspectiva.....	126
7.5	Comparadores.....	126
7.6	Custos.....	127
7.6.1	Posologia dos medicamentos.....	127
7.6.2	Número de doses no ano de indução e de manutenção de tratamento (52 semanas)	128
7.6.3	Custos unitário e de tratamento.....	137

7.7	Dados de eficácia.....	140
7.7.1	ACR50 ou ACR50/PASI100.....	140
7.8	Análise de custo por respondedor: Horizonte de tempo de um ano (52 semanas) .	141
8	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	143
8.1	Objetivo	143
8.2	População elegível.....	143
8.3	Participação de mercado.....	146
8.4	Resultado.....	148
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	152
10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	156
	ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO TALTZ®	162
	ANEXO 2. PREÇO CMED – TALTZ®	163
	ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	164
	ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	165
	ANEXO 5. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i>	168
	ANEXO 6. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	169
	ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE	170

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ADA	Adalimumabe
ADAQ2W	40 mg de adalimumabe a cada duas semanas
AIESP	Toda a população de segurança exposta ao ixequizumabe
AINES	Anti-inflamatórios não esteroides
ALT	Alanina aminotransferase
AMB	Associação Médica Brasileira
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AP	Artrite psoriásica
ASDAS	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>
AST	Aspartato aminotransferase
ATTC	<i>Antithrombotic Trialists' Collaboration</i>
BSA	Área de superfície corporal
CASPAR	<i>Classification Criteria for Psoriatic Arthritis Study Group</i>
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DAPSA	<i>Disease Activity in Psoriatic Arthritis</i>
DAS28	<i>28-joint Disease Activity Score</i>
DAS28-PCR	<i>28-joint Disease Activity Score</i> utilizando proteína-C reativa
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
EAS	Evento adverso sério
EPP	População do estudo de extensão

EQ-5D	<i>European Quality of Life 5 Dimensions</i>
EQ-5D 5L	<i>European Quality of Life–5 Dimensions 5 Level</i>
EQ-5D VAS	<i>European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
EVA	Escala Visual Analógica
FLS	Células sinoviais semelhantes a fibroblastos
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i>
IC	Intervalo de confiança
ICr	Intervalo de credibilidade
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
IL-17R	Receptor de interleucina 17
ITT	Intenção de tratar
IXE	Ixequizumabe
IXEQ2W	Ixequizumabe administrado a cada 2 semanas
IXEQ4W	Ixequizumabe administrado a cada 4 semanas
LDI-B	<i>Leeds Dactylitis Index-Basic</i>
LEI	<i>Leeds Enthesitis Index</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
mBOCF	<i>Modified baseline observation carried forward</i>
MCID	Diferença mínima clinicamente importante
MCS	Componente mental do SF-36
MDA	<i>Minimal Disease Activity</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MI	Imputação múltipla

MMCD	Medicamentos modificadores do curso da doença
mTSS	<i>van der Heijde modified total Sharp</i>
MTX	Metotrexato
NA	Não analisado
NAPSI	<i>Nail Psoriasis Severity Index</i>
NC	Não coletado
NHS	<i>Nottingham Health Profile</i>
NRI	<i>Nonresponder imputation</i>
NRS	<i>Numeric rating Scale</i>
Ns	Número de pacientes analisados em cada intervalo de tempo
Nx	Número de pacientes com dados não faltantes
OR	<i>Odds ratio</i>
PASDAS VLDA	<i>Psoriatic Arthritis Disease Activity Score very low disease activity</i>
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PBO	Placebo
PCDT	Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica
PCS	Componente físico do SF-36
PRO	Desfechos reportados pelos pacientes
PsAQOL	<i>Psoriatic Arthritis Quality of Life</i>
PsARC	<i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i>
PtGA	<i>Patient Global Assessment</i>
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RANKL	Ligante do receptor ativador de NF- κ B
RM	Ressonância magnética
SF-36	<i>36-Item Short Form Health Survey version 2</i>

SPARCC	<i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i>
sPGA	<i>static Physician Global Assessment of Psoriasis</i>
SUCRA	<i>Surface Under the Cumulative Ranking</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia computadorizada
Th17	Linfócitos T auxiliares 17
USD	<i>United States Dollars</i>
USG	Ultrassonografia
WPAI-SHP	<i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Specific Health Problem</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação da artrite psoriásica. Adaptado de Arthritis Foundation, 2017. (30)	24
Tabela 2. Comparação dos escores de qualidade de vida relacionada à saúde de dois instrumentos em pacientes com artrite psoriásica e controles saudáveis. Gökmen, 2014. (39)26	
Tabela 3. Classificação das doenças inflamatórias articulares utilizadas para diagnóstico da AP e suas respectivas manifestações clínicas. Ministério da Saúde, 2018. (2)	29
Tabela 4. Categoria e pontuação do critério CASPAR. Ministério da Saúde, 2018. (2).....	30
Tabela 5. Tratamentos medicamentosos para a AP recomendados pelo PCDT. (2,44).....	31
Tabela 6. Características de ixequizumabe. Lilly, 2018. (5).....	36
Tabela 7. Características de adalimumabe. AbbVie, 2019. (51).....	39
Tabela 8. Características de etanercepte. Pfizer, 2019. (52)	40
Tabela 9. Características de infliximabe. Janssen-Cilag Farmacêutica, 2019. (53)	41
Tabela 10. Características de golimumabe. Janssen-Cilag Farmacêutica, 2019. (54).....	41
Tabela 11. Características de secuquinumabe. Novartis, 2019. (55)	42
Tabela 12. Questão estruturada no formato PICO.	43
Tabela 13. Termos utilizados nas estratégias de busca.	46
Tabela 14. Estratégias de busca.	48
Tabela 15. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo. ..	54
Tabela 16. Metanálise em rede da eficácia (ACR20 e ACR50). Adaptado de Wu, 2017. (57).....	55
Tabela 17. Metanálise em rede de segurança (EAs e EAS). Adaptado de Wu, 2017. (57).....	56
Tabela 18. Análise SUCRA (resultados apenas dos comparadores de interesse) segundo os desfechos ACR 20, ACR50, EAs, EASs e tolerabilidade. Adaptado de Wu, 2017. (57)	56
Tabela 19. Comparação da eficácia durante as 24 semanas de terapia controlada por placebo. Mease, 2017. (58).....	63
Tabela 20. Visão geral do perfil de segurança. Mease, 2017. (58)	67
Tabela 21. Desfechos de eficácia na semana 52 (EPP), incluindo progressão radiográfica. Dados são variação média a partir do baseline (DP), a menos que seja indicado. van der Heijde, 2018. (60)	75
Tabela 22. Eventos adversos reportados durante o período de extensão (EPP), segundo o tratamento inicial, e taxas de incidência dos EAs ajustadas pela exposição entre as semanas 0 e 52 (toda a população exposta ao ixequizumabe). Valores descritos em n (%), a menos que seja especificado. van der Heijde, 2018. (60).....	78
Tabela 23. Eficácia nas semanas 12, 24 e 52. Gottlieb, 2018. (61)	84
Tabela 24. Classificação da qualidade da evidência.....	87

Tabela 25. Estudos incluídos para análise.....	88
Tabela 26. Estudos incluídos para análise (continuação).	93
Tabela 27. Comparação da eficácia na semana 24. Nash, 2017. (65).....	100
Tabela 28. Desfechos de eficácia até semana 52*. Kavanaugh, 2018. (66).....	104
Tabela 29. Desfechos de eficácia até semana 52. Genovese, 2018. (67).....	109
Tabela 30. Frequência de eventos adversos nos pacientes incluídos na fase controlada por placebo (dados dos estudos SPIRIT-P1 e SPIRIT-P2), de acordo com o tratamento. Mease, 2019. (68)	112
Tabela 31. Desfechos reportados pelos pacientes. Mease, 2019. (70).....	118
Tabela 32. Visão geral da eficácia na semana 156 (população ITT). Adaptado de Chandran 2018. (71)	119
Tabela 33. Medidas do desfecho de segurança (semanas 24 a 156). Adaptado de Chandran 2018. (71)	120
Tabela 34. Resultados de eficácia de acordo com o uso de agentes anti-TNF. Kirkham, 2019. (72)	121
Tabela 35. Número de doses por ano de indução (52 semanas) e até a resposta ou falha.	129
Tabela 36. Número de doses por ano de manutenção (52 semanas).	133
Tabela 37. Resumo do número de doses por ano de indução e manutenção (52 semanas) ...	137
Tabela 38. Custos unitários para cada medicamento.	138
Tabela 39. Custo anual de indução e manutenção para cada medicamento.	139
Tabela 40. Custo até a resposta ou falha para cada medicamento (24 semanas).	140
Tabela 41. Resposta ACR50/PASI100.	141
Tabela 42. Custo incremental por respondedor durante 52 semanas.	142
Tabela 43. Projeção da população elegível.	144
Tabela 44. Resumo da população elegível.	145
Tabela 45. Participação de mercado (dado referente ao período de maio de 2019).....	146
Tabela 46. Participação de mercado: Cenário Atual (sem a incorporação de ixequizumabe).	147
Tabela 47. Participação de mercado: Cenário Projetado (com a incorporação de ixequizumabe).	148
Tabela 48. Impacto orçamentário.....	149
Tabela 49. Impacto orçamentário considerando ambas as indicações: Artrite psoriásica e Psoríase em placas moderada a grave.....	151

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Papel do eixo IL-23/IL-17 na iniciação e persistência da inflamação na artrite psoriásica. Boutet, 2018. (27)	23
Figura 2. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (56)	51
Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.....	53
Figura 4. Desenho do estudo. Mease, 2017. (58)	58
Figura 5. Curso de tempo das respostas ACR. As porcentagens dos pacientes que alcançaram respostas ACR20 (A), ACR50 (B) e ACR70 (C) são mostradas. Os pacientes com respostas inadequadas ao tratamento na semana 16 ou com dados ausentes foram analisados como não respondedores até a semana 24. Mease, 2017. (58).....	61
Figura 6. Taxas de resposta ACR, em 24 semanas, em pacientes tratados com placebo, IXEQ4W em monoterapia, IXEQ4W em combinação com MMCDs não-biológicos ou metotrexato. As proporções de pacientes que atingiram ACR20 (A), ACR50 (B) e ACR70 (C) são mostradas. Adaptado de Coates, 2017. (59).....	70
Figura 7. Porcentagem de pacientes na população ITT que alcançaram respostas (a) ACR 20, (c) ACR 50 e (e) ACR 70 durante o período duplo-cego de 24 semanas (semanas 0–24) e na população EPP durante o período de extensão (semanas 24 a 52). Porcentagem de pacientes da população ITT que foram alocados para o ixequizumabe, da semana 0 até a semana 52, que alcançaram respostas (b) ACR20, (d) ACR50 e (f) ACR70. van der Hejide, 2018. (60)	73
Figura 8. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.....	96
Figura 9. Proporção de pacientes que alcançaram respostas ACR20 (A), ACR50 (B) e ACR70 (C) na semana 24, a partir do baseline. Nash, 2017. (65).....	99
Figura 10. DLQI e prurido. Kavanaugh, 2018. (66)	106
Figura 11. EQ-5D 5L escala visual analógica. Kavanaugh, 2018. (66).....	107
Figura 12. Produtividade no trabalho. Kavanaugh, 2018. (66)	108
Figura 13. Taxa de incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento ajustada pela exposição em intervalos de 12 semanas (da semana 0 a 96) de todo o conjunto de dados de indivíduos tratados com ixequizumabe (SPIRIT-P1, SPIRIT-P2 e SPIRIT-P3). Mease, 2019. (68)	114
Figura 14. Taxa de incidência de eventos adversos sérios ajustada pela exposição em intervalos de 12 semanas (da semana 0 a 96) de todo o conjunto de dados de indivíduos tratados com ixequizumabe (SPIRIT-P1, SPIRIT-P2 e SPIRIT-P3). Mease, 2019. (68)	115

Figura 15. Proporção de pacientes que alcançaram desfechos primários e secundários na semana 24. Mease, 2019. (70)	118
Figura 16. Resultado por limiar terapêutico por instrumento e estudo SPIRIT. Coates, 2019. (73)	123
Figura 17. Impacto orçamentário.....	150
Figura 18. Impacto orçamentário.....	150

1 CONTEXTO

1.1 Objetivo do parecer

TALTZ® (ixequizumabe) está sendo proposto para a seguinte indicação, conforme aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) 15 de dezembro de 2017, sob o registro de número 112600196:

Artrite psoriásica ativa:

Pacientes adultos com resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade de TALTZ® (ixequizumabe) como tratamento para pacientes adultos com artrite psoriásica (AP) ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD).

1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A AP consiste em uma doença musculoesquelética inflamatória crônica associada à psoríase cutânea, que é mediada pelo sistema imunológico e parte do grupo das espondiloartrites. Pode levar à destruição significativa de tecido ósseo e cartilaginoso, ao comprometimento funcional e à redução da qualidade de vida dos indivíduos acometidos. (1)

De acordo com o atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para AP do Ministério da Saúde, o tratamento medicamentoso da AP inclui anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), glicocorticoides, MMCD sintéticos (sulfassalazina, metotrexato, leflunomida e ciclosporina) e MMCD biológicos (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e secuquimumabe). (2) Segundo o PCDT, o tratamento da AP deve considerar a manifestação musculoesquelética predominante. O uso de MMCD biológicos é recomendado na AP periférica para casos de persistência dos sintomas (artrite), após o uso de MMCD sintético, em doses máximas toleradas por seis meses; casos com três ou mais articulações doloridas ou uma ou mais articulações inflamadas, se o paciente não atingir cinco dos sete critérios avaliados no *Minimal Disease*

Activity (MDA), a despeito do uso prévio de AINE e de dois MMCD-s administrados em monoterapia ou associados por no mínimo seis meses; casos de entesite ativa ou dactilite com falha terapêutica após uso de AINE ou à injeção local de glicocorticoide. (2) Já na AP axial recomenda-se para os casos de persistência dos sintomas, após o uso de dois AINE diferentes, durante três meses e *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS) > 2,1, ou se o paciente não atingir cinco dos sete critérios avaliados no MDA. (2) Pacientes com hipersensibilidade, intolerância ou falha terapêutica ao uso de MMCD biológico devem considerar a substituição por outro do mesmo grupo (até duas vezes, ou seja, três MMCD biológicos). Secuquinumabe deve ser considerado ainda nos casos de falha terapêutica com dose adequada, hipersensibilidade ou intolerâncias aos MMCD biológicos. (2)

Apesar da disponibilidade de diferentes alternativas de MMCD biológico, dados da literatura indicam que uma parcela relevante dos pacientes que fazem uso de inibidores de fator de necrose tumoral (anti-TNF) realizam troca para outro da mesma classe, principalmente devido à perda de eficácia (57% dos casos) e relatos de eventos adversos (EAs) (28% dos casos). Destaca-se, ainda, que a resposta ao tratamento após a troca entre anti-TNFs tende a ser menor. (3)

Embora a etiologia da AP não tenha sido completamente elucidada, evidências têm demonstrado que a via da interleucina (IL)-17, especialmente a que envolve a IL-17A, desempenha um papel central na patogênese da doença. Os estudos de medicamentos que atuam nesta via acarretaram em melhora das manifestações cutâneas e articulares. (4) Neste cenário, o ixequizumabe consiste em um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4 (IgG4) que se liga com alta afinidade e especificidade à IL-17A, podendo ser aplicado no tratamento da AP e de outras doenças inflamatórias crônicas. (5)

Desta forma, o objetivo deste dossiê é fornecer as evidências necessárias para suportar a incorporação de TALTZ® (ixequizumabe) como uma nova opção terapêutica segura e eficaz entre as terapias biológicas atualmente disponíveis no SUS, para o tratamento de pacientes com AP ativa moderada a grave, que apresentaram uma resposta insuficiente, ou foram intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCDs.

2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Visão geral da doença

A AP é caracterizada como uma condição inflamatória irreversível, progressiva e heterogênea (6), que pode afetar o esqueleto axial e as articulações periféricas. (7) Na AP periférica, há predominantemente envolvimento das articulações periféricas, que é variável e apresenta mudanças ao longo do tempo. Entesite e dactilite são frequentemente observadas e podem estar acompanhadas de outras manifestações. Na apresentação axial, há predominantemente inflamação das articulações sacroilíacas e/ou da coluna vertebral. (8)

A doença está associada ao inchaço nas articulações devido à sinovite, inflamação de locais de inserção de tendões ou ligamentos nos ossos (entesite), inflamação de estruturas periarticulares e articulares dos dedos (dactilite), além de sinais de acometimento axial com sacroileíte e/ou inflamação espinhal. (4) Adicionalmente, podem ser observadas manifestações extra-articulares, sendo as principais o acometimento do tecido cutâneo (psoríase cutânea), ungueal (onicodistrofia), ocular (uveíte anterior), intestinal (doença de Crohn e retocolite ulcerativa), cardiovascular (doença valvar aórtica e aterosclerose), pulmonar (pneumonite intersticial) e renal (9)

Segundo a *American College of Rheumatology* (ACR), a AP é considerada ativa quando são observados, em um nível inaceitavelmente incômodo, pelo menos um dos seguintes sintomas (julgado pelo profissional de saúde como relacionado a AP): articulações ativamente inflamadas, dactilite, entesite, doença axial, envolvimento ativo da pele e/ou ungueal, e/ou manifestações extra-articulares, como uveíte ou doença inflamatória intestinal. (10) Ainda, a classificação da intensidade da doença pode variar de leve a grave, considerando os tratamentos aos quais os pacientes são responsivos e o impacto da doença na qualidade de vida dos indivíduos acometidos. (11)

O número de articulações afetadas pela AP e a gravidade do dano articular também são critérios utilizados para determinar a gravidade da doença (12) e tendem a aumentar progressivamente ao longo do tempo. Após uma média de sete anos, o percentual de pacientes com pelo menos cinco articulações comprometidas pode aumentar de cerca de 20% para 40%. Além disso, em uma coorte de 220 pacientes com AP, 11% relataram ter uma restrição acentuada de suas atividades diárias devido à artrite. (13)

2.2 Epidemiologia

A AP é uma doença pertencente à família das espondiloartropatias negativas para o fator reumatoide (14), sendo considerada a segunda espondiloartropatia mais comum no Brasil, apresentando uma prevalência de 13,7% no que diz respeito às espondiloartrites. (15)

Na população geral, estima-se uma incidência da AP de aproximadamente 6 por 100.000 por ano, com uma prevalência de aproximadamente 1-2 por 1.000 (sendo esta maior em pacientes com psoríase [6% a 41%]). (16,17) Destaca-se que o número de pacientes com AP na população geral ou com psoríase pode variar dependendo da definição utilizada, região geográfica avaliada e prevalência local de psoríase. (16,18)

A AP está geralmente associada à psoríase cutânea, cujas estimativas indicam que acomete de 2 a 3% da população. Estudos mostram que o acometimento articular aparece após a psoríase cutânea em 75% dos pacientes, 10% concomitantemente e em 15% pode preceder o aparecimento de lesões cutâneas. (19,20)

No Brasil, um estudo de coorte estimou a prevalência de AP em pacientes com psoríase. De acordo com os resultados, foi registrado o diagnóstico de AP em 33% dos pacientes, dos quais 49% foram identificados recentemente por um reumatologista. (21) Em outro estudo que avaliou a prevalência de AP em pacientes com psoríase de três países da América Latina (Brasil, Chile e Colômbia), o resultado médio no Brasil foi de 49%. (22)

2.3 Fisiopatologia

Atualmente existem duas hipóteses principais sobre a patogênese da AP. A primeira considera a AP como uma doença autoimune de mecanismo clássico, enquanto a outra considera a AP como uma doença originária da inflamação das enteses e pressupõe que a AP é oriunda de uma inflamação no órgão-ênese⁵ decorrente de trauma ou estresse físico. (23)

O mecanismo autoimune clássico envolve clones de células T CD8+ autorreativas induzindo a inflamação após a ligação com um auto-peptídeo por meio do complexo principal de

⁵ Um órgão-ênese compreende a região onde um tendão, um ligamento ou uma cápsula articular se liga ao osso, e as fibrocartilagens nas paredes adjacentes. (81)

histocompatibilidade I. As características da AP que suportam esta hipótese são a depleção de células T CD4+ e a ausência de autoanticorpos contra células T CD8+ em amostras de indivíduos acometidos. (23)

A segunda hipótese determina que microtraumas são capazes de induzir a secreção de imunomediadores que podem promover uma alteração da vascularização das enteses, induzindo a inflamação em pacientes predispostos. Desta forma, o estresse mecânico seria capaz de gerar uma inflamação clinicamente significativa das articulações, levando ao desenvolvimento de AP. (23) Observa-se que citocinas derivadas principalmente de monócitos ou macrófagos, como TNF, IL-1, IL-6 e IL-8, encontram-se aumentadas no líquido sinovial e nas membranas das articulações afetadas. Acredita-se que esses mensageiros intracelulares possam atuar como mediadores gerais de inflamação e de acometimento articular. (24)

A descoberta do eixo IL-23/linfócitos T auxiliares 17 (Th17) transformou a compreensão dos mecanismos subjacentes à AP (25), sendo descoberto o papel essencial das citocinas IL-23/17 na patogênese desta doença. (23) Na AP, células Th17, IL-17, receptores de IL-17 (IL-17R) (26) e IL-23 (1) estão presentes em níveis aumentados no líquido sinovial dos indivíduos acometidos. Adicionalmente, uma correlação entre a expressão de IL-23 no tecido sinovial com a gravidade da doença tem sido sugerida. (1)

A IL-23, produzida principalmente por células dendríticas, macrófagos e queratinócitos, atua em numerosas células alvo por meio de vias dependentes ou independentes de IL-17. (27) A IL-17, por sua vez, atua na osteoclastogênese e reabsorção óssea, induz a degradação de colágeno das cartilagens e apresenta papel regulatório nas células sinoviais. (28)

Na via dependente de IL-17, a IL-23 estimula as células Th17 via IL-23R e induz a liberação de moléculas como IL-17 ou IL-22 que, por sua vez, ligam-se aos respectivos receptores. Tal ligação eventualmente ativa queratinócitos, células B, precursores de osteoclastos, macrófagos e células sinoviais, contribuindo para a atividade inflamatória. Alternativamente, o mesmo subconjunto de células alvo podem ser diretamente estimuladas pela IL-23, de maneira independente da IL-17. O efeito global da ativação da via da IL-23 consiste no recrutamento de células inflamatórias para o tecido e pode ser observado na Figura 1. (27)

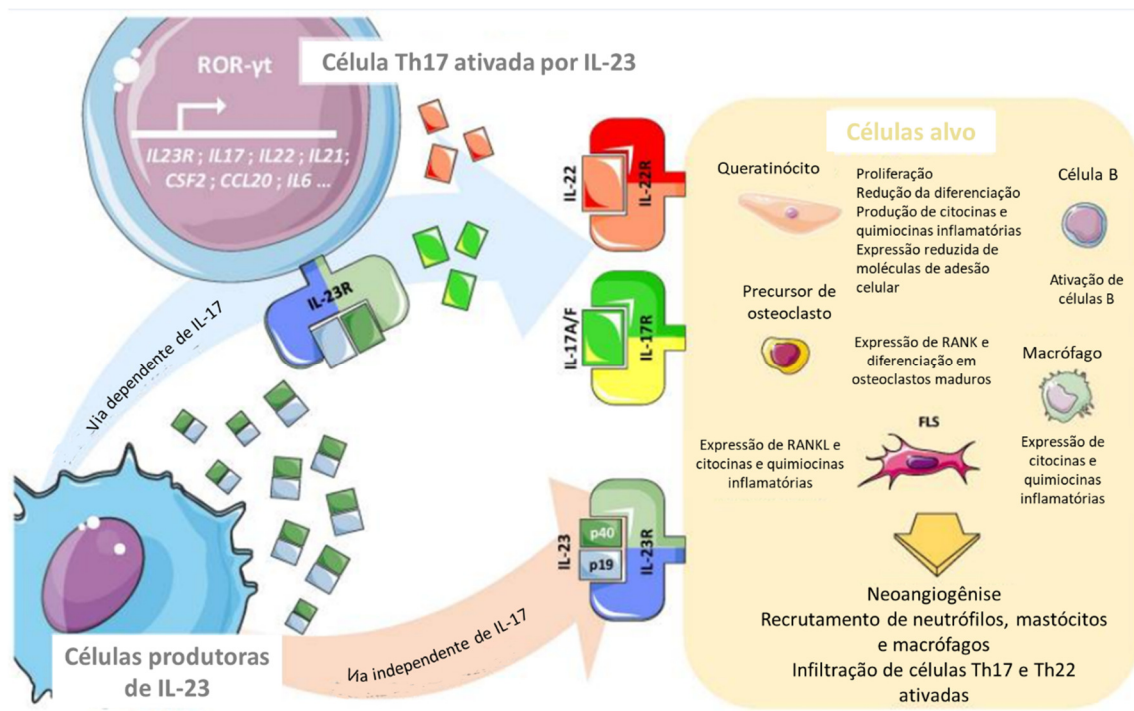


Figura 1. Papel do eixo IL-23/IL-17 na iniciação e persistência da inflamação na artrite psoriásica. Boutet, 2018. (27)

IL: interleucina; RANK: receptor ativador de NF-κβ; RANKL: ligante do receptor ativador de NF-κβ; FLS: células sinoviais semelhantes a fibroblastos.

2.4 Manifestações clínicas

A AP pode se manifestar em cinco formas diferentes, sendo elas: artrite simétrica, artrite assimétrica oligoarticular, interfalangeal predominante distal, espondilite e artrite mutilante (Tabela 1). A sobreposição dos subtipos de AP pode acometer o paciente portador dessa condição. (29)

Tabela 1. Classificação da artrite psoriásica. Adaptado de *Arthritis Foundation*, 2017. (30)

Subtipos	Características
Artrite simétrica	• Ocorre em 25% a 70% dos pacientes com AP; • Afeta as pequenas articulações das mãos e dos pés; • Acometimento dos joelhos e cotovelos fazem parte da evolução do quadro; • Ocorre nas mesmas articulações de ambos os lados do corpo; • Dificuldade de diferenciar de artrite reumatoide.
Artrite assimétrica oligoarticular	• Ocorre em 16% a 70% dos pacientes com AP; • Pode ocorrer em qualquer articulação do corpo; • Não necessariamente acomete as mesmas articulações de forma simétrica.
Interfalangeal predominante distal	• Acomete de 5% a 10% dos pacientes com AP; • Causa inflamação e rigidez próximo das extremidades dos dedos das mãos e dos pés; • Presença de alterações no aspecto das unhas dos pés e das mãos como pontos, manchas brancas e elevação do leito ungueal; • Pode ser confundido com osteoartrite.
Espondilite	• Afeta de 5% a 37% dos pacientes com AP; • Causa dor e rigidez na coluna vertebral.
Artrite mutilante	• Forma mais grave; • Afeta menos de 5% dos pacientes com AP; • Causa deformidades nas pequenas articulações nas extremidades dos dedos das mãos e dos pés; • Provoca dor no pescoço e na lombar; • Perda óssea nas articulações pode encurtar os dedos acometidos.

AP: artrite psoriásica.

A entesite e dactilite também são elementos clínicos importantes da AP. A entesite acomete, principalmente, estruturas como fáscia plantar, tendão de Aquiles e anexos ligamentares às costelas, coluna vertebral e pelve, sendo observada em 30% a 50% dos pacientes. Já a dactilite é reportada em 40% a 50% dos pacientes, sendo caracterizada por ser a combinação da entesite presente em ligamentos e tendões com a sinovite acometendo todo o dedo. (17,31)

Adicionalmente, a AP pode se manifestar como axial e/ou periférica, com ou sem presença de tenosinovite, dactilite e entesite. Na AP periférica, há envolvimento das articulações periféricas, que é altamente variável e apresenta mudanças ao longo do tempo. Pode acometer articulações menores dos pés e das mãos e articulações maiores. Pode-se observar um padrão de poliartrite

simétrica nas mãos, entretanto a poli ou oligoartrite assimétrica é mais comum. Entesite e dactilite são observadas com frequência na AP periférica e podem estar acompanhadas de outras manifestações. Por ser uma doença dentro do espectro das espondiloartrites, a AP também pode se apresentar como doença axial. Nesta manifestação há inflamação das articulações sacroilíacas e/ou da coluna vertebral. (8)

Na AP, a inflamação não fica limitada às articulações e tecidos subjacentes, podendo ser sistêmica. (32) As manifestações extra-articulares mais comuns são as intestinais (33,16%), as oftalmológicas (32,63%), as cardiovasculares (28,42%), as urogenitais (25,79%), as cutâneas (8,42%, exceto psoríase), as pulmonares (1,05%) e as renais (0,53%). (33) Outras manifestações extra-intestinais reportadas em pacientes com AP são: osteoporose, fibromialgia, depressão e doença hepática gordurosa não-alcoólica. (34)

Em estudo conduzido no Brasil, observou-se baixa prevalência de manifestações extra-articulares em pacientes com espondiloartrites, inclusive com AP. A frequência de manifestações cardíacas, renais, pulmonares e neurológicas em pacientes com AP foi de 0,7%, 0,4%, 0,1% e 0,2%, respectivamente. (35)

2.5 Qualidade de vida relacionada à saúde

A AP apresenta efeitos psicossociais negativos na saúde mental e na qualidade de vida dos pacientes, especialmente devido à sensação de estigmatização, estresse, ansiedade e depressão. Os pacientes com AP relatam mais dor corporal e limitações para a realização de atividades diárias. (14)

Sabe-se, ainda, que pacientes com AP apresentam qualidade de vida mais comprometida do que a população geral e indivíduos acometidos por outras patologias, como psoríase. (36) Segundo um estudo observacional transversal realizado em cinco países da Europa (Reino Unido, Itália, França, Espanha e Alemanha), foi observado que os pacientes com psoríase e AP concomitantes apresentaram qualidade de vida significativamente menor, segundo o questionário *EuroQol 5* (EQ-5D), quando comparados àqueles com apenas psoríase. Os pacientes com AP também apresentaram aumento dos problemas relacionados ao trabalho, de visitas a serviços de saúde devido à doença e de hospitalizações. (37)

Ainda, um estudo conduzido por Husted *et al.*, 2001 (38), comparou a qualidade de vida de pacientes diagnosticados com AP e artrite reumatoide e observou-se que os pacientes com AP relataram maiores limitações devido a problemas emocionais. Os pacientes com AP reportaram também mais sintomas de dor corporal do que pacientes com artrite reumatoide. (38)

Comparado a controles saudáveis, indivíduos com AP apresentaram resultados significativamente menores para os domínios, capacidade funcional, aspectos físicos, vitalidade e aspectos emocionais do instrumento *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36). Já para o *Nottingham Health Profile* (NHP), os domínios relacionados a dor, atividade física, cansaço, e isolamento social foram significativamente maiores nos pacientes com AP que nos controles, evidenciando o impacto da doença nestes domínios (Tabela 2). (39)

Tabela 2. Comparação dos escores de qualidade de vida relacionada à saúde de dois instrumentos em pacientes com artrite psoriásica e controles saudáveis. Gökmen, 2014. (39)

	Pacientes com AP (N= 37)	Controles saudáveis (N= 30)	p-valor
SF-36			
Capacidade Funcional	60,8 (DP, 28,5)	77,0 (DP, 27,8)	0,020
Aspectos Físicos	31,7 (DP, 37,5)	81,8 (DP, 30,7)	0,001
Dor	52,6 (DP, 24,2)	68,0 (DP, 23,3)	0,010
Estado Geral da Saúde	43,1 (DP, 21,0)	70,8 (DP, 18,1)	0,001
Vitalidade	47,8 (DP, 15,4)	67,5 (DP, 16,3)	0,001
Aspectos Sociais	67,5 (DP, 23,8)	76,6 (DP, 18,1)	0,090
Aspectos Emocionais	38,7 (DP, 44,7)	78,9 (DP, 32,1)	0,001
Saúde mental	63,0 (DP, 19,8)	70,2 (DP, 16,2)	0,110
NHP			
Dor	42,5 (DP, 37,1)	16,9 (DP, 26,4)	0,003
Atividade física	25,9 (DP, 24,8)	12,3 (DP, 19,2)	0,008
Cansaço	49,9 (DP, 41,4)	20,7 (DP, 32,6)	0,002
Sono	34,3 (DP, 29,7)	25,2 (DP, 31,2)	0,200
Isolamento social	16,0 (DP, 25,2)	5,65 (DP, 16,6)	0,021
Reação emocional	29,5 (DP, 33,2)	16,3 (DP, 22,5)	0,053

AP: artrite psoriásica; DP=desvio padrão; SF-36: *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*; NHP: *Nottingham Health Profile*.

2.5.1 Instrumentos de avaliação de qualidade de vida

Para que se avalie a qualidade de vida dos pacientes com AP, diversos instrumentos específicos ou genéricos podem ser utilizados. A medida de qualidade de vida mais empregada em ensaios clínicos de AP é o instrumento genérico SF-36. Outras medidas comumente utilizadas incluem o DLQI e o domínio EQ-5D. Além disso, destaca-se o instrumento específico para AP, o *Psoriatic Arthritis Quality of Life* (PsAQOL). A seguir encontram-se descritos os principais instrumentos para avaliação da qualidade de vida de pacientes com AP (40,41):

- **SF-36 - Medical Outcomes Study 36-item Short Form**

Questionário que avalia oito domínios do estado de saúde dos pacientes: funcionamento físico, dor, vitalidade, funcionamento social, funcionamento psicológico, percepções gerais de saúde e limitações de funções devido a problemas físicos e emocionais.

- **EQ-5D - EuroQol 5-Dimension**

O instrumento é composto de cinco itens de medidas de estado de saúde (mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/mal-estar e ansiedade/depressão) e uma escala visual analógica (EVA). Cada um dos cinco estados de saúde é avaliado e pontuado de 1 “sem problemas” a 3 “problemas extremos”. A EVA é classificada de 0 (“pior estado de saúde imaginável”) a 100 (“melhor estado de saúde imaginável”).

- **DLQI - Dermatology Life Quality Index**

Questionário desenvolvido para medir a incapacidade sofrida por pacientes com diferentes condições dermatológicas. É frequentemente utilizado em conjunto com o SF-36 para fornecer uma avaliação mais específica do impacto da doença de pele. Este questionário apresenta 10 itens específicos para a doença, os quais são relatados pelo próprio paciente, que avalia seis diferentes domínios da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) – sintomas e sentimentos (itens 1 e 2), atividades diárias (itens 3 e 4), lazer (itens 5 e 6), trabalho ou escola (item 7), relacionamento pessoal (itens 8 e 9) e tratamento (item 10) – ao longo da semana anterior. Cada um dos dez itens tem um intervalo de pontuação de 0 a 3, e a pontuação total é calculada pela soma das pontuações de cada item. Portanto, as pontuações gerais possíveis variam de 0 (sem efeitos negativos da doença na QVRS) a 30 (QVRS muito afetada pela doença). Uma pontuação DLQI de 0 ou 1 indica nenhum efeito negativo na vida de um paciente, enquanto uma pontuação superior a 10 representa um efeito muito grande.

- **PsAQOL - *Psoriatic Arthritis Quality of Life***

O PsAQOL é composto por um questionário de 20 itens aos quais os pacientes respondem “verdade” ou “não verdade”. Cada resposta “verdade” vale 1 ponto de 20 pontos totais da escala, havendo uma pontuação total possível de 0 a 20. Neste instrumento, quanto maior a pontuação, pior a qualidade de vida do paciente.

2.6 Impacto econômico

A AP é uma doença associada a custos relevantes, tendo um efeito considerável no sistema de saúde, nos pacientes e na sociedade, sendo considerada mais onerosa do que outras doenças inflamatórias.

Estima-se que os custos diretos médicos anuais relacionados à AP variam de USD 4.008 na Hungria a USD 5.646 nos Estados Unidos, com hospitalizações contabilizando 60% destes gastos. Os custos indiretos são responsáveis por 52-72% dos custos totais com AP. Observou-se ainda que tanto custos diretos quanto indiretos aumentam com a piora da capacidade física e aumento da atividade da doença. (42)

Para o Brasil, um estudo de mundo real identificou que o impacto econômico de pacientes com psoríase que possuem AP é substancial. Os pacientes com psoríase e AP concomitantes, quando comparados aos pacientes apenas com psoríase, apresentaram resultados mais agravantes em relação à perda de produtividade (31,9% *versus* 19,5%, respectivamente), ao absenteísmo (10% *versus* 5,1%) e ao presenteísmo (25,6% *versus* 16,3%). Os pacientes com AP realizaram maior número de consultas com dermatologista e atendimento com reumatologista em maior frequência. (43)

2.7 Diagnóstico

De acordo com o PCDT vigente, não estão disponíveis exames laboratoriais específicos para diagnóstico da AP, sendo o teste do fator reumatoide negativo um dos indicadores da doença. (2)

Alguns aspectos relacionados com as lesões ocasionadas pela AP podem ser observados por exames de imagem como a radiografia simples, ultrassonografia, ressonância magnética,

tomografia computadorizada ou cintilografia óssea, e possuem o intuito de contribuir para a realização do diagnóstico de anomalias características da doença, como alterações do esqueleto axial, entesites, dactilites e sinovites (Tabela 3). (2)

Tabela 3. Classificação das doenças inflamatórias articulares utilizadas para diagnóstico da AP e suas respectivas manifestações clínicas. Ministério da Saúde, 2018. (2)

Anomalia características	Manifestações
Artrite periférica	Dor e aumento de partes moles ou derrame articular em articulações periféricas ou alterações radiológicas, independentemente do método utilizado (radiografia, USG, TC ou RM).
Artrite axial	Acometimento de qualquer região da coluna, com mais de três meses de evolução, que melhora com a prática de exercício físico e sem alívio da dor com o repouso; ou acometimento de articulação sacroilíaca confirmado por radiografia simples (com sacroileíte bilateral graus 2-4 ou unilateral graus 3-4) ou RM com edema de medula óssea.
Entesite	Dor e presença de edema na região da enteses ou alterações em exames de imagem (radiografia simples, US, TC ou RM).

USG: ultrassonografia; TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética.

O PCDT ainda recomenda os critérios do *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* (CASPAR) como o de maior acurácia e facilidade de aplicação dentro os disponíveis. De acordo com esses critérios, o paciente será considerado com AP na presença de doença inflamatória articular (periférica, axial ou entesítica) e três ou mais pontos das categorias apresentadas na Tabela 4. (2)

Tabela 4. Categoria e pontuação do critério CASPAR. Ministério da Saúde, 2018. (2)

Categoria	Pontuação
Psoríase atual	2
História pessoal de psoríase	1
História familiar de psoríase	1
Distrofia cutânea psoriática típica	1
Fator reumatoide negativo	1
História de dactilite ou dactilite atual (registrado por reumatologista)	1
Formação óssea justa-articular à radiografia simples	1

Para avaliação da atividade da doença são recomendados:

- Componente predominante: *Disease Activity in Psoriatic Arthritis* (DAPSA), para a avaliação da artrite periférica; *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS), para a avaliação da artrite axial; e *Leeds Enthesitis Index* (LEI), para a avaliação de entesites;
- Componente de pele: *Psoriasis Area Severity Index* (PASI).

2.7.1 Gravidade da doença

Segundo o *guideline* para tratamento da AP de 2018 do ACR/*National Psoriasis Foundation* (10), atualmente não existem definições amplamente aceitas em relação à gravidade da AP ou psoríase. Nesse cenário, pacientes e profissionais de saúde podem classificar a gravidade da doença com base em cada caso. De acordo com a publicação, a gravidade inclui não apenas o nível de atividade da doença em um determinado momento, mas também a presença ou ausência de fatores prognósticos ruins e dano em longo prazo. Exemplo de AP grave inclui a presença de um ou mais dos seguintes pontos: fatores prognósticos ruins (doença erosiva, dactilite, níveis elevados de marcadores inflamatórios atribuíveis à AP), dano em longo prazo

que interfere com a função (deformidades articulares, por exemplo), doença altamente ativa que leva a um grande prejuízo na qualidade de vida e doença rapidamente progressiva. (10)

2.8 Tratamento

De acordo com o Ministério da Saúde, segundo PCDT atualizado em outubro de 2018, o tratamento pode ser dividido em não-medicamentoso e medicamentoso. O tratamento não medicamentoso inclui o controle de doenças cardiovasculares, obesidade, síndrome metabólica, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, hiperdislipidemias e distúrbios pulmonares. O controle desses fatores é realizado a partir da adesão a condutas como abandono do tabagismo e outras drogas, diminuição no consumo de álcool, praticar exercícios físicos com supervisão e perder peso. (2)

O tratamento medicamentoso objetiva a remissão ou controle da atividade da doença, buscando melhor qualidade de vida e evitando a perda da capacidade funcional dos pacientes. Estão disponíveis como opções terapêuticas: AINEs, glicocorticoides, MMCD sintéticos (sulfassalazina, metotrexato, leflunomida e ciclosporina) e MMCD biológicos (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e secuquinumabe) (Tabela 5). (2)

Tabela 5. Tratamentos medicamentosos para a AP recomendados pelo PCDT. (2,44)

Classe	Medicamentos	Esquemas de administração
AINES	Ibuprofeno	600 a 3.200 mg/dia, por via oral, divididos em três administrações (8/8 h).
	Naproxeno	500 a 1.500 mg/dia, por via oral, divididos em três administrações (8/8 h).
Glicocorticoides	Prednisona	5 a 20 mg/dia, por via oral, divididos em até três administrações (8/8 h).
	Metilprednisolona	40 a 80 mg, por via intra ou periarticular, até três vezes/ano.
MMCD convencionais sintéticos	Metotrexato	Primeira escolha entre os MMCD-s 7,5 a 25 mg, por via oral, subcutânea ou intramuscular, a cada semana.
	Leflunomida	20 mg, por via oral, uma vez/dia.

Classe	Medicamentos	Esquemas de administração
MMCD biológicos	Sulfassalazina	500 a 3.000 mg/dia, por via oral, divididos em até três administrações (8/8 h).
	Ciclosporina	3 a 5 mg/kg/dia, por via oral, divididos em duas administrações (12/12 h).
	Adalimumabe	40 mg, por via subcutânea, a cada duas semanas.
	Etanercepte	50 mg, por via subcutânea, a cada semana.
	Infliximabe	5 mg/kg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2 e 6, e, posteriormente, a cada 8 semanas.
	Golimumabe	50 mg, por via subcutânea, a cada 4 semanas. Aprovado apenas para pacientes adultos.
	Secuquinumabe	A dose de indução é de 150 mg por injeção subcutânea com administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção uma vez a cada 4 semanas. Para os pacientes que usaram anteriormente medicamento anti-TNF ou pacientes com psoríase moderada a grave concomitante, a dose de indução é de 300 mg por injeção subcutânea, com administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção uma vez a cada 4 semanas. A dose de 300 mg é administrada em duas injeções subcutâneas de 150 mg. Aprovado apenas para pacientes adultos.

MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença; AINES: anti-inflamatórios não esteroidais.

Adicionalmente, o tratamento deve considerar ainda a manifestação musculoesquelética predominante: AP periférica (artrite, entesite ou dactilite) e AP axial. (2)

Na AP periférica, a primeira linha de tratamento é composta pelos AINES. Se após um mês de uso destes medicamentos, o paciente ainda apresentar artrite, entesite ou dactilite, deve haver substituição por outro AINE ou uso de glicocorticoide. Se após três meses de uso de dois AINES ou de AINE e glicocorticoide houver persistência de artrite ou dactilite, recomenda-se a associação ou substituição por um MMCD sintético. O uso de MMCD sintético deve ser iniciado em associação com AINE por três meses e então, com associação com outro MMCD sintético.

Nos casos de persistência de artrite após uso de MMCD sintético, o uso de MMCD biológico em monoterapia ou associado ao metotrexato ou ciclosporina deve ser considerado. A administração de MMCD biológico ainda é recomendado para:

- Pacientes com AP periférica, que não atingiram cinco de sete critérios do MDA e que apresentem três ou mais articulações dolorosas ou mais articulações inflamadas;
- Pacientes com entesite ativa ou dactilite com falha terapêutica após uso AINE ou à injeção local de glicocorticoide. (2)

Na AP axial, o uso de AINEs também é recomendado como primeira linha de tratamento, e deve ser modificado por outro medicamento da mesma classe nos casos em que houver persistência dos sintomas após um mês de tratamento. O tratamento com MMCD biológico é recomendado se após uso de dois AINEs por três meses ainda houver sintoma em pacientes com ASDAS maior que 2,1 ou que não atingiram cinco de sete critérios do MDA. (2)

Especificamente em relação ao MMCD biológicos, destaca-se que em casos de hipersensibilidade, intolerância ou falha terapêutica a um medicamento desta classe, deve haver uma substituição por outro biológico. (2)

Com relação ao secuquinumabe, conforme a Portaria nº1 de 18 de janeiro de 2019, seu uso é destinado para pacientes adultos com resposta inadequada a MMCD sintéticos e biológicos da classe dos anti-TNF. (44)

2.9 Necessidades médicas não atendidas

A AP está associada à diminuição da qualidade de vida, desenvolvimento de comorbidades e aumento de problemas relacionados a produtividade. Adicionalmente, a doença contribui para o aumento da utilização de recursos em saúde. (37)

A identificação precoce, assim como o início precoce do tratamento da AP são considerados aspectos importantes para melhora dos desfechos em longo prazo. Tratamentos farmacológicos e não farmacológicos podem melhorar os sintomas da AP e ocasionalmente resultar em remissão da doença. (10)

De acordo com o PCDT vigente para AP estão disponíveis como opções terapêuticas MMCD sintéticos (recomendados principalmente como segunda linha para os casos de AP periférica

com persistência dos sintomas musculoesqueléticos, sendo o metotrexato a primeira escolha), além de MMCD biológicos que incluem agentes anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe) e o inibidor de citocina anti-IL 17 (secuquinumabe). (2,44)

Apesar da disponibilidade de diferentes alternativas terapêuticas entre os MMCD biológicos, é importante ressaltar que os inibidores de TNF- α podem apresentar ineficácia primária e falta de tolerabilidade em longo prazo em 57% e 28% dos pacientes com AP, respectivamente. (3) Adicionalmente, evidências demonstram que a resposta ao tratamento após a troca de inibidor de TNF tende a reduzir de 47% no primeiro ciclo para 22% no segundo, e 18% no terceiro. (3)

Estudos recentes têm focado no desenvolvimento de medicamentos com novos mecanismos de ação, como os inibidores de IL-6, IL-12/23, IL-17 e IL-23. Uma revisão sistemática realizada por Bilal *et al.*, 2018 (45), demonstrou que os inibidores de IL são eficazes no tratamento da AP, apresentando taxas de resposta similares às observadas para os inibidores de TNF- α . A eficácia desses agentes também foi demonstrada no tratamento de pacientes com AP independentemente do uso prévio de anti-TNFs. (45) Atualmente, entre os inibidores de IL-17, apenas secuquinumabe encontra-se disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) como alternativa terapêutica para AP. (44)

Tanto secuquinumabe quanto ixequizumabe são anticorpos monoclonais que possuem como alvo a IL-17. Ambos possuem um esquema de dose relativamente parecido, com uma fase de manutenção com dose fixa mensal. A avaliação da farmacocinética destes agentes indica uma biodisponibilidade similar na administração subcutânea. A principal diferença entre os agentes parece ser a afinidade *in vitro* pela IL-17, a qual é em torno de 50-100 vezes maior para ixequizumabe do que para secuquinumabe, o que requer uma maior dose de administração de secuquinumabe (podendo chegar até quase quatro vezes maior que a de ixequizumabe), resultando em uma exposição sistêmica significativamente maior. (46)

Adicionalmente, destaca-se que é importante a disponibilidade de diferentes opções dentro de uma mesma classe terapêutica, uma vez que o perfil de EAs apresentados pelos pacientes pode ser diferente. (47) Destaca-se ainda que o aumento da incidência de tuberculose entre usuários de agentes anti-TNF é uma preocupação global, com forte evidência sugerindo uma relação causal. (48) Em um estudo brasileiro que buscou avaliar a incidência de tuberculose entre pacientes com artrite reumatoide em uso de diferentes classes de agentes biológicos, observou-se um aumento de 2,83 no risco do desenvolvimento de tuberculose associado com o uso de agentes anti-TNF, por exemplo. (49)

Por fim, os sintomas dos pacientes e as respostas às terapias podem ser heterogêneas. Dessa forma, alguns pacientes apresentam sintomas que melhoram com um determinado tratamento, enquanto outros podem apresentar melhoras em outros sintomas para os quais a mesma terapia é menos efetiva. (47)

Considerando a relevância dos inibidores de IL-17 devido a sua relação com a fisiopatologia da AP e a importância de disponibilidade de outras alternativas terapêuticas da mesma classe, requiere-se a incorporação de ixequizumabe, considerado como uma escolha promissora para pacientes com AP ativa. (45)

3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

TALTZ® (ixequizumabe) é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4 (IgG4) que se liga com alta afinidade e especificidade à IL-17A, uma citocina pró-inflamatória. É contraindicado em pacientes com hipersensibilidade grave conhecida ao ixequizumabe ou a qualquer um dos excipientes da formulação. (5)

Os EAs mais comuns (>1% e <10%) reportados no tratamento com TALTZ® (ixequizumabe) são as infecções do trato respiratório superior, reações no local de injeção (mais comuns em indivíduos com <60kg de peso corporal), náusea e dor orofaríngea. (5) As principais características do medicamento estão descritas na Tabela 6.

Tabela 6. Características de ixequizumabe. Lilly, 2018. (5)

Dose	160 mg na semana 0 e 80 mg a cada 4 semanas.
Apresentação	Caneta (1 mL)
Via	Subcutânea.
Intervalo	160 mg na semana 0, seguido de regime mensal (80 mg). ⁶
Contraindicações	Hipersensibilidade grave conhecida a ixequizumabe ou quaisquer excipientes da formulação.
Uso aprovado no Brasil	Adultos: psoríase em placas, artrite psoriásica.

3.1 Indicação

TALTZ® (ixequizumabe) é indicado para o tratamento da AP ativa em pacientes adultos com resposta insuficiente ou intolerância ao tratamento com um ou mais MMCD. O medicamento pode ser utilizado em monoterapia ou em combinação com metotrexato. (5)

⁶ Para pacientes com artrite psoriásica e psoríase em placas moderada a grave coexistentes, utilizar o regime de dose para psoríase em placas: administração de 160 mg na semana 0, seguida por uma injeção de 80 mg nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12 e então, 80 mg a cada 4 semanas.

3.2 Posologia e modo de administração

TALTZ® (ixequizumabe) é administrado por injeção subcutânea. A dose recomendada é de 160 mg (duas injeções de 80 mg) na semana 0 do tratamento, seguido de 80 mg a cada quatro semanas. No caso de pacientes com AP e psoríase em placas moderada a severa coexistentes, deve ser utilizado o regime de dose estabelecido para psoríase em placas⁷. (5)

3.3 Preço do medicamento

O preço fábrica com 18% de ICMS aprovado para TALTZ® (ixequizumabe) 80 mg/mL é de R\$ 5.271,74 por caneta preenchida. O preço proposto para incorporação é de R\$ 1.225,73, equivalente ao preço proposto pela Lilly para compras públicas.

Este preço é desonerado de impostos (0% de PIS/COFINS e 0% de ICMS), assumindo que o medicamento será enquadrado em lista positiva, ou seja, desonerado de PIS/COFINS e que também será isento de ICMS.

3.4 Posicionamento do medicamento no mercado atual

3.4.1 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation

O uso de inibidores de IL-17, como ixequizumabe, é recomendado para pacientes com AP ativa e virgens de tratamento em casos de doença grave ou contraindicação ao uso de agentes anti-TNF. (10)

Para pacientes com AP ativa apesar do tratamento com pequenas moléculas de administração oral (metotrexato, sulfasalazina, ciclosporina, leflunomida e apremilast) é recomendado a troca para inibidores de IL-17, agentes anti-TNF ou inibidores de IL-12/23 sobre o uso de alguma outra pequena molécula de administração oral, sendo o uso de inibidores de IL-17 recomendado para aqueles com contraindicação aos agentes anti-TNF e psoríase grave. (10)

⁷Administração de 160 mg na semana 0, seguida por uma injeção de 80 mg nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12 e então, 80 mg a cada 4 semanas.

Por fim, inibidores de IL-17 também são recomendados para pacientes com AP ativa apesar do tratamento com agente anti-TNF, em casos de falha primária ou eventos adversos sérios (EASs) aos agentes anti-TNF, particularmente na presença de psoríase grave. (10)

3.4.2 European League Against Rheumatism (EULAR)

De acordo com as recomendações do EULAR, o uso de inibidores de IL-17, como ixequizumabe, é destinado aos pacientes com artrite periférica que apresentaram resposta inadequada a pelo menos MMCD sintético, e para os quais o uso de agentes anti-TNF não é apropriado. (50)

4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

4.1 Adalimumabe

Adalimumabe consiste em um anticorpo monoclonal humano (IgG1) que apresenta afinidade e especificidade alta ao TNF- α . (51) É indicado para a redução dos sinais e sintomas de pacientes adultos com AP, sendo utilizado isoladamente ou em combinação MMCDs. É recomendada uma dose de 40 mg, administrados em dose única, a cada 14 dias. (51) As principais características do medicamento estão descritas na Tabela 7.

Tabela 7. Características de adalimumabe. AbbVie, 2019. (51)

Dose	40 mg	
Apresentação	Seringa de uso único (0,8 mL)	Caneta (0,8 mL)
Via	Subcutânea	
Intervalo	A cada duas semanas	
Contraindicações	Hipersensibilidade à adalimumabe ou quaisquer excipientes da formulação Tuberculose ativa ou outras infecções graves, como sepse e infecções oportunistas Insuficiência cardíaca moderada a grave	
Uso aprovado no Brasil	Adultos: artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondiloartrite axial (espondilite anquilosante ou espondiloartrite axial não radiográfica), psoríase em placas, doença de Crohn, colite/retocolite ulcerativa, hidradenite supurativa e uveíte Pediátrico: artrite idiopática juvenil poliarticular, artrite relacionada à entesite, doença de Crohn e uveíte pediátrica	

4.2 Etanercepte

Etanercepte é um inibidor de TNF- α indicado para a inibição do dano estrutural e na redução de sinais e sintomas de pacientes adultos e pediátricos (acima de dois anos) portadores de AP. O tratamento pode ser iniciado em associação ao metotrexato ou em monoterapia. (52)

Consiste em uma proteína originada da fusão da porção extracelular do domínio de ligação do receptor de TNF com a porção Fc de imunoglobulina humana do tipo IgG1. Ele é capaz de ligar e neutralizar a forma solúvel e transmembrana de TNF. (52)

As principais características do medicamento estão descritas na Tabela 8.

Tabela 8. Características de etanercepte. Pfizer, 2019. (52)

Dose	50 mg	
Apresentação	Frasco-ampola de 25 mg e 50 mg	Seringa preenchida de 50 mg
Via	Subcutânea	
Intervalo	Semanal	
Contraindicações	Hipersensibilidade ao etanercepte ou a quaisquer componentes da formulação Pacientes com septicemia ou em risco de desenvolver uma septicemia Pacientes com infecções ativas sérias, incluindo infecções crônicas ou localizadas Menores de dois anos de idade*	
Uso aprovado no Brasil	Adultos: artrite reumatoide ativa moderada a grave, artrite psoriásica, espondiloartrite axial (espondilite anquilosante ou espondiloartrite axial não radiográfica), psoríase em placas Pediátrico: psoríase em placas, artrite idiopática juvenil	

*Menores de 4 anos para Enbrel® PFS.

4.3 Infliximabe

Infliximabe consiste em um anticorpo monoclonal (IgG1) quimérico de camundongo e humano que se liga de forma específica e neutraliza as formas solúvel e transmembrana de TNF- α . (53) É indicado para o tratamento da AP ativa e progressiva em adultos, que tiveram resposta inadequada aos MMCD. Infliximabe deve ser administrado em associação com metotrexato ou em monoterapia caso os pacientes com contraindicação ou intolerância a este agente. (53)

É recomendada uma dose de 5 mg/kg, administrada por um período mínimo de duas horas, seguida por doses de infusões adicionais de 5 mg/kg nas semanas dois e seis após a primeira infusão e, depois, a cada oito semanas. (53) As principais características do medicamento estão descritas na Tabela 9.

Tabela 9. Características de infliximabe. Janssen-Cilag Farmacêutica, 2019. (53)

Dose	5 mg/kg
Apresentação	Frasco-ampola de 100 mg/10 mL
Via	Intravenosa
Intervalo	Fase de indução: semanas 0, 2 e 6; fase de manutenção: a cada 8 semanas
Contraindicações	Hipersensibilidade conhecida a qualquer componente do produto ou a proteínas murinas Infecções graves como tuberculose, sepse, abscessos e infecções oportunistas Insuficiência cardíaca moderada a grave
Uso aprovado no Brasil	Artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, psoríase em placa, doença de Crohn (adulto e pediátrico), doença de Crohn fistulizante, colite ou retocolite ulcerativa (adulto e pediátrico)

4.4 Golimumabe

Golimumabe é um anticorpo monoclonal humano (IgG1) que apresenta afinidade ao TNF- α . (54) É indicado para o tratamento de AP ativa em pacientes adultos, com resposta inadequada à terapia prévia com MMCDs. Este medicamento pode ser utilizado em monoterapia ou em combinação com metotrexato. (54) As principais características do medicamento estão descritas na Tabela 10.

Tabela 10. Características de golimumabe. Janssen-Cilag Farmacêutica, 2019. (54)

Dose	50 mg
Apresentação	Caneta (50 mg/0,5 mL)
Via	Subcutânea
Intervalo	A cada quatro semanas
Contraindicações	Hipersensibilidade ao golimumabe ou a quaisquer excipientes da formulação
Uso aprovado no Brasil	Artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial não radiográfica e colite ulcerativa

4.5 Secuquinumabe

Secuquinumabe consiste em um anticorpo monoclonal recombinante humano (IgG1k), antagonista seletivo da IL-17A. (55) É indicado para o tratamento de AP ativa em pacientes adultos, quando a resposta MMCD for inadequada. Pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com metotrexato. (55)

A dose recomendada é de 150 mg por via subcutânea, nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4. As doses de manutenção são de 150 mg administradas a cada quatro semanas. No caso de resposta inadequada a anti-TNF ou de pacientes com psoríase em placas moderada a grave concomitante, a dose recomendada é de 300 mg, devendo ser administrada na forma de duas injeções subcutâneas de 150 mg. A administração inicial, neste caso, ocorre nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção a cada quatro semanas. As principais características do medicamento estão descritas na Tabela 11. (55)

Tabela 11. Características de secuquinumabe. Novartis, 2019. (55)

Dose	150 mg e 300 mg
Apresentação	Embalagem contendo 1 ou 2 canetas preenchidas. Cada caneta contém 150 mg de secuquinumabe em 1 mL de solução injetável
Via	Subcutânea
Intervalo	Nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de manutenção a cada 4 semanas
Contraindicações	Hipersensibilidade ao secuquinumabe ou a quaisquer excipientes da formulação
Uso aprovado no Brasil	Artrite psoriásica, psoríase em placas, espondilite anquilosante

5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 12).

Tabela 12. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos com artrite psoriásica ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD.
I - Intervenção	Ixequizumabe (Taltz®).
C - Comparação	Medicamentos modificadores do curso da doença biológicos atualmente ofertados pelos SUS (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e secuquinumabe).
O - Desfechos	Avaliação clínica: eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Desenho de Estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas.

MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença; SUS: Sistema único de Saúde.

Pergunta: O uso de ixequizumabe (TALTZ®) é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes adultos com AP ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD?

5.1.1 Intervenção

Ixequizumabe (TALTZ®) em monoterapia ou em combinação com metotrexato.

5.1.2 População

Pacientes adultos com AP ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCDs (sintéticos ou biológicos).

5.1.3 Comparação

MMCD biológicos atualmente ofertados pelo SUS, conforme PCDT vigente (2), e especificamente secuquinumabe, que, conforme a Portaria nº1 de 18 de janeiro de 2019, teve seu uso aprovado para pacientes adultos com resposta inadequada a MMCD sintéticos e biológicos da classe dos anti-TNF. (44)

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas que analisaram o ixequizumabe (TALTZ®) no tratamento de pacientes adultos com AP ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCDs. As buscas eletrônicas foram realizadas até agosto de 2019 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 3).

Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 13). Não foram inseridos comparadores na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi

planejado que a seleção dos estudos com os comparadores selecionados seria feita após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 14.

Tabela 13. Termos utilizados nas estratégias de busca.

	Linha da patologia	Linha da intervenção	Filtro para estudos econômicos
BIBLIOTECA COCHRANE	(Arthritis, Psoriatic)	(Ixezumab OR Taltz OR LY2439821)	-
PUBMED	("Arthritis, Psoriatic"[Mesh] OR "Psoriasis, Arthritic" OR "Arthritic Psoriasis" OR "Psoriatic Arthritis" OR "Psoriasis Arthropathica" OR "Psoriatic Arthropathy" OR "Arthropathies, Psoriatic" OR "Arthropathy, Psoriatic" OR "Psoriatic Arthropathies")	("ixekizumab" [Supplementary Concept] OR "Taltz" OR "LY2439821" OR "LY-2439821")	((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))
LILACS	("Arthritis, Psoriatic" OR "Artritis Psoriásica" OR "Artrite Psoriásica")	("ixekizumab" OR "Taltz")	(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Beneficio" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Custo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

			Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")
--	--	--	---

CRD	(Arthritis, Psoriatic)	(Ixekizumab OR Taltz OR LY2439821)	-
-----	------------------------	------------------------------------	---

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 14. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

((("Arthritis, Psoriatic"[Mesh] OR "Psoriasis, Arthritic" OR "Arthritic Psoriasis" OR "Psoriatic Arthritis" OR "Psoriasis Arthropathica" OR "Psoriatic Arthropathy" OR "Arthropathies, Psoriatic" OR "Arthropathy, Psoriatic" OR "Psoriatic Arthropathies")) AND ("ixekizumab" [Supplementary Concept] OR "Taltz" OR "LY2439821" OR "LY-2439821"))

Resultado: 37 títulos.

▪ **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA**

(((((("Arthritis, Psoriatic"[Mesh] OR "Psoriasis, Arthritic" OR "Arthritic Psoriasis" OR "Psoriatic Arthritis" OR "Psoriasis Arthropathica" OR "Psoriatic Arthropathy" OR "Arthropathies, Psoriatic" OR "Arthropathy, Psoriatic" OR "Psoriatic Arthropathies")) AND ("ixekizumab" [Supplementary Concept] OR "Taltz" OR "LY2439821" OR "LY-2439821")))) AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))

Resultado: 0 títulos.

LILACS

• **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

("Arthritis, Psoriatic" OR "Artritis Psoriásic" OR "Artrite Psoriásica") AND ("ixekizumab" OR "Taltz")

Resultado: 0 títulos.

▪ **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA**

(tw:(("Arthritis, Psoriatic" OR "Artritis Psoriásic" OR "Artrite Psoriásica") AND ("ixekizumab" OR "Taltz"))) AND (tw:(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Custo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros"

OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario"))))

Resultado: 0 títulos.

CRD

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

(Arthritis, Psoriatic) AND (Ixezumab OR Taltz OR LY2439821)

Resultado: 0 títulos.

COCHRANE

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

(Arthritis, Psoriatic) AND (Ixezumab OR Taltz OR LY2439821)

Resultado: 4 revisões completas.

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados de fase III e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes adultos com AP ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCDs (sintéticos ou biológicos);

- Comparação direta ou indireta com os MMCD biológicos ofertados pelos SUS, para desfechos de eficácia, segurança ou QVRS.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e estudos observacionais.

5.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

5.4.1 Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (56), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

5.4.2 Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (56), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito abaixo:

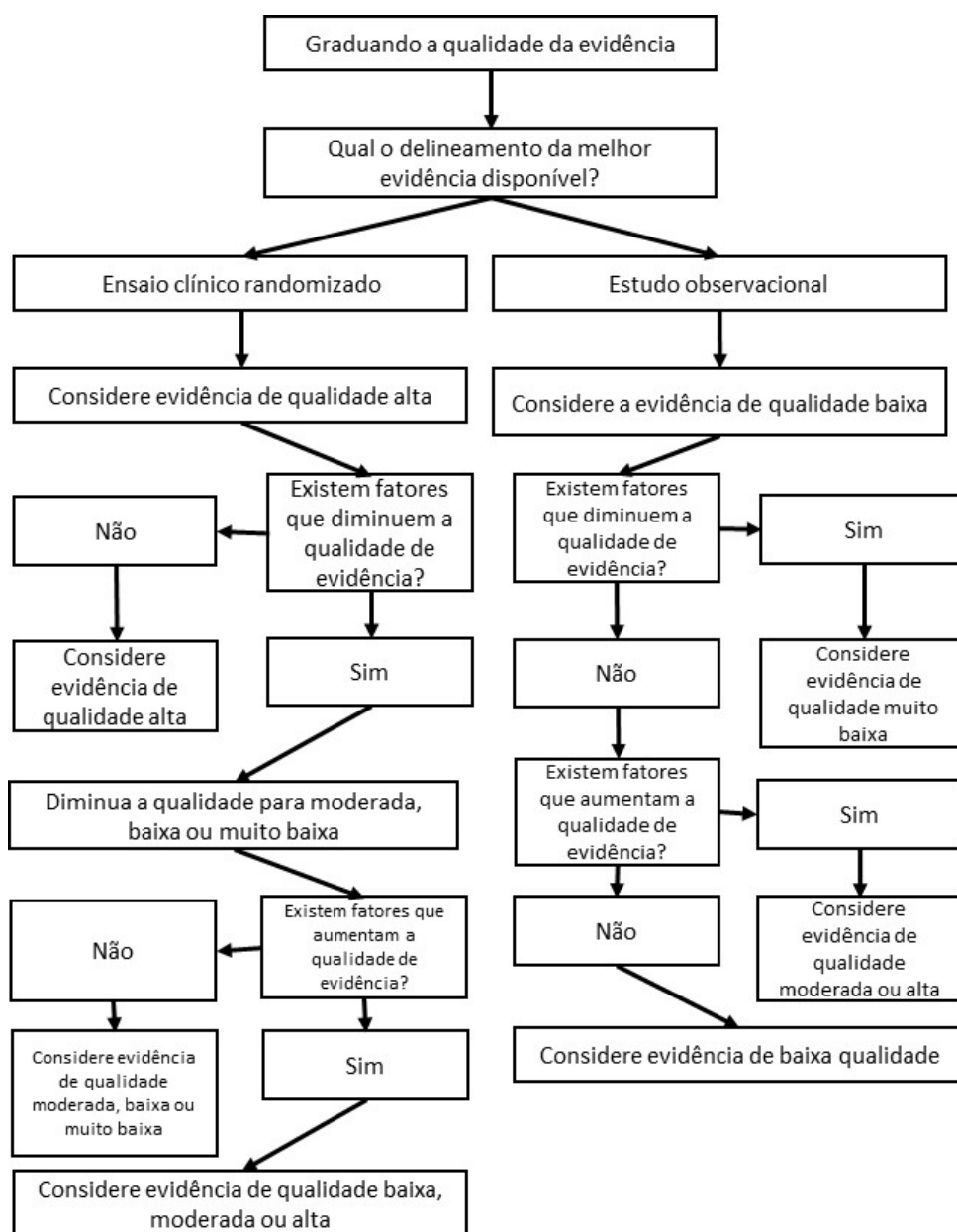


Figura 2. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014.

(56)

5.5 Resultados da busca realizada (avaliação clínica)

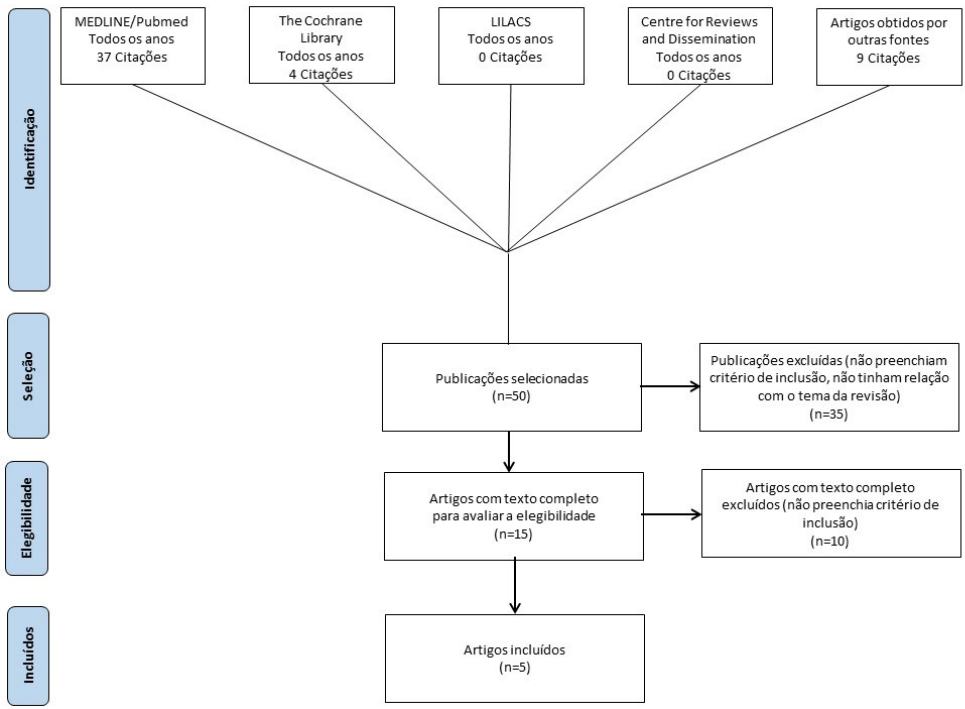
5.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 40 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 10 estudos para leitura na íntegra. Desses, cinco estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 3; Tabela 15).

Os estudos selecionados encontram-se descritos ao longo do texto. Os resumos dos estudos estão apresentados na Tabela 25 e

Tabela **26** com suas respectivas classificações para o nível de evidência e grau de recomendação segundo a *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* (Anexo 5).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos de exclusão são apresentados no Anexo 6.



LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

Tabela 15. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autores	Publicação	Ano	Referência
Metanálise			
1. Wu <i>et al.</i>	<i>Rheumatology</i>	2017	(57)
Ensaio Clínico			
2. Mease <i>et al.</i>	<i>Ann Rheum Dis</i>	2017	(58)
3. Coates <i>et al.</i>	<i>RMD Open</i>	2017	(59)
4. van der Heijde <i>et al.</i>	<i>The Journal of Rheumatology</i>	2018	(60)
5. Gottlieb <i>et al.</i>	<i>Rheumatology</i>	2018	(61)

5.5.2 Descrição dos estudos selecionados

METANÁLISES

Wu, 2017 (57)

Wu *et al.*, 2017 (57), conduziram uma revisão sistemática com metanálise em rede com o objetivo de investigar e comparar a eficácia, segurança e tolerabilidade de inibidores de interleucina (IL)-6, IL-12/23 e IL-17 *versus* placebo para o tratamento de pacientes com AP ativa. Serão descritos apenas os resultados para os comparadores de interesse.

Foram conduzidas buscas eletrônicas nas bases de dados PubMed, Embase, *Web of Knowledge* e *ClinicalTrials.gov* em dezembro de 2016, sem restrições de linguagem. Foram incluídos estudos clínicos randomizados, controlados por placebo, que comparassem a eficácia, segurança e tolerabilidade de inibidores de IL-6, IL-12/23 e IL-17, em pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com AP ativa. A duração dos estudos deveria ser de pelo menos 24 semanas, e as melhoras de 20% ou 50% no score *American College of Rheumatology* (respostas ACR20 e ACR50, respectivamente) deveriam ser reportadas na semana 24 como desfecho primário ou secundário principal.

Foram incluídos seis estudos, sendo um com ixequizumabe (58) e dois com secuquinumabe (62,63). Os resultados da metanálise de efeitos diretos dos tratamentos sugeriram que o

ixequizumabe a cada quatro semanas (IXEQ4W) e secuquinumabe melhoraram as respostas ACR20 e ACR50 em 24 semanas, comparado com placebo.

Na metanálise em rede de comparações diretas, novamente secuquinumabe e ixequizumabe apresentaram diferenças significativas na comparação com o placebo na avaliação de ACR20 e ACR50. Adicionalmente, foram observados resultados comparáveis em termos de segurança e tolerabilidade (exceto secuquinumabe 150 mg que apresentou resultados melhores que o placebo para tolerabilidade).

Os resultados de eficácia e segurança para secuquinumabe e ixequizumabe segundo a metanálise em rede com comparação mista estão apresentados nas Tabela 16 e Tabela 17, respectivamente. Em relação aos desfechos de eficácia (ACR20 e ACR50), IXEQ4W não diferiu, de forma significativa, em relação a ambas dosagens de secuquinumabe (Tabela 16).

Tabela 16. Metanálise em rede da eficácia (ACR20 e ACR50). Adaptado de Wu, 2017. (57)

Comparação	ACR20	ACR50
Secuquinumabe 300 mg vs. IXEQ4W	2,34 (0,95 a 6,00)	2,26 (0,77 a 6,25)
Secuquinumabe 150 mg vs. IXEQ4W	1,62 (0,75 a 3,72)	1,86 (0,72 a 4,34)
IXEQ4W vs. placebo	3,12 (1,64 a 5,85)	3,74 (1,91 a 7,96)

Os resultados estão representados como *Odds Ratio* e intervalo de credibilidade de 95%. Os resultados em negrito foram considerados significativos. ACR: *American College of Rheumatology*; IXE: ixequizumabe; Q4W: a cada quatro semanas.

Adicionalmente, IXEQ4W apresentou mais EAs e EASs *versus* placebo, entretanto, não diferiu significativamente em relação a ambas dosagens de secuquinumabe (Tabela 17). Para o desfecho de tolerabilidade (descontinuação por EA) também não foram observadas diferenças significativas (OR para secuquinumabe 300 mg *versus* IXEQ4W: 0,93 [ICr 95%: 0,05 a 10,70] e secuquinumabe 150 mg *versus* IXEQ4W: 0,26 [ICr 95%: 0,02 a 2,02]).

Tabela 17. Metanálise em rede de segurança (EAs e EAS). Adaptado de Wu, 2017. (57)

Comparação	EAs	EASs
IXEQ4W vs. secuquinumabe 300 mg	2,01 (0,93 a 4,51)	1,71 (0,27 a 14,64)
IXEQ4W vs. secuquinumabe 150 mg	1,91 (0,94 a 3,76)	3,91 (0,57 a 20,21)
IXEQ4W vs placebo	2,21 (1,23 a 4,09)	2,93 (0,53 a 14,34)

Os resultados estão representados como *Odds Ratio* e intervalo de credibilidade de 95%. Resultados <1 favorecem o medicamento da esquerda. Os resultados em negrito foram considerados significativos. EAs: eventos adversos; EASs: eventos adversos sérios; IXE: ixequizumabe; Q4W: a cada quatro semanas.

Os resultados da análise *Surface Under the Cumulative Ranking* (SUCRA) estão descritos na Tabela 18.

Tabela 18. Análise SUCRA (resultados apenas dos comparadores de interesse) segundo os desfechos ACR 20, ACR50, EAs, EASs e tolerabilidade. Adaptado de Wu, 2017. (57)

Tratamento	Eficácia		Segurança		Tolerabilidade, %
	ACR 20, %	ACR 50, %	EAs, %	EASs, %	
IXEQ4W	50,84	47,84	12,08	16,87	41,93
Secuquinumabe 300 mg	96,42	91,64	60,81	30,29	45,73
Secuquinumabe 150 mg	84,54	85,09	53,96	60,60	82,09

ACR: *American College of Rheumatology*; EAs: eventos adversos; EASs: eventos adversos sérios; IXE: ixequizumabe; Q4W: a cada quatro semanas.

Destaca-se que os resultados observados foram baseados em estudos de alta qualidade, de acordo com a avaliação de risco de viés. A avaliação pelo GRADE indicou evidência de alta qualidade, exceto para tolerabilidade para secuquinumabe 150 mg (mensal) que foi classificada como moderada. A avaliação da inconsistência indicou que os resultados observados na metanálise em rede estão, de modo geral, em conformidade com os observados na metanálise tradicional.

Vale ressaltar que o estudo apresentou diversas limitações. O número de estudos incluídos foi relativamente pequeno, fazendo com que a comparação indireta entre secuquinumabe e ixequizumabe fosse baseada em apenas um ensaio clínico referente ao último medicamento. Além disso, o estudo de ixequizumabe era específico para pacientes virgens de tratamento com MMCD biológicos enquanto a evidência para secuquinumabe incluiu também pacientes que falharam ao tratamento com anti-TNFs. Tais fatos podem afetar a robustez desta comparação.

Os autores concluíram que, considerando todos os comparadores avaliados, secuquinumabe 300 mg foi considerada a opção terapêutica mais eficaz e segura, enquanto o secuquinumabe 150 mg foi considerado a opção clínica mais tolerável, para o tratamento de pacientes com AP ativa, segundo o *ranking* da análise SUCRA. Entretanto, nos resultados da metanálise em rede dos desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade, IXEQ4W e ambas dosagens de secuquinumabe não diferiram de forma significativa, em 24 semanas de tratamento. Destaca-se que estes resultados são baseados em populações com histórico de tratamento diferentes, uma vez que os dados de ixequizumabe são específicos para pacientes *naïves* para MMCD biológico (estudo SPIRIT-P1), enquanto os de secuquinumabe incluiu também pacientes previamente tratados com agentes anti-TNF.

ESTUDOS CLÍNICOS

SPIRIT-P1 – Pacientes naïve para MMCD biológico

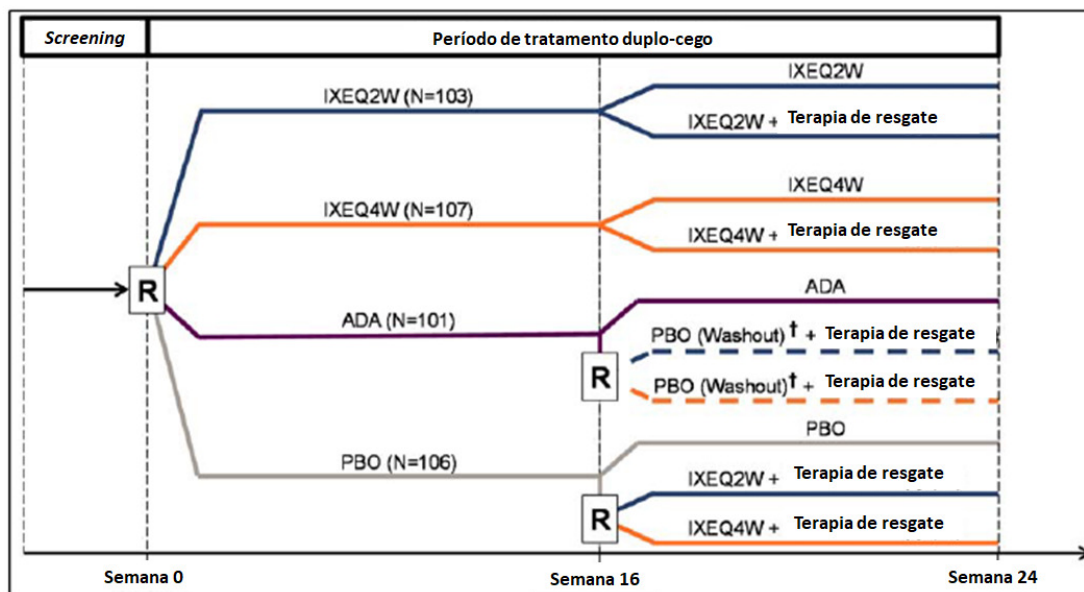
Mease, 2017 (58)

Mease *et al.*, 2017 (58), conduziram um estudo clínico de fase III, randomizado, multicêntrico (15 países), duplo-cego, controlado por placebo e por comparador ativo de referência (adalimumabe), que teve por objetivo avaliar a segurança e eficácia de dois regimes de ixequizumabe no tratamento de pacientes com AP e que eram *naïve* para o tratamento com MMCD biológicos.

Foram incluídos pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com diagnóstico de AP por pelo menos seis meses, que preencheram o *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* (CASPAR); com ≥ 3 articulações dolorosas do total de 68 e ≥ 3 articulações edemaciadas do total de 66; e que apresentaram pelo menos uma erosão nas articulações das mãos ou pés relacionadas à AP visualizadas centralmente em exame de raio-X, ou pelos níveis de proteína C reativa > 6 mg/L.

Os pacientes elegíveis foram randomizados na razão 1:1:1:1 para ixequizumabe 80 mg a cada duas ou quatro semanas, 40 mg de adalimumabe a cada duas semanas ou placebo. Pacientes randomizados para os grupos ixequizumabe receberam uma dosagem inicial de 160 mg na semana 0. Devido aos diferentes esquemas de administração dos medicamentos, um desenho *double-dummy* também foi utilizado.

Pacientes com resposta inadequada na semana 16 (com base nos critérios de contagem de articulações dolorosas ou edemaciadas) adicionaram ou modificaram medicamentos concomitantes. Pacientes dos grupos ixequizumabe que apresentaram resposta inadequada continuaram com o tratamento original + terapia de resgate, enquanto os pacientes dos grupos adalimumabe e placebo foram novamente randomizados na razão de 1:1 para receber ixequizumabe a cada duas ou quatro semanas + terapia de resgate (Figura 4). Pacientes do grupo adalimumabe que apresentaram resposta inadequada receberam oito semanas de placebo como terapia *washout* antes do início do uso de ixequizumabe na semana 24. Como terapia de resgate foram incluídos: AINEs e analgésicos opioides, MMCD sintéticos e corticoide oral. Adicionalmente, uma injeção intra-articular de corticoide foi permitida.



IXE: ixequizumabe, ADA: adalimumabe, PBO: placebo. R: pacientes inicialmente randomizados para adalimumabe foram submetidos a um washout de oito semanas antes do início de ixequizumabe na semana 24.

Figura 4. Desenho do estudo. Mease, 2017. (58)

Em relação ao ixequizumabe, serão descritos apenas os resultados dos desfechos primários e secundários referentes ao braço com manutenção a cada quatro semanas (IXEQ4W), uma vez que esta é a posologia aprovada na bula brasileira.

O desfecho primário de eficácia consistiu na proporção de pacientes que alcançaram resposta ACR20 na semana 24, *versus* placebo. Os desfechos secundários consistiram na proporção de pacientes que alcançaram respostas ACR50 ou ACR70, proporção de pacientes que alcançaram melhora de pelo menos 75%, 90% ou 100% no escore *Psoriasis Area and Severity Index* (respostas PASI 75/90/100, respectivamente), melhora da porcentagem de área da superfície corporal afetada (do inglês *Body Surface Area* – BSA), melhora na funcionalidade/qualidade de vida pela variação no *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI), progressão do dano articular radiográfico pela variação no escore *van der Heijde modified total Sharp* (mTSS)⁸ em relação ao *baseline* e melhora na atividade de doença pela variação no *28-joint Disease Activity Score* utilizando a proteína C reativa (DAS28-PCR) em relação ao *baseline*, *versus* placebo. Outros desfechos secundários consistiram em avaliação de entesite pelo *Leeds Enthesitis Index* (LEI), de dactilite pelo *Leeds Dactylitis Index-Basic* (LDI-B), de prurido cutâneo pelo *Itch Numeric Rating Scale* (NRS de prurido) e de lesão ungueal pela versão modificada do *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI). Também foram avaliados desfechos de segurança.

Um total de 417 pacientes foram randomizados (n=103 no grupo ixequizumabe a cada duas semanas, n=107 no grupo IXEQ4W, n=101 no grupo adalimumabe e n=106 no grupo placebo). Cerca de 85,3% apresentaram tratamento prévio com MMCDs sintéticos convencionais e 54,2% reportaram uso de MTX no momento do estudo. Um total de 94,5% dos pacientes apresentavam psoríase cutânea, com 69,5% apresentando BSA $\geq$ 3, e 69,3% apresentavam psoríase ungueal. Adicionalmente, 37,6% dos pacientes apresentavam dactilite e 58% entesite no *baseline*.

Cinquenta e sete dos 382 pacientes que completaram as 24 semanas de período duplo-cego apresentaram respostas inadequadas ao tratamento (n=10 no grupo ixequizumabe a cada duas semanas, n=11 no grupo IXEQ4W; n=9 no grupo adalimumabe e n=27 no grupo placebo), e receberam tratamento de resgate entre as semanas 16 a 24. Cerca de 90,7%, 94,2%, 96% e 85,8% dos pacientes dos grupos IXEQ4W, ixequizumabe a cada duas semanas, adalimumabe e placebo, respectivamente, completaram as 24 semanas de estudo.

⁸ Medida de progressão estrutural da doença baseada na avaliação radiográfica das erosões do osso e estreitamento do espaço das articulações nas mãos e pés.

Considerando os resultados de eficácia, cerca de 57,9% dos pacientes do grupo IXEQ4W alcançaram o desfecho primário (resposta ACR20 na semana 24) *versus* 30,2% no grupo placebo ($p \leq 0,001$). Adalimumabe também apresentou resposta ACR20 significativamente melhor do que o grupo placebo (57,4% *versus* 30,2%; $p \leq 0,001$) (Figura 5 A e Tabela 19).

A resposta ACR20 em 12 semanas (desfecho secundário) foi significativamente melhor nos pacientes do grupo IXEQ4W (57%) *versus* placebo (31,1%) ($p \leq 0,001$) e também do grupo ADA (51,5%) *versus* placebo. As taxas de respostas ACR20 para IXEQ4W e adalimumabe foram melhores do que as do grupo placebo logo na semana 1, de forma significativa ($p \leq 0,01$), sendo que as diferenças foram mantidas ao longo do período de 24 semanas ($p \leq 0,01$). As respostas ao tratamento com ixequizumabe foram significativamente melhores que as dos placebo logo na semana 4 para o desfecho de ACR50 e logo na semana 8 para o desfecho ACR70, persistindo até a semana 24 ($p < 0,05$) (Figura 5 B e C; Tabela 19).

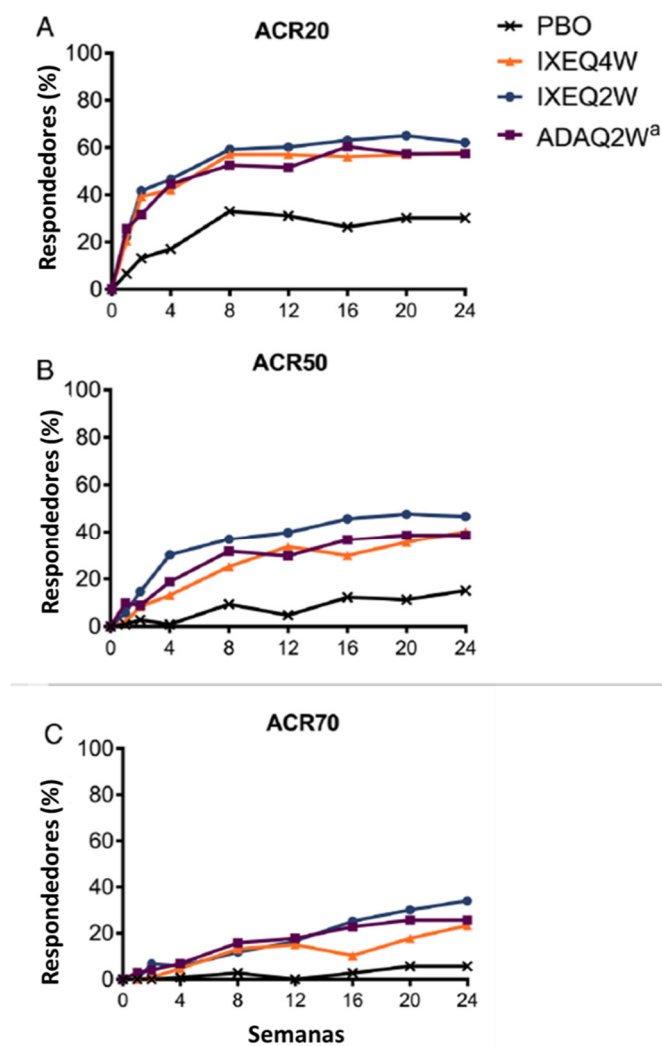


Figura 5. Curso de tempo das respostas ACR. As porcentagens dos pacientes que alcançaram respostas ACR20 (A), ACR50 (B) e ACR70 (C) são mostradas. Os pacientes com respostas inadequadas ao tratamento na semana 16 ou com dados ausentes foram analisados como não respondedores até a semana 24. Mease, 2017. (58)

^aBraço de referência ativo para comparação com placebo. O estudo não foi desenhado para testar equivalência ou não-inferioridade do ixequizumabe *versus* adalimumabe. ACR: *American College of Rheumatology*. ADAQ2W: 40 mg de adalimumabe a cada duas semanas; IXEQ2W: 80 mg de ixequizumabe a cada duas semanas; IXEQ4W: 80 mg de ixequizumabe a cada quatro semanas; PBO: placebo.

Em relação aos demais desfechos secundários, a média das reduções no nível da atividade da doença, observada pelo DAS28-PCR na semana 24, foi de -0,84 com placebo, -1,96 com IXEQ4W ($p \leq 0,001$) e -1,74 com adalimumabe ($p \leq 0,001$). Por sua vez, a melhora na função física na semana 24 em relação ao *baseline*, calculada pelo HAQ-DI, foi significativamente maior em

pacientes que receberam IXEQ4W (-0,44) e adalimumabe (-0,37) *versus* placebo (-0,18) ($p \leq 0,01$) (Tabela 19).

A progressão do dano estrutural, medida pela variação do mTSS na semana 24 em relação ao *baseline*, foi significativamente menor nos grupos IXEQ4W (0,17) e adalimumabe (0,10) *versus* placebo (0,49) ($p \leq 0,01$).

Para os pacientes com dactilite e escores LDI-B > 0 no *baseline*, melhoras significativamente maiores na média dos escores LDI-B foram observadas na semana 24 (análise *post hoc*) para os grupos IXEQ4W e adalimumabe *versus* placebo ($p \leq 0,01$). Ainda, a resolução completa dos sintomas de dactilite (LDI-B=0) na semana 24 (análise *post hoc*) ocorreu em maiores proporções nos grupos IXEQ4W (80%) e adalimumabe (78%) *versus* placebo (25%) ($p \leq 0,001$) (Tabela 19).

Para os pacientes com entesite e escore LEI > 0 no *baseline*, a resolução completa dos sintomas de entesite (LEI=0), na semana 24 (análise *post hoc*), foi observada em maior proporção no grupo IXEQ4W (43%) do que no grupo placebo (19%) ($p < 0,05$) (Tabela 19). Para adalimumabe a proporção foi de 33,3%.

Dentre os pacientes com psoríase no *baseline* afetando $\geq 3\%$ da superfície cutânea pelo BSA, uma proporção significativamente maior de pacientes dos grupos IXEQ4W (75,3%) e adalimumabe (33,8%) alcançaram resposta PASI 75 na semana 12 *versus* placebo (7,5%) ($p < 0,001$). Já no caso dos pacientes com acometimento ungueal no *baseline*, a variação média no escore NAPSI na semana 24, em relação ao *baseline*, foi significativamente maior nos grupos IXEQ4W (-14) e adalimumabe (-10,7) *versus* placebo (-2,4; $p \leq 0,001$) (Tabela 19).

Tabela 19. Comparação da eficácia durante as 24 semanas de terapia controlada por placebo. Mease, 2017. (58)

	Placebo		IXEQ4W		40 mg de adalimumabe em semanas alternadas*	
	12 semanas	24 semanas	12 semanas	24 semanas	12 semanas	24 semanas
Taxa de respondedores						
	N=106		N=107		N=101	
ACR20, %	31,1	30,2	57,0†	57,9†	51,5‡	57,4†
ACR50, %	4,7	15,1	33,6†	40,2†	29,7†	38,6†
ACR70, %	0	5,7	15,0	23,4†	17,8	25,7†
	N=92		N=100		N=89	
HAQ-DI, MCID, %§	29,3	26,1	49,0‡	49,0†	49,4‡	49,4†
	N=28		N=39		N=18	
LDI-B (0), %¶**	53,6	25,0	74,4	79,5†	61,1	77,8†
	N=57		N=68		N=54	
LEI (0), %¶††	28,1	19,3	27,9	42,6‡	35,2	33,3
	n=67		N=73		N=68	
PASI 75, %¶¶	7,5	10,4	75,3†	71,2†	33,8†	54,4†
PASI 90, %¶¶	1,5	6,0	52,1†	56,2†	22,1‡	36,8†
PASI 100, %¶¶	1,5	3,0	31,5†	42,5†	14,7§§	23,5‡
	N=41		N=52		N=37	
sPGA (0,1), %***	7,3	17,1	75,0†	65,4†	45,9†	62,2†
sPGA (0), %***	2,4	2,4	30,8‡	38,5‡	10,8	18,9‡‡
	N=74		N=70		N=71	

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

	Placebo		IXEQ4W		40 mg de adalimumabe em semanas alternadas*	
	12 semanas	24 semanas	12 semanas	24 semanas	12 semanas	24 semanas
NAPSI (0), %†††	8,1	18,9	20,0‡‡	25,7	19,7‡‡	39,4‡
Variação média dos mínimos quadrados, em relação ao <i>baseline</i> (EP)						
DAS28-PCR	N=106		N=107		N=101	
	-0,57 (0,11)	-0,84 (0,13)	1,63 (0,11)†	-1,96 (0,12)†	-1,57 (0,12)†	-1,74 (0,12)†
HAQ-DI	N=106		N=107		N=101	
	-0,13 (0,05)	-0,18 (0,05)	-0,37 (0,05)†	-0,44 (0,05)†	-0,35 (0,05)†	-0,37 (0,05)‡
SF-36 PCS	N=106		N=107		N=101	
	2,3 (0,8)	2,9 (1,0)	5,8 (0,8)†	7,5 (0,9)†	5,7 (0,8)†	6,8 (0,9)‡
LDI-B¶, **	N=28		N=39		N=18	
	-36,3 (10,3)	-33,7 (9,7)	-72,8 (8,8) †	-75,4 (8,1)†	-62,1 (11,9)	-76,0 (10,9)†
LEI‡‡‡	N=57		N=70		N=56	
	-0,8 (0,24)	-0,8 (0,26)	-0,9 (0,21)	-1,3 (0,21)	-0,8 (0,24)	-0,9 (0,23)
% BSA§§§	N=102		N=100		N=97	
	-1,6 (1,2)	-2,7 (1,4)	-10,4 (1,2)†	-12,0 (1,3)†	-7,7 (1,2)†	-9,5 (1,4)†
NAPSI†††	N=74		N=70		N=71	
	-1,1 (1,4)	-2,4 (1,7)	-8,4 (1,5)†	-14,0 (1,5)†	-6,8 (1,4)‡	-10,7 (1,5)†

* O braço de tratamento com 40 mg de adalimumabe a cada duas semanas serviu como referência ativa para comparação com placebo. O estudo não foi desenhado para testar a equivalência ou a não-inferioridade de ixequizumabe *versus* adalimumabe.

† $p \leq 0,001$ *versus* placebo.

‡ $p \leq 0,01$ *versus* placebo.

§ Dados relatados para pacientes com escore HAQ-DI $\geq 0,35$ no *baseline*. A diferença mínima clinicamente importante para HAQ-DI consiste em uma melhoria $\geq 0,35$, em relação ao *baseline*.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

¶ Análise *post hoc*.

** Os dados são relatados para pacientes com dactilite, avaliado qualitativamente pelo investigador e escore LDI-B > 0 no *baseline*.

†† Os dados são relatados para pacientes com entesite, avaliado qualitativamente pelo investigador, com escore LEI > 0 no *baseline*.

‡‡ $p < 0,05$ versus placebo.

§§ $P \leq 0,025$ versus placebo.

¶¶ Os dados são relatados para pacientes com lesão psoriásica no *baseline* envolvendo $\geq 3\%$ do BSA.

*** Os dados são relatados para pacientes com sPGA ≥ 3 no *baseline*.

††† Os dados são relatados para pacientes com psoríase ungueal, avaliado qualitativamente pelo investigador, no *baseline*.

‡‡‡ Os dados são relatados para pacientes com entesite, avaliado qualitativamente pelo investigador, no *baseline*.

§§§ Os dados são relatados para pacientes com psoríase, avaliado qualitativamente pelo investigador, no *baseline*.

ACR20/50/70: melhora de 20%/50%/70% do escore *American College of Rheumatology*; BSA: *Body Surface Area*; DAS28-PCR: 28-joint Disease Activity Score utilizando a proteína C reativa; HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*; IXEQ4W: 80 mg de ixequizumabe a cada quatro semanas; LDI-B: *Leeds Dactylitis Index-Basic*; LEI: *Leeds Enthesitis Index*; MCID: diferença mínima clinicamente importante; NAPSI: *Nail Psoriasis Severity Index*; PASI 75/90/100: melhora de 75%/90%/100% do *Psoriasis Area and Severity Index*; SF-36 PCS: sumário do componente físico do *Short Form (36 Items) Health Survey*; sPGA: *static Physician Global Assessment of Psoriasis*.

Em relação ao perfil de segurança, uma proporção significativamente maior de pacientes que receberam ixequizumabe (66%) e adalimumabe (64%) reportaram pelo menos um EA emergente do tratamento *versus* placebo (47,2%). A maioria dos EAs foi de intensidade leve a moderada, sendo os mais comuns reação no local de injeção, eritema no local da injeção e nasofaringite (Tabela 20). Não foram observados óbitos nem EAS de reações no local de injeção.

EAs de infecção foram similares entre os grupos de tratamento, sendo nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, bronquite, conjuntivite, herpes oral e faringite as infecções mais comumente reportadas nos grupos ixequizumabe. Quatro EASs de infecções foram observados, sendo para os grupos de interesse, gastroenterite (IXEQ4W), celulite (adalimumabe) e pneumonia por *mycoplasma* (adalimumabe). Todas foram resolvidas com tratamento não levando à descontinuação do estudo. Não foram observados casos de doença fúngica invasiva ou clinicamente ativa ou reativação de tuberculose.

Eventos de hipersensibilidade leve ou moderado, principalmente *rash* ou urticaria, foram reportados em sete pacientes nos grupos ixequizumabe (nenhum foi considerado sério). Um paciente do grupo IXEQ4W descontinuou o estudo devido ao *rash*.

No grupo ixequizumabe, onze pacientes apresentaram anticorpos anti-ixequizumabe emergentes ao tratamento, e nenhum apresentou anticorpo neutralizante.

Os autores concluíram que, em pacientes com AP ativa *naïve* para biológicos, o tratamento com IXEQ4W resultou em melhora dos sinais e sintomas da doença, incluindo entesite e dactilite, além de melhorar função física e inibir a destruição óssea, na avaliação em até 24 semanas. Adicionalmente, IXEQ4W reduziu significativamente a progressão do dano articular (radiográfica) na comparação *versus* placebo. O perfil de segurança de IXEQ4W consiste ao observado na literatura para outros inibidores de IL-17 e com o observado para este mesmo agente em outras indicações.

Tabela 20. Visão geral do perfil de segurança. Mease, 2017. (58)

	Placebo (n=106)	Ixequizumabe a cada quatro semanas (n=107)	Adalimumabe 40 mg em semanas alternadas* (n=101)
EAs emergentes do tratamento, n (%)	50 (47,2)	71 (66,4) [†]	65 (64,4) [‡]
Leve	27 (25,5)	43 (40,2) [§]	39 (38,6)
Moderado	21 (19,8)	24 (22,4)	25 (24,8)
Grave	2 (1,9)	4 (3,7)	1 (1,0)
EAs emergentes do tratamento mais frequentes¶, n (%)			
Reação no local de injeção	0	13 (12,1) ^{**}	2 (2,0)
Eritema no local de injeção	0	7 (6,5) [‡]	2 (2,0)
Nasofaringite	5 (4,7)	7 (6,5)	7 (6,9)
Cefaleia	1 (0,9)	4 (3,7)	3 (3,0)
Infecção no trato respiratório superior	7 (6,6)	5 (4,7)	5 (5,0)
Aumento de ALT	0	3 (2,8)	3 (3,0)
Diarreia	3 (2,8)	2 (1,9)	3 (3,0)
Espasmos musculares	1 (0,9)	3 (2,8)	1 (1,0)
Bronquite	3 (2,8)	3 (2,8)	4 (4,0)
Aumento da AST	0	2 (1,9)	2 (2,0)
Náusea	2 (1,9)	0	4 (4,0)
Artropatia psoriática	1 (0,9)	3 (2,8)	3 (3,0)
Dor nas costas	0	2 (1,9)	3 (3,0)
Eventos adversos sérios, n (%)	2 (1,9)	6 (5,6)	5 (5,0)
Infecções sérias, n (%)	0	1 (0,9)	2 (2,0)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

	Placebo (n=106)	Ixequizumabe a cada quatro semanas (n=107)	Adalimumabe 40 mg em semanas alternadas* (n=101)
Descontinuação por EAs, n (%)	2 (1,9)	2 (1,9)	2 (2,0)
EAs de interesse especial††, n (%)	36 (34,0)	52 (48,6)§	45 (44,6)
Infecções	27 (25,5)	30 (28,0)	26 (25,7)
Qualquer infecção por cândida	0	1 (0,9)	0
Tuberculosa ativa ou reativada	0	0	0
Reações no local de injeção	5 (4,7)	26 (24,3)**	6 (5,9)
Eventos hepáticos	7 (6,6)	5 (4,7)	13 (12,9)
Reações alérgicas/hipersensibilidade	3 (2,8)	2 (1,9)	5 (5,0)
Citopenia (todos os tipos)	6 (5,7)	1 (0,9)	4 (4,0)
Neutropenia	0	0	0
Depressão	0	2 (1,9)	1 (1,0)
Evento cerebrocardiovascular	0	0	3 (3,0)
Malignidade	1 (0,9)	0	1 (1,0)

* O braço de tratamento com 40 mg de adalimumabe, duas vezes na semana, serviu como referência ativa para comparação com placebo. Não foi possível testar a equivalência ou não-inferioridade do ixequizumabe *versus* adalimumabe. † $p \leq 0,01$ *versus* placebo. ‡ $p \leq 0,025$ *versus* placebo. § $p < 0,05$ *versus* placebo. ¶ Os eventos adversos são listados de acordo com o termo presente no MedDRA, V.17.1, e são eventos que ocorreram em $\geq 2,0\%$ dos pacientes no grupo combinado de ambos regimes com ixequizumabe. ** $p \leq 0,001$ *versus* placebo. †† Relatados como eventos adversos e codificados utilizando o MedDRA, V.17.1. Os grupos de eventos adversos de interesse especial são mostrados; eventos adversos de interesse especial não reportados em nenhum grupo de tratamento consistiram em pneumonia por *pneumocystis*, doença de Crohn/colite ulcerativa e doença pulmonar intersticial. EA: evento adverso; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

Coates, 2017⁹ (59)

Coates *et al.*, 2017 (59), avaliaram a eficácia e segurança de ixequizumabe em monoterapia ou concomitante ao tratamento com MMCDs não-biológicos *versus* placebo, por meio de uma análise de subgrupo do estudo conduzido por Mease *et al.*, 2017 (58).

Os pacientes foram estratificados pelo uso de MMCDs não-biológicos: uso atual (devem ter sido tratados por pelo menos 12 semanas antes do *baseline* e com uma dosagem estável por pelo menos oito semanas), uso prévio (sem uso atual, com uso prévio ocorrendo por mais de oito semanas antes do *baseline*) ou *naïve* para MMCD não-biológicos (sem uso prévio).

Os pacientes que estavam utilizando medicamentos concomitantes aos tratamentos propostos no estudo, incluindo MMCDs não-biológicos, permaneceram no mesmo regime de tratamento do *baseline*, a menos que fosse requerida a interrupção, modificação ou alteração do tratamento concomitante por razões de segurança, durante as 24 semanas do estudo. Outro motivo de descontinuação da terapia concomitante seriam relatos de resposta inadequada na semana 16, o que acarretaria na necessidade de administração de terapia de resgate.

Na semana 24, os pacientes tratados com IXEQ4W apresentaram taxas de resposta ACR20, ACR50 e ACR70 significativamente maiores que a do placebo, independente do uso concomitante de MMCD não biológico (Figura 6 A-C). O grupo IXEQ4W tratado concomitantemente com metotrexato apresentou apenas taxas de resposta ACR20 significativamente maiores em relação ao placebo (Figura 6).

⁹ Destaca-se que o braço do estudo tratado com adalimumabe não foi considerado nas análises do presente estudo. Serão descritos apenas os resultados referentes aos grupos IXEQ4W em monoterapia/em associação com metotrexato e placebo.

■ MMCD não-biológico ■ MTX □ *Naïve* para MMCD não-biológico ou uso prévio

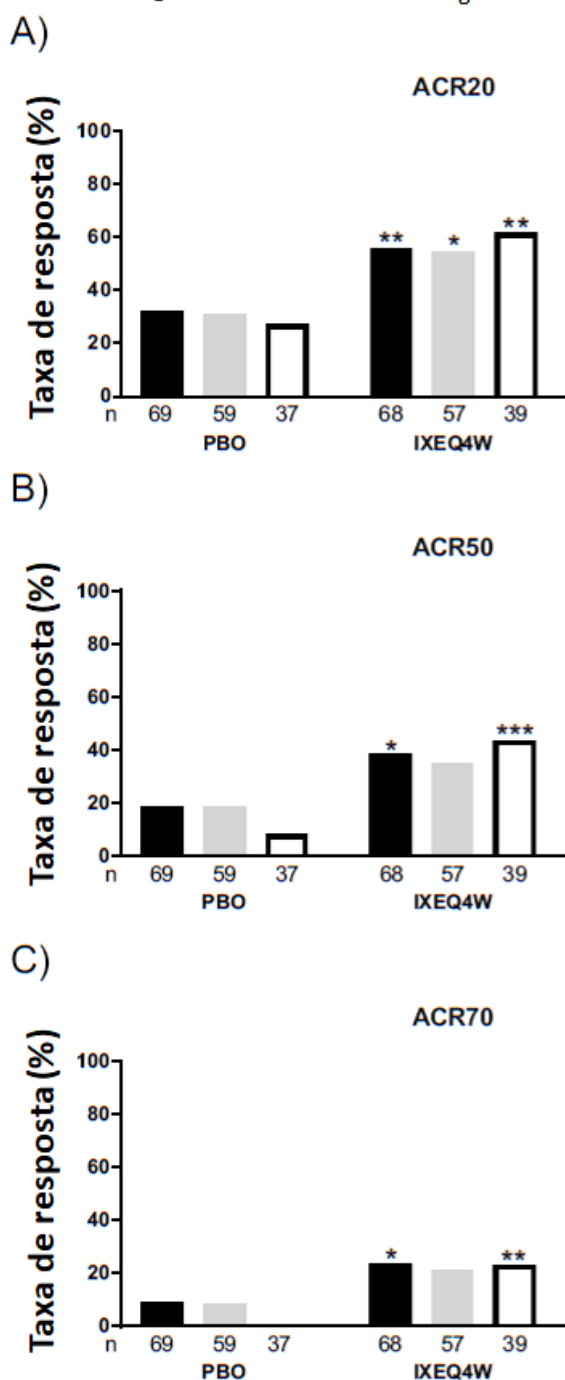


Figura 6. Taxas de resposta ACR, em 24 semanas, em pacientes tratados com placebo, IXEQ4W em monoterapia, IXEQ4W em combinação com MMCDs não-biológicos ou metotrexato. As proporções de pacientes que atingiram ACR20 (A), ACR50 (B) e ACR70 (C) são mostradas. Adaptado de Coates, 2017. (59)

ACR: *American College of Rheumatology*; MMCDs: medicamentos modificadores do curso da doença; PBO: placebo; IXEQ4W: ixequizumabe a cada quatro semanas. MTX: metotrexato. O estudo não foi desenhado para testar a

equivalência ou não-inferioridade do ixequizumabe em monoterapia *versus* em combinação com MMCDs não-biológicos. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, todos *versus* placebo.

A progressão do dano estrutural (radiográfico), medida pela variação do mTSS entre o *baseline* e a semana 24, foi significativamente menor nos pacientes tratados com IXEQ4W em uso concomitante de MMCD não-biológico ou metotrexato quando comparado com placebo. A variação (erro padrão [EP]) da média dos mínimos quadrados do mTSS na semana 24 em relação ao *baseline* foi de 0,13 (0,121) para o grupo IXEQ4W com metotrexato *versus* 0,52 (0,135) para o grupo placebo com metotrexato ($p < 0,05$). Em pacientes tratados com IXEQ4W em monoterapia (*naïve* ou uso prévio), a variação do mTSS foi numericamente menor do que no grupo placebo (0,25 [0,153] *versus* 0,57 [0,157], respectivamente).

Os pacientes tratados com IXEQ4W apresentaram melhora significativamente maior na função física (escore HAQ-DI) quando comparado ao grupo placebo, independentemente do uso concomitante de metotrexato ou outros MMCDs não-biológicos. Adicionalmente, a proporção de pacientes do grupo IXEQ4W em monoterapia que atingiram uma diferença mínima clinicamente importante para o HAQ-DI (melhora no escore total do HAQ-DI $\geq 0,35$, a partir do *baseline*) foi significativamente maior do que a observada para o placebo. Embora não significativo, o tratamento com IXEQ4W com MMCDs não-biológicos ou metotrexato concomitantes apresentou uma proporção numericamente maior de pacientes que alcançaram uma diferença mínima clinicamente importante para HAQ-DI, em relação ao placebo.

Com relação à segurança, uma proporção numericamente maior de pacientes que receberam IXEQ4W desenvolveu ao menos um EA emergente ao tratamento, quando comparados com os pacientes que receberam placebo, independentemente do uso concomitante de metotrexato ou MMCDs não-biológicos. O mesmo foi observado na avaliação de EASs, graves e que levaram à descontinuação.

Concluiu-se que o tratamento com IXEQ4W reduziu a gravidade dos sintomas de AP, inibiu o dano estrutural e melhorou a função física na comparação com o placebo, independentemente do uso concomitante de MMCD não-biológico. O perfil de segurança de ixequizumabe mostrou consiste com os achados observados previamente para a população com ou sem uso concomitante.

van der Heijde, 2018 (60)

Heijde *et al.*, 2018 (60), conduziram um estudo com o objetivo de apresentar os resultados em 52 semanas do estudo conduzido por Mease *et al.*, 2017 (58).

No início do período de extensão (semanas 24 a 52), os pacientes que continuaram o tratamento com adalimumabe ou placebo foram rerandomizados para receber ixequizumabe a cada duas semanas ou IXEQ4W. Os pacientes inicialmente do grupo placebo receberam uma dose inicial de 160 mg de ixequizumabe na semana 24, enquanto os pacientes inicialmente do grupo adalimumabe foram submetidos a um período de oito semanas de *washout* antes de receberem a primeira dose de ixequizumabe na semana 32.

Seis grupos de tratamento foram avaliados no período de extensão: IXEQ2W/IXEQ2W, IXEQ4W/IXEQ4W, ADA/IXEQ2W, ADA/IXEQ4W, placebo/IXEQ2W e placebo/IXEQ4W. Entretanto, serão descritos apenas os resultados referentes aos grupos IXEQ4W/IXEQ4W, ADA/IXEQ4W e placebo/IXEQ4W uma vez que a posologia de ixequizumabe aprovada em bula para tratamento de AP é a cada 4 semanas. A população do período de extensão (EPP) incluiu todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo durante o período de extensão.

Dentre os 417 pacientes randomizados, 381 (91,4%) completaram o período duplo-cego e ingressaram no período de extensão (incluindo 36 pacientes com resposta inadequada que foram novamente randomizados para receber ixequizumabe na semana 16). Trezentos e quatro pacientes completaram o período de extensão: 85% no grupo IXEQ4W/IXEQ4W, 82% no grupo ADA/IXEQ4W e 71% no grupo placebo/IXEQ4W.

No grupo IXEQ4W/IXEQ4W, as taxas de resposta ACR20/50/70 persistiram da semana 0 à semana 52 na população com intenção de tratar (ITT) (Figura 7 b, d e f), e da semana 24 à semana 52 na população EPP (Figura 7 a, c e). Na semana 52, os pacientes que foram rerandomizados para ixequizumabe (ADA/IXEQ4W e placebo/IXEQ4W) também demonstraram taxas de resposta ACR elevadas (Tabela 21 EPP). Dentre os pacientes ITT que alcançaram respostas ACR20/50/70 na semana 24, a maioria manteve as taxas de resposta até a semana 52 (80,6%, 81,4% e 80,0%, respectivamente, para o grupo IXEQ4W/IXEQ4W).

População primária 0-24 semanas (ITT)
Período de extensão até 52 semanas (EPP)

Pacientes tratados com ixequizumabe 0-52 semanas (ITT)

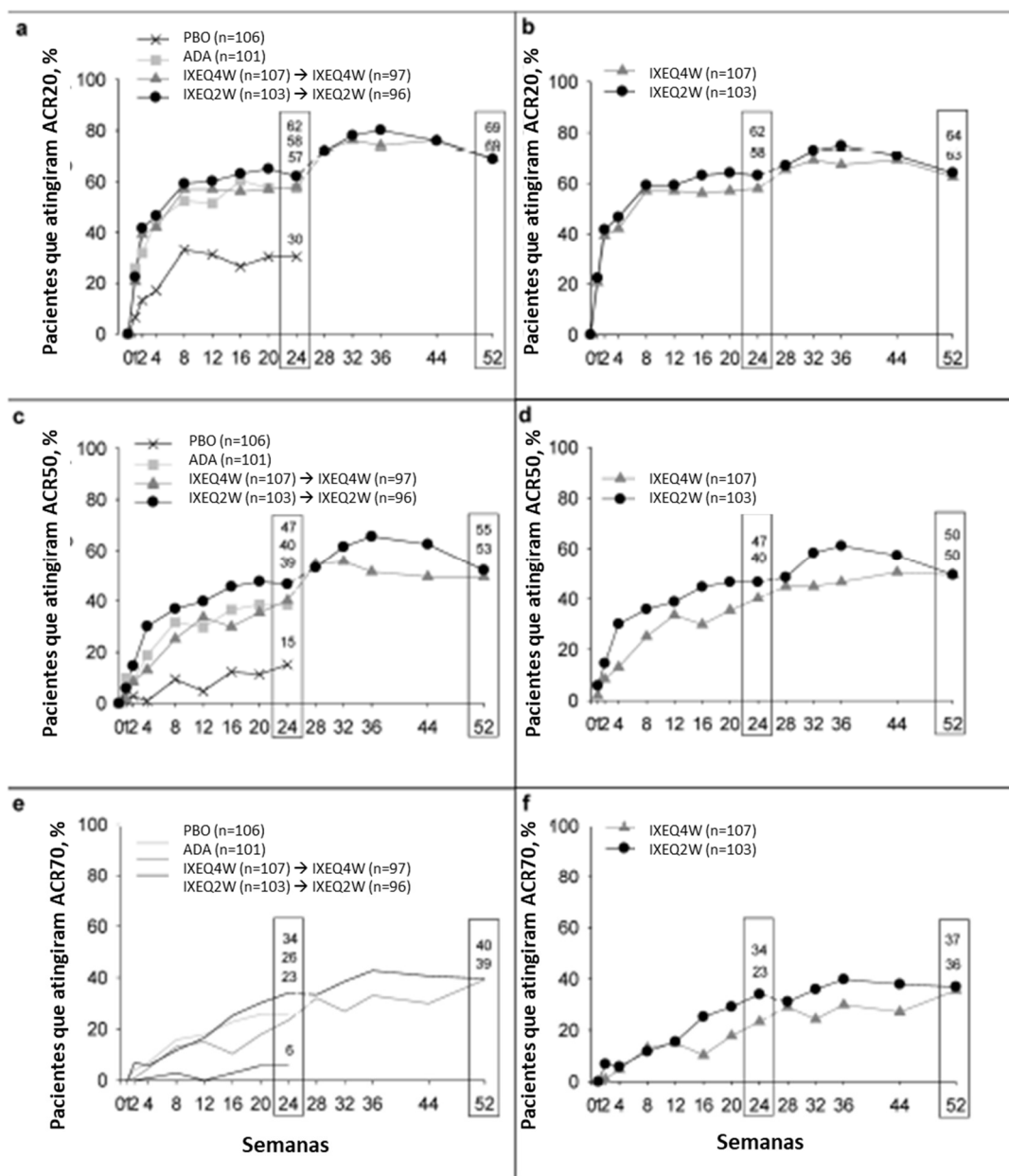


Figura 7. Porcentagem de pacientes na população ITT que alcançaram respostas (a) ACR 20, (c) ACR 50 e (e) ACR 70 durante o período duplo-cego de 24 semanas (semanas 0–24) e na população EPP durante o período de extensão (semanas 24 a 52). Porcentagem de pacientes da população ITT que foram alocados para o ixequizumabe, da semana 0 até a semana 52, que alcançaram respostas (b) ACR20, (d) ACR50 e (f) ACR70. van der Heijde, 2018. (60)

Os dados faltantes foram imputados por NRI. ACR: *American College of Rheumatology*; ADA: adalimumabe; EPP: população do período de extensão; ITT: população por intenção de tratar; IXEQ4W: ixequizumabe a cada quatro semanas; IXEQ2W: ixequizumabe a cada duas semanas; PBO: placebo.; NRI: *nonresponder imputation*.

Na semana 52, foram observados os seguintes resultados para a população EPP do grupo IXEQ4W/IXEQ4W: melhora da função física conforme demonstrado pela redução [variação média em relação *baseline* (DP)] do escore HAQ-DI de -0,53 (0,56); alcance da diferença mínima clinicamente importante no HAQ-DI por 57,1% dos pacientes, considerando aqueles com escore $\geq 0,35$ no *baseline*; melhora da atividade da doença conforme demonstrado pela redução de -2,3 (1,3) no escore DAS28-PCR; alcance do *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PsARC) por 67,0% dos pacientes; resolução da dactilite por 85,7% dos pacientes com escore LDI-B >0 no *baseline*; resolução da entesite por 55,4% dos pacientes com escore LEI >0 no *baseline*. Os pacientes da população EPP que foram novamente randomizados para o grupo ixequizumabe (ADA/IXEQ4W e placebo/IXEQ4W) também demonstraram melhorias em várias medidas adicionais de eficácia, em 52 semanas (Tabela 21). Os resultados destes e demais desfechos estão representados na Tabela 21.

Ao longo de 52 semanas, mínimas variações nos escores mTSS foram observadas em todos os grupos de pacientes que iniciaram o período de extensão com ixequizumabe (Tabela 21). Uma análise *post hoc* da variação do escore mTSS do *baseline* até a semana 52, que incorporou dados radiográficos coletados após a visita planejada, foi comparável à análise previamente mencionada, mostrando mínimas progressões radiográficas ao longo deste período (Tabela 21).

No caso de pacientes do grupo IXEQ4W/IXEQ4W com BSA $\geq 3\%$, no *baseline*, as taxas de resposta de PASI 75, PASI 90 e PASI 100 persistiram da semana 0 à semana 52 na população ITT e da semana 24 à semana 52 na população EPP. Entre os pacientes da população ITT que alcançaram PASI 75, PASI 90 ou PASI 100 na semana 24, a maioria manteve tais respostas na semana 52 (IXEQ4W/IXEQ4W: 90,4%, 87,8% e 80,6%, respectivamente). Os pacientes da população EPP novamente randomizados para ixequizumabe (PBO/IXE e ADA/IXE) também demonstraram melhoras conforme refletido na taxa de resposta PASI na semana 52 (Tabela 21).

Considerando a população EPP com NAPSI >0 no *baseline*, o grupo IXEQ4W/IXEQ4W demonstrou melhora [variação média em relação ao *baseline* (DP)] de -16,5 (18,5) no escore NPSI, na semana 52 (Tabela 21). Entre esses pacientes, 46,9% alcançaram completa resolução da psoríase ungueal. Na mesma semana, observou-se que os pacientes novamente randomizados para ixequizumabe (PBO/IXE e ADA/IXE) que apresentavam psoríase ungueal no *baseline* também demonstraram melhora no NPSI, de forma que mais de 32% dos mesmos alcançaram completa resolução da psoríase ungueal.

Os autores descreveram no estudo, ainda, dados agrupados de todos os braços que receberam o mesmo regime de ixequizumabe. Considerando os pacientes que receberam o tratamento com intervalos de quatro semanas, o grupo resultante foi nomeado IXEQ4W total. A porcentagem de pacientes que alcançou ACR 20, ACR 50 e ACR 70, na semana 52, se encontra na Tabela 21. Considerando os pacientes da população EPP pertencentes ao grupo IXEQ4W total e que apresentaram dactilite no *baseline*, observou-se completa resolução de dactilite em 81,1%. No mesmo grupo, 51,3% dos pacientes com entesite no *baseline* apresentaram resolução completa da mesma.

Tabela 21. Desfechos de eficácia na semana 52 (EPP), incluindo progressão radiográfica. Dados são variação média a partir do *baseline* (DP), a menos que seja indicado. van der Heijde, 2018.
(60)

Variáveis	PBO/IXEQ4W	ADA/ IXEQ4W	IXEQ4W/ IXEQ4W	IXEQ4W Total
ACR20*, n/N (%)	26/45 (57,8)	34/49 (69,4)	67/97 (69,1)	127/191 (66,5)
ACR50*, n/N (%)	19/45 (42,2)	29/49 (59,2)	53/97 (54,6)	101/191 (52,9)
ACR70*, n/N (%)	9/45 (20,0)	17/49 (34,7)	38/97 (39,2)	64/191 (33,5)
HAQ-DI, mBOCF	-0,38 (0,53)	-0,47 (0,48)	-0,53 (0,56)	-0,48 (0,53)
Melhora $\geq 0,35$ no HAQ-DI*, n/N (%)	16/37 (43,2)	26/43 (60,5)	52/91 (57,1)	94/171 (55,0)
DAS28-PCR, mBOCF	-1,9 (1,2)	-2,2 (1,3)	-2,3 (1,3)	-2,2 (1,3)
PsARC*, n/N (%)	26/45 (57,8)	34/49 (69,4)	65/97 (67,0)	125/191 (65,4)
LEI, mBOCF	-1,1 (2,2)	-2,0 (1,9)	-1,9 (1,7)	-1,8 (1,8)
LEI = 0*, n/N (%)	9/22 (40,9)	14/28 (50,0)	36/65 (55,4)	59/115 (51,3)
LDI-B, mBOCF	-47,7 (62,6)	-96,5 (125,5)	-57,9 (103,9)	-61,9 (100,2)
LDI-B = 0*, n/N (%)	7/10 (70,0)	6/8 (75,0)	30/35 (85,7)	43/53 (81,1)
Análise do mTSS pré-especificado, extrapolação linear ^{a,c}				
Mx	31	36	80	147
Média (DP)	0,27 (0,84)	0,32 (1,02)	0,54 (2,12)	0,43 (1,69)

Análise *post hoc* de mTSS, extrapolação linear ^{b,c}

Variáveis	PBO/IXEQ4W	ADA/ IXEQ4W	IXEQ4W/ IXEQ4W	IXEQ4W Total
Mx	44	47	97	188
Média (DP)	0,25 (0,79)	0,24 (0,90)	0,47 (1,94)	0,36 (1,51)
Análise <i>post hoc</i> de mTSS ≤0, observado				
n/Nx (%)^b	29/34 (85,3)	35/40 (87,5)	68/81 (84,0)	132/155 (85,2)
Análise <i>post hoc</i> de mTSS ≤0,5, observado				
n/Nx (%)^b	32/34 (94,1)	35/40 (87,5)	72/81 (88,9)	139/191 (89,7)
Análise <i>post hoc</i> de mTSS ≤1,32, menor mudança detectável, observado				
n/Nx (%)^b	33/34 (97,1)	36/40 (90,0)	75/81 (92,6)	144/155 (92,9)
PASI 75*, n/Nx (%)	19/31 (61,3)	22/34 (64,7)	52/66 (78,8)	93/131 (71,0)
PASI 90*, n/Nx (%)	16/31 (51,6)	17/34 (50,0)	44/66 (66,7)	77/131 (58,8)
PASI 100*, n/Nx (%)	15/31 (48,4)	12/34 (35,3)	37/66 (56,1)	64/131 (48,9)
NAPSI, mBOCF	-10,5 (13,5)	-16,8 (19,0)	-16,5 (18,5)	-15,1 (17,6)
NAPSI = 0*, n/N (%)	10/31 (32,3)	13/33 (39,4)	30/64 (46,9)	53/128 (41,4)

*Imputação de não respondedor. ^aValores de mTSS foram excluídos do resumo se as radiografias não fossem realizadas na visita programada. ^bTodos os dados disponíveis de mTSS foram interpolados. ^cQualquer dado ausente foi imputado por extrapolação linear. ADA: adalimumabe; ACR: *American College of Rheumatology*; DAS28-PCR: 28-joint Disease Activity Score utilizando proteína C reativa; EPP: população do período de extensão; HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*; IXEQ4W: 80 mg de ixequizumabe a cada quatro semanas; LDI-B: *Leeds Dactylitis Index-Basic*; LEI: *Leeds Enthesitis Index*; mBOCF: *modified baseline observation carried forward*; mTSS: *van der Heijde modified total Sharp score*; Mx: número de pacientes com dados não faltantes ou imputados; NAPSI: *Nail Psoriasis Severity Index*; Nx: número de pacientes com dados não faltantes; PASI: *Psoriasis Area Severity Index*; PBO: placebo; PsARC: *Psoriatic Arthritis Response Criteria*; PSARC: *Psoriatic Arthritis Response Criteria*.

Com relação à segurança do tratamento com ixequizumabe entre as semanas 24 a 52, EAs emergentes ao tratamento foram reportados em 62,2%, 40,8% e 55,7% para os grupos PBO/IXEQ4W, ADA/IXEQ4W e IXEQ4W/IXEQ4W, respectivamente. Para o grupo IXEQ4W total, a porcentagem foi de 66,0%. A maioria dos EAs emergentes com o tratamento apresentaram intensidade de leve a moderada. Os EAs emergentes com o tratamento mais comuns (≥4% em qualquer grupo de tratamento) foram nasofaringite, reação no local de injeção, infecção do trato respiratório superior, dor nas costas, eritema no local da injeção e faringite. Não foram

relatados óbitos ou casos de uveíte. Quatro pacientes descontinuaram devido a EAs (sendo um no grupo PBO/IXEQ4W e um no grupo IXEQ4W/IXEQ4W).

A frequência de EASs foi 2,2%, 10,2% e 4,1% para os grupos PBO/IXEQ4W, ADA/IXEQ4W e IXEQ4W/IXEQ4W, respectivamente. Para o grupo IXEQ4W total, a porcentagem foi 8,6% (Tabela 22). Nenhum levou à descontinuação do tratamento. Não foram descritos casos de tuberculose ativa, assim como casos de infecção invasiva por *Candida* ou outras infecções fúngicas invasivas ou endêmicas durante o período de extensão.

Um total de 36 pacientes desenvolveram anticorpos anti-medicação durante o período de extensão, sendo quatro no grupo PBO/IXEQ4W, cinco no ADA/IXEQ4W e 12 no IXEQ4W/IXEQ4W (Tabela 22). Nenhum dos pacientes obteve confirmação para anticorpos neutralizantes.

Os autores do estudo realizaram, ainda, uma análise contendo dados agrupados das duas fases do estudo, avaliando o perfil de segurança em 52 semanas. A distribuição da gravidade dos EAs emergentes com o tratamento foi consistente com os achados descritos para o período de extensão (semanas 24 a 52). Os EAs emergentes com o tratamento que ocorreram em $\geq 4\%$ dos pacientes foram os mesmos descritos anteriormente para o período de extensão. Não foram relatados óbitos. Nove pacientes descontinuaram o tratamento devido a EAs, sendo quatro (2,0%) no grupo IXEQ4W total.

Tabela 22. Eventos adversos reportados durante o período de extensão (EPP), segundo o tratamento inicial, e taxas de incidência dos EAs ajustadas pela exposição entre as semanas 0 e 52 (toda a população exposta ao ixequizumabe). Valores descritos em n (%), a menos que seja especificado. van der Hejide, 2018. (60)

Variável	Dados da população EPP (Semanas 24 a 52)			População AIESP (Semanas 0 a 52)
	PBO/IXEQ4W (n=45)	ADA/IXEQ4W ^a (n=49)	IXEQ4W/IXEQ4W (n=97)	IXEQ4W Total (n=197)
Exposição, pacientes-ano	20,5	16,8	48,2	134,7
EA emergente do tratamento	28 (62,2)	20 (40,8)	54 (55,7)	130 (66,0)
Gravidade do EA emergente do tratamento				
Leve	12 (26,7)	13 (26,5)	30 (30,9)	64 (32,5)
Moderada	16 (35,6)	5 (10,2)	22 (22,7)	58 (29,4)
Grave	0	2 (4,1)	2 (2,1)	8 (4,1)
EAs emergentes do tratamento mais frequentes (≥4% dos pacientes por grupo de tratamento)				
Reação no local de injeção	2 (4,4)	3 (6,1)	6 (6,2)	21 (10,7)
Eritema no local de injeção	2 (4,4)	1 (2,0)	0	21 (10,7)
Nasofaringite	4 (8,9)	2 (4,1)	7 (7,2)	18 (9,1)
Infecção do trato respiratório superior	1 (2,2)	4 (8,2)	5 (5,2)	14 (7,1)
Dor nas costas	1 (2,2)	1 (2,0)	5 (5,2)	8 (4,1)
Cefaleia	0	1 (2,0)	1 (1,0)	7 (3,6)
Artropatia Psoriásica	0	0	3 (3,1)	7 (3,6)
Infecção do trato urinário	1 (2,2)	1 (2,0)	2 (2,1)	7 (3,6)
Faringite	0	0	1 (1,0)	2 (1,0)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

Variável	Dados da população EPP (Semanas 24 a 52)			População AIESP (Semanas 0 a 52)
	PBO/IXEQ4W (n=45)	ADA/IXEQ4W ^a (n=49)	IXEQ4W/IXEQ4W (n=97)	IXEQ4W Total (n=197)
EA sério^b	1 (2,2) ^c	5 (10,2) ^d	4 (4,1) ^e	17 (8,6) ^{c,d,e,h}
Óbitos	0	0	0	0
Descontinuação por EA	1 (2,2)	0	1 (1,0)	4 (2,0)
EAs de especial interesse				
Infecções^j	14 (31,1)	8 (16,3)	31 (32,0)	68 (34,5)
Candidíase oral	1 (2,2)	0	0	2 (1,0)
Candidíase esofágica	0	0	0	0
<i>Candida</i> nas unhas	1 (2,2)	0	0	1 (0,5)
<i>Candida</i> na pele	0	0	1 (1,0)	1 (0,5)
Infecções sérias	0	0	1 (1,0)	4 (2,0)
Reações no local de injeção^k	6 (13,3)	5 (10,2)	9 (9,3)	39 (19,8)
Evento hepático	1 (2,2)	0	1 (1,0)	8 (4,1)
Reação alérgica/ hipersensibilidade	3 (6,7)	0	2 (2,1)	7 (3,6)
Neutropenia	4 (8,9)	1 (2,0)	12 (12,4)	3 (1,5)
Leucopenia	4 (8,9)	1 (2,0)	12 (12,4)	2 (1,0)
Trombocitopenia	1 (2,2)	2 (4,1)	4 (4,1)	0
Eventos cérebro-cardiovasculares	0	3 (6,1)	0	3 (1,5)
Depressão	0	0	0	2 (1,0)
ATTC	0	1 (2,0)	0	1 (0,5)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

Variável	Dados da população EPP (Semanas 24 a 52)			População AIESP (Semanas 0 a 52)
	PBO/IXEQ4W (n=45)	ADA/IXEQ4W ^a (n=49)	IXEQ4W/IXEQ4W (n=97)	IXEQ4W Total (n=197)
Doenças inflamatórias intestinais^l	0	0	0	0
Malignidades	0	0	1 (1,0) ^m	0

^aO braço de tratamento ADA 40 mg Q2W serviu como referência ativa para comparação com placebo. O estudo não foi elaborado para testar a equivalência ou não inferioridade de ixequizumabe versus adalimumabe. ^bMais de um evento pode ser relatado pelo mesmo paciente. ^cInflamação gastrointestinal. ^dColecistite aguda, infarto agudo do miocárdio, estenose anastomótica, oclusão da artéria coronária e osteoartrite. ^eFratura de clavícula, neoplasia benigna do intestino grosso, exposição parenteral e pneumonia. ^fProtrusão do disco intervertebral. ^gLesão de ligamento. ^hOclusão da artéria carótida e colecistolitíase (1 paciente), fratura de fíbula, gastroenterite, estenose espinal lombar, pancreatite, cefaleia pós-traumática e pólipos uterinos. ⁱFimose adquirida; mielopatia cervical, candidíase esofágica e piora da gastroparesia (1 paciente); e herpes zoster. ^jAs infecções por *Candida* foram limitadas a infecções mucocutâneas. ^kInclui todos os termos de reações no local da injeção, incluindo reação no local da injeção, e as seguintes condições: eritema, dor, pápula, nódulos negros, prurido, erupção cutânea e massa. ^lDoença de Crohn e colite ulcerativa. ^mO evento não foi uma malignidade, mas sim um neoplasma benigno que foi mais precisamente recodificado pelo pesquisador como um adenoma da vesícula biliar após a semana 52; o evento não foi considerado grave e não levou à descontinuação do estudo. ADA: adalimumabe; EA: evento adverso; AIESP: toda a população de segurança exposta ao ixequizumabe, independentemente do período de tratamento; ATTC: *Antithrombotic Trialists' Collaboration*; EPP: população do período de extensão; IXEQ2W: 80 mg de ixequizumabe a cada duas semanas; IXEQ4W: 80 mg de ixequizumabe a cada quatro semanas; PBO: placebo.

Os autores concluíram que, durante o período de extensão do estudo SPIRIT-P1, o tratamento com IXEQ4W demonstrou eficácia sustentada nos principais domínios clínicos de AP durante 52 semanas, com um perfil de segurança consistente com outros estudos que investigaram o ixequizumabe.

Gottlieb 2018 (61)

Gottlieb *et al.*, 2018 (61), apresentaram os desfechos reportados pelos pacientes (PRO), incluindo doença de pele, QVRS e produtividade no trabalho em até 52 semanas de tratamento, com base na população avaliada por Mease *et al.*, 2017 (58).

Os pacientes completaram os seguintes questionários: DLQI, NRS de prurido, *36-Item Short Form Health Survey version 2* (SF-36), *European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale* (EQ-5D VAS) e *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Specific Health Problem* (WPAI-SHP). O DLQI foi mensurado apenas até a semana 24.

Conforme previamente reportado, 417 pacientes foram randomizados e incluídos na população ITT da fase duplo-cega inicial. Deste total, 381 iniciaram o estudo de extensão, sendo 191 incluídos no grupo IXEQ4W total.

O funcionamento físico relatado pelo paciente (HAQ-DI) e a dor articular (EVA) melhoraram significativamente com ixequizumabe em comparação ao placebo na semana 24, com melhorias que se mantiveram até a semana 52 para o HAQ-DI (Tabela 23). No subgrupo com psoríase que apresentou BSA $\geq$ 3% no *baseline*, os pacientes em todos os grupos de tratamento ativos relataram melhora significativa em relação ao placebo na escala NRS de prurido na semana 24 (Tabela 23). Os resultados na NRS de prurido também apresentaram melhora na semana 52 em relação ao *baseline*, para o grupo IXEQ4W/IXEQ4W.

Os dados da semana 24 demonstraram que 6%, 22% e 33% dos pacientes dos grupos placebo, adalimumabe e IXEQ4W, respectivamente, não relataram nenhum prurido (NRS para prurido = 0) (Tabela 23). Além disso, 12,2%, 40,0% e 54,2% dos pacientes (BSA $\geq$ 3% e NRS para prurido $\geq$ 4 no *baseline*) tratados com placebo, adalimumabe e IXEQ4W, respectivamente, relataram escores que atingiram ou excederam a diferença mínima clinicamente importante (redução de

≥4 pontos em relação ao *baseline*; validados na psoríase, mas não em AP) ($p \leq 0,004$ versus placebo).

De maneira semelhante, no subgrupo de pacientes com psoríase e BSA ≥3% no *baseline*, os pacientes em todos os grupos de tratamento ativos relataram melhorias significativas no DLQI em 24 semanas (Tabela 23). Os dados da semana 24 demonstraram, ainda, que 22%, 53% e 54% dos pacientes nos grupos placebo, IXEQ4W e ADA, respectivamente, reportaram escores do DLQI de 0/1 (Tabela 23).

Ainda na semana 24, as porcentagens de pacientes com BSA ≥3% e DLQI ≥5 no *baseline* que relataram escores que atingiram ou excederam a diferença mínima clinicamente importante (melhora ≥5 pontos no DLQI, em relação ao *baseline*; validados em psoríase, mas não em AP) foram de 30,2%, 61,2% e 58,1% para os grupos placebo, IXEQ4W e adalimumabe, respectivamente ($p \leq 0,021$ versus placebo). Destaca-se que DLQI não foi mensurado durante o período de extensão.

Considerando os escores do questionário SF-36, destaca-se que, após 24 semanas de tratamento com ixequizumabe, os escores dos domínios aspectos emocionais, saúde mental e aspectos sociais foram aproximadamente iguais aos valores normativos. Na semana 24, melhorias significativas em comparação com o placebo foram relatadas em todos os grupos de tratamento ativo para o resumo do componente físico do SF-36. No caso do grupo IXEQ4W, seis de oito domínios apresentaram melhora significativa (exceto vitalidade e saúde mental). Os resultados referentes ao grupo IXEQ4W/IXEQ4W, na semana 52, demonstraram uma melhora em relação ao *baseline* durante o período de extensão (Tabela 23).

Na semana 24, as porcentagens de pacientes com EQ-5D EVA ≥90 no *baseline* que atingiram ou excederam a diferença mínima clinicamente importante (melhora ≥10 pontos em relação ao *baseline*) foram de 23,2%, 42,6% e 47,4% nos grupos placebo, IXEQ4W e adalimumabe, respectivamente ($p \leq 0,004$ versus placebo). Os demais resultados referentes aos escores do EQ-5D se encontram na Tabela 23.

Durante a fase inicial do estudo (24 semanas), os pacientes tratados com IXEQ4W relataram melhorias significativas em três dos quatro domínios do WPAI-SHP (presenteísmo, produtividade no trabalho e comprometimento na atividade), em relação ao placebo, nas semanas 12 e 24 (Tabela 23). Na semana 52, os escores WPAI-SHP para o grupo IXEQ4W/IXEQ4W também apresentaram melhora, em relação ao *baseline*, em três dos quatro

domínios do WPAI (Tabela 23). As respostas da semana 52 dos pacientes dos grupos PBO/IXEQ4W e ADA/IXEQ4W foram geralmente de menor magnitude que as observadas para o grupo IXEQ4W/IXEQ4W.

Em geral, considerando os componentes do questionário SF-36, os escores dos domínios do SF-36 e o EQ-5D EVA, pacientes no grupo PBO/IXEQ4W e ADA/IXEQ4W reportaram melhoras na semana 52 geralmente consistentes com as relatadas para o grupo IXEQ4W/IXEQ4W.

Os autores concluíram que os pacientes tratados com ixequizumabe relataram melhora no prurido e produtividade no trabalho, apresentando melhorias simultâneas nas medidas gerais de QVRS ao longo das 52 semanas de tratamento. Tais melhorias complementam as relatadas anteriormente referente as dores articulares e função física (58,60).

Tabela 23. Eficácia nas semanas 12, 24 e 52. Gottlieb, 2018. (61)

Características	Semana 12 (população ITT)			Semana 24 (população ITT)			Semana 52 (EPP)
	PBO (n=106)	ADA (n=101)	IXEQ4W (n=107)	PBO (n=106)	ADA (n=101)	IXEQ4W (n=107)	IXEQ4W/IXEQ4W (n=97)
Escala Visual Analógica de dor nas articulações^a	-10,8 (21,0)	-27,9 (23,9)	-29,0 (26,2)	-13,4 (25,1)	-30,8 (25,1)	-31,0 (28,8)	-33,9 (28,3)
	-	<0,001	<0,001	-	<0,001	<0,001	-
HAQ-Disability Index^{a,b}	-0,13 (0,45)	-0,35 (0,42)	-0,39 (0,51)	-0,15 (0,50)	-0,37 (0,44)	-0,44 (0,53)	-0,53 (0,56)
	-	<0,001	<0,001	-	<0,001	<0,001	-
Dermatology Life Quality Index^c	NC	NC	NC	-0,3 (6,1)	-3,1 (5,0)	-5,8 (6,3)	NC
	-	-	-	-	<0,001	<0,001	-
Itch Numeric Rating Scale^c	0,1 (2,1)	-1,4 (2,5)	-2,7 (2,6)	-0,2 (2,3)	-1,7 (2,6)	-3,0 (2,9)	-3,4 (2,5)
	-	-	<0,001	-	<0,001	<0,001	<0,001
EQ-5D EVA	3,9 (21,2)	8,6 (22,8)	12,7 (22,5)	3,3 (21,1)	9,1 (22,1)	11,3 (25,8)	14,9 (25,6)
	-	0,020	<0,001	-	0,013	0,004	-
Resumo dos componentes físicos do SF-36^a	2,3 (6,8)	5,4 (7,5)	6,2 (9,2)	2,7 (7,7)	6,3 (8,3)	7,7 (9,8)	9,5 (9,5)
	-	0,003	<0,001	-	0,002	<0,001	-
Resumo dos componentes mentais do SF-36^a	1,8 (9,8)	4,0 (8,2)	2,9 (11,4)	1,8 (9,5)	4,6 (9,5)	4,6 (11,9)	4,8 (11,9)
	-	0,128	0,632	-	0,055	0,053	-
Domínios do SF-36							
Funcionamento físico	4,4 (18,2)	12,8 (18,6)	15,5 (21,4)	5,6 (18,4))	14,4 (19,9)	18,8 (23,5)	22,6 (22,1)
	-	0,001	<0,001	-	0,002	<0,001	-
Aspectos físicos	5,8 (20,6)	12,3 (17,6)	14,4 (21,8)	7,8 (20,9)	16,4 (21,7)	20,2 (25,3)	24,4 (24,7)

Características	Semana 12 (população ITT)			Semana 24 (população ITT)			Semana 52 (EPP)
	PBO (n=106)	ADA (n=101)	IXEQ4W (n=107)	PBO (n=106)	ADA (n=101)	IXEQ4W (n=107)	IXEQ4W/IXEQ4W (n=97)
Dor corporal	-	0,027	0,008	-	0,007	<0,001	-
	7,1 (18,0)	15,4 (21,4)	15,8 (22,1)	8,3 (19,8)	16,8 (21,3)	20,3 (24,2)	22,8 (25,1)
	-	0,001	0,006	-	0,002	<0,001	-
Estado geral de saúde	3,6 (13,6)	9,4 (15,9)	8,4 (17,5)	3,9 (15,8)	10,4 (14,2)	9,8 (19,4)	12,4 (18,1)
	-	0,005	0,036	-	0,004	0,016	-
Vitalidade	2,9 (16,4)	11,2 (18,5)	9,9 (19,1)	5,1 (17,0)	11,5 (21,8)	13,0 (24,7)	16,7 (21,8)
	-	0,003	0,059	-	0,071	0,074	-
Aspectos sociais	8,2 (24,8)	11,5 (22,4)	9,6 (26,2)	8,9 (26,3)	14,2 (22,4)	14,8 (26,1)	17,3 (28,0)
	-	0,256	0,623	-	0,051	0,025	-
Saúde mental	3,5 (16,6)	7,1 (14,7)	8,0 (20,5)	4,4 (16,4)	8,0 (18,6)	9,4 (22,1)	10,9 (20,5)
	-	0,098	0,154	-	0,136	0,141	-
Função emocional	2,9 (20,6)	9,7 (19,0)	6,8 (20,6)	2,5 (20,9)	11,9 (17,0)	12,8 (23,5)	11,6 (24,9)
	-	0,021	0,228	-	0,001	<0,001	-
WPAI-SHP							
Absenteísmo	0,4 (5,9)	-4,1 (17,7)	-6,5 (21,5)	1,5 (18,0)	-0,9 (29,3)	-6,9 (20,6)	-8,3 (21,3)
	-	0,267	0,074	-	0,993	0,133	-
Presenteísmo	-4,4 (23,0)	-10,4 (18,1)	-17,5 (24,2)	-3,1 (21,4)	-14,7 (19,3)	-19,8 (27,3)	-23,8 (26,9)
	-	0,258	0,013	-	0,016	<0,001	-
Produtividade no trabalho	-5,0 (22,7)	-12,8 (20,6)	-18,2 (25,1)	-3,7 (23,4)	-15,6 (22,5)	-20,9 (28,3)	-25,4 (27,8)
	-	0,189	0,021	-	0,036	<0,001	-
	-6,5 (22,3)	-13,1 (21,4)	-20,5 (27,4)	-6,9 (25,0)	-16,6 (24,3)	-22,4 (32,0)	-26,5 (26-7)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

Características	Semana 12 (população ITT)			Semana 24 (população ITT)			Semana 52 (EPP)
	PBO (n=106)	ADA (n=101)	IXEQ4W (n=107)	PBO (n=106)	ADA (n=101)	IXEQ4W (n=107)	IXEQ4W/IXEQ4W (n=97)
Comprometimento das atividades	-	0,050	<0,001	-	0,005	<0,001	-
Taxa de resposta do HAQ-Disability Index $\geq 0,35$, %^a	29,3	49,4	49,0	26,1	49,4	49,0	57,1
	-	0,006	0,006	-	0,001	<0,001	-
Dermatology Life Quality Index = (0/1), %^c	NC	NC	NC	22,4	54,4	53,4	NC
	-	-	-	-	<0,001	<0,001	-
Itch Numeric Rating Scale = 0, %^c	4,5	14,7	30,1	6,0	22,1	32,9	NA
	-	0,049	<0,001	-	0,008	<0,001	-

Valores descritos como variação média (DP) a partir do *baseline* e valores p, a menos que seja indicado. ^aDados de Mease *et al*, 2017 (58). ^bDados de van der Heijde *et al.*, 2018 (60);. ^cPacientes com lesões psoriáticas e BSA $\geq 3\%$. ADA: adalimumabe; EQ-5D VAS: *European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale*; IXEQ4W: ixequizumabe 80mg a cada quatro semanas; NA: não analisado; NC: não coletado; PBO: placebo; SF-36: *36-Item Short Form Health Survey*; WPAI-SH: *Work Productivity and Activity Impairment-Specific Health Problem*; ITT: intenção de tratar; EPP: população do período de extensão; DP: desvio-padrão.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

5.5.3. Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na Tabela 24.

Tabela 24. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
ACR 20/50/70	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
PASI 75/90/100	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
HAQ-DI	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
mTSS	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
DAS28-PCR	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Dactilite	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Entesite	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
NRS de prurido	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
NAPSI versão modificada	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde. DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; NRS de prurido: *Itch Numeric Rating Scale*; SF-36: *36-Item Short Form Health Survey version 2*; EQ-5D VAS: *European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale*; WPAI-SHP: *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Specific Health Problem*; ACR: *American College of Rheumatology*; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; NAPSI: *Nail Psoriasis Severity Index*; mTSS: *escore van der Heijde modified total Sharp*; DAS28-PCR: *28-joint Disease Activity Score utilizando proteína C reativa*; HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*;

5.5.4. Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.

Tabela 25. Estudos incluídos para análise.

Autor, data	Wu, 2017 (57)	Mease, 2017 (58)	Coates, 2017 (59)
País onde foi realizado	-	Estados Unidos, Bélgica, Bulgária, Canadá, República Checa, Estônia, França, Japão, México, Holanda, Polônia, Rússia, Espanha, Ucrânia e Reino Unido.	Idem Mease <i>et al.</i> , 2017 (58).
Desenho	Revisão sistemática com metanálise em rede.	Estudo clínico de fase III, randomizado, multicêntrico (15 países), duplo-cego, controlado por placebo e por comparador ativo (adalimumabe)	Análise de subgrupo do estudo conduzido por Mease <i>et al.</i> , 2017 (58).
População	Pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com AP ativa.	Pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com diagnóstico de AP por pelo menos seis meses, com ≥ 3 articulações dolorosas do total de 68 e ≥ 3 articulações edemaciadas no total de 66.	Idem Mease <i>et al.</i> , 2017 (58). Os pacientes foram estratificados pelo uso de MMCDs não-biológicos antes da randomização: uso atual, uso prévio ou <i>naïve</i> para MMCDs não-biológicos.
Intervenção e comparadores	Ixequizumabe, secuquinumabe, ustequinumabe e clazaquizumabe.*	IXEQ4W ou IXEQ2W e 40 mg de adalimumabe a cada duas semanas <i>versus</i> placebo.	Idem Mease <i>et al.</i> , 2017 (58).
Desfechos	Eficácia: ACR20 e ACR50 na semana 24; Segurança e tolerabilidade: qualquer EA, EASs e tolerabilidade.	Primário de eficácia: proporção de pacientes que alcançaram resposta ACR20 na semana 24; Secundários de eficácia: proporção de pacientes que alcançaram respostas ACR50 ou ACR70, proporção de pacientes que alcançaram PASI 75, 90 e 100, porcentagem de BSA afetada, variação no HAQ-DI, variação no escore mTSS em relação ao <i>baseline</i> , e variação no DAS28-PCR, em relação ao <i>baseline</i> , vs. placebo. Adicionais de eficácia: avaliação de entesite, dactilite, NRS e versão modificada do NAPSÍ.	Idem Mease <i>et al.</i> , 2017 (58).

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

Resultados

Eficácia:

ACR20 e ACR50:

- Ixequizumabe e secuquinumabe, independentemente da dose, melhoraram as respostas ACR20 e ACR50 em 24 semanas vs. com placebo.
- Resultados de eficácia segundo metanálise em rede com comparação mista:

OR (ICr 95%):

Comparação	ACR20	ACR50
Secuquinumabe 300 mg vs. IXEQ4W	2,34 (0,95 a 6,00)	2,26 (0,77 a 6,25)
Secuquinumabe 150 mg vs. IXEQ4W	1,62 (0,75 a 3,72)	1,86 (0,72 a 4,34)
IXEQ4W vs placebo	3,12 (1,64 a 5,85)	3,74 (1,91 a 7,96)

- Ranking da análise SUCRA:

Tratamento	Eficácia	
	ACR 20, %	ACR 50, %
IXEQ4W	50,84	47,84
Secuquinumabe 300 mg	96,42	91,64
Secuquinumabe 150 mg	84,54	85,09

Segurança e tolerabilidade:

Qualquer EA e EAS:

Eficácia:

ACR20

- Semana 24: 57,9% dos pacientes do grupo IXEQ4W, 57,4% dos pacientes no grupo adalimumabe vs. 30,2% no grupo placebo ($p \leq 0,001$);
- Taxas de respostas nos grupos ixequizumabe e adalimumabe foram melhores *versus* placebo logo na semana 1, de forma significativa ($p \leq 0,001$); as diferenças foram mantidas ao longo do período de 24 semanas ($p \leq 0,001$);

ACR50

- Semana 24: 40,2% dos pacientes do grupo IXEQ4W, 38,6% dos pacientes no grupo adalimumabe vs. 15,1% no grupo placebo ($p \leq 0,001$).
- Respostas ao tratamento com ixequizumabe significativamente melhores vs. placebo logo na semana 4 ($p < 0,05$).

ACR70

- Semana 24: 23,4% dos pacientes do grupo IXEQ4, 25,7% dos pacientes no grupo adalimumabe vs. 5,7% no grupo placebo ($p \leq 0,001$).
- Respostas ao tratamento com ixequizumabe significativamente melhores vs. placebo logo na semana 8, persistindo até a semana 24 ($p < 0,05$).

DAS28-PCR:

- Na semana 24: média das reduções no nível da atividade da doença de -0,84 com placebo e -1,96 e -1,74 nos grupos IXEQ4W e adalimumabe, respectivamente ($p \leq 0,001$).

HAQ-DI:

Eficácia:

ACR20, ACR50 e ACR70:

- Pacientes tratados com IXEQ4W apresentaram taxas de resposta ACR20, ACR50 e ACR70 significativamente maiores quando comparadas ao placebo, na semana 24, independentemente da utilização concomitante de MMCD não-biológico;
- Grupo IXEQ4W tratado concomitantemente com metotrexato apresentou taxas de resposta ACR20 significativamente maiores e taxas de resposta ACR50 e ACR70 numericamente maiores, mas não significativas, em relação ao placebo;

mTSS:

- Variação na semana 24, em relação ao *baseline*, significativamente menor nos pacientes tratados com IXEQ4W com o uso concomitante de MMCD não-biológico ou metotrexato quando comparado com placebo;
- Em pacientes tratados com IXEQ4W em monoterapia (*naïve* ou uso prévio), a variação do mTSS foi numericamente menor do que no grupo placebo,

- Resultados de segurança segundo metanálise em rede com comparação mista:

OR (ICr 95%):

Comparação	EAs	EASs
IXEQ4W vs. secuquinumabe 300 mg	2,01 (0,93 a 4,51)	1,71 (0,27 a 14,64)
IXEQ4W vs. secuquinumabe 150 mg	1,91 (0,94 a 3,76)	3,91 (0,57 a 20,21)
IXEQ4W vs placebo	2,21 (1,23 a 4,09)	2,93 (0,53 a 14,34)

- Ranking da análise SUCRA:

Tratamento	Segurança		Tolerabilidade, %
	EAs, %	EASs, %	
IXEQ4W	12,08	16,87	41,93
Secuquinumabe 300 mg	60,81	30,29	45,73
Secuquinumabe 150 mg	53,96	60,60	82,09

- Na semana 24: melhoras na função física significativamente maiores em pacientes do grupo IXEQ4W (-0,44) e adalimumabe (-0,37) vs. placebo (-0,18) ($p \leq 0,01$);

mTSS:

- Semana 24: variações significativamente menor no grupo IXEQ4W (0,17) e adalimumabe (0,10) vs. placebo (0,49) ($p \leq 0,01$);

Avaliação de dactilite:

- Em pacientes com dactilite e escores LDI-B > 0 no *baseline*, melhoras significativamente maiores na média dos escores LDI-B observadas na semana 24 (análise *post hoc*) para o grupo IXEQ4W e adalimumabe vs. placebo ($p \leq 0,01$);
- Resolução completa dos sintomas de dactilite (LDI-B=0) na semana 24 (análise *post hoc*) em maiores taxas nos grupos IXEQ4W (80%) e adalimumabe (78%) vs. placebo (25%) ($p \leq 0,001$).

Avaliação de entesite:

- Na semana 24, reduções do escore LEI numericamente maiores com ixequizumabe vs. placebo (-1,3 no grupo IXEQ4W e -0,8 no grupo placebo; $p=0,151$), entretanto, não significativas;
- Entre os pacientes com escore LEI>0 no *baseline*, resolução completa dos sintomas de entesite (LEI=0) na semana 24 (análise *post hoc*) foi observada em maior proporção no grupo IXEQ4W (43%) e adalimumabe (33,3%) do que no grupo placebo (19%) ($p < 0,05$).

Resposta PASI:

- Em pacientes com psoríase no *baseline* afetando $\geq 3\%$ do BSA, proporção significativamente maior de pacientes dos grupos IXEQ4W (75,3%) e adalimumabe (33,8%) alcançaram resposta PASI 75 na semana 12 vs. placebo (7,5%) ($p < 0,001$);

NAPSI:

- Em pacientes com acometimento ungueal no *baseline*, as médias das variações na semana 24, em relação ao *baseline* foram maiores, de

entretanto sem significância estatística.

HAQ-DI:

- Pacientes do grupo IXEQ4W tiveram melhora significativamente maior do que o grupo tratado com placebo, independentemente do uso concomitante de metotrexato ou outros MMCD não-biológicos;

Segurança:

EA emergente do tratamento

- 63,2% no grupo IXEQ4W com metotrexato, 61,8% para o grupo com MMCD não-biológico, 74,4% para o grupo com uso prévio/*naïve* para MMCD não-biológico; placebo: 45,8%, 43,5% e 54,1%, respectivamente.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

forma significativa, nos grupos IXEQ4W (-14) e adalimumabe (-10,7) vs. placebo (-2,4; $p \leq 0,001$).

Segurança:

- Uma proporção significativamente maior de pacientes que receberam ixequizumabe (66%) e adalimumabe (64%) reportaram pelo menos um EA emergente do tratamento vs. placebo (47,2%);
- A maioria dos EAs foram de intensidade leve a moderada;
- EAs mais comuns: reação no local de injeção, eritema no local da injeção e nasofaringite.

Limitações

- Número pequeno de estudos incluídos; comparação de ixequizumabe e secuquinumabe baseada apenas em um ensaio clínico.
- Todos os estudos primários foram financiados por companhias farmacêuticas;
- Os desfechos utilizados, como ACR20 e ACR50 não foram especificamente desenvolvidos para AP.
- O estudo de ixequizumabe era específico para pacientes virgens de tratamento com MMCD biológicos enquanto a evidência para secuquinumabe incluiu também pacientes que falharam ao tratamento com anti-TNFs.
- O estudo não buscou avaliar os efeitos da dose inicial de 160 mg.

- Os pacientes não foram randomizados para receber ou não receber MMCDs não-biológicos de forma concomitante;
- A estratificação dos pacientes pelo uso de MMCDs não-biológicos no início do estudo não garantiu o equilíbrio dessas características nos braços de tratamento;
- O desenho do estudo não permite fazer comparações robustas entre os pacientes tratados com e sem MMCDs não-biológicos concomitantes;
- Período relativamente pequeno de estudo para avaliar impacto da terapia concomitante em longo prazo.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

**Nível de
evidência/Grau
recomendação**

1A/A

1B/A

1B/A

*Só foram descritos os resultados para os comparadores de interesse; AP: artrite psoriásica; IXEQ4W: ixequizumabe a cada quatro semanas; IXEQ2W: ixequizumabe a cada duas semanas; MMCD: medicamento modificador de curso da doença; EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério; SUCRA: *Surface Under the Cumulative Ranking*; EP: erro padrão; ACR: *American College of Rheumatology*; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; NAPS: *Nail Psoriasis Severity Index*; BSA: área da superfície corporal; mTSS: *escore van der Heijde modified total Sharp*; DAS28-PCR: *28-joint Disease Activity Score* utilizando proteína C reativa; NRS: *Numeric Rating Scale*; HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*; LDI-B: *Leeds Dactylitis Index-Basic*; LEI: *Leeds Enthesitis Index*; OR: *odds ratio*; ICr 95%: intervalo de credibilidade de 95%.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

Tabela 26. Estudos incluídos para análise (continuação).

Autor, data	van der Heijde, 2018 (60)	Gottlieb 2018 (61)
País onde foi realizado	Idem Mease <i>et al.</i> , 2017 (58).	Idem Mease <i>et al.</i> , 2017 (58).
Desenho	Extensão de 28 semanas (semanas 24 a 52) do estudo conduzido por Mease <i>et al.</i> , 2017 (58).	Subanálise dos estudos conduzidos por Mease <i>et al.</i> , 2017 (58) e Heijde <i>et al.</i> , 2018 (60).
População	Idem Mease <i>et al.</i> , 2017 (58).	Idem Mease <i>et al.</i> , 2017 (58).
Intervenção e Comparadores	Idem Mease <i>et al.</i> , 2017 (58).	Idem Mease <i>et al.</i> , 2017 (58).
Desfechos	Idem Mease <i>et al.</i> , 2017 (58).	Desfechos reportados pelos pacientes: DLQI (até a semana 24) e HAQ-D, EVA dor articular, NRS de prurido, SF-36, EQ-5D EVA e WPAI-SHP até a semana 52.

Eficácia:

ACR20, ACR50 e ACR70:

- No grupo IXEQ4W/IXEQ4W as taxas de resposta ACR20/50/70 persistiram da semana 0 a semana 52 na população com intenção de tratar (ITT) e da semana 24 a semana 52 na população EPP;
- Dentre os pacientes ITT que alcançaram respostas ACR20/50/70 na semana 24, a maioria manteve as taxas de resposta até a semana 52 (80,6%, 81,4% e 80,0%, respectivamente, para o grupo IXEQ4W/IXEQ4W);
- As porcentagens de pacientes do grupo IXEQ4W total que alcançou ACR 20, ACR 50 e ACR 70, na semana 52, foram de 66,5%, 52,9% e 33,5%, respectivamente.

HAQ-DI:

- Na semana 52, a população EPP do grupo IXEQ4W/IXEQ4W apresentou melhora da função física conforme demonstrado na redução [MCB (DP)] no escore HAQ-DI de -0,53 (0,56);

HAQ-DI e EVA dor articular:

- Melhorara significativa com ixequizumabe *versus* placebo na semana 24, que se mantiveram até a semana 52;

Escala NRS de prurido:

- Na semana 24, 6%, 22% e 33% dos pacientes dos grupos placebo, ADA e IXEQ4W, respectivamente, não relataram nenhum prurido (NRS para prurido = 0);
- 12,2%, 40,0% e 54,2% dos pacientes (BSA $\geq$ 3% e NRS para prurido $\geq$ 4 no *baseline*) tratados com placebo, ADA e IXEQ4W, respectivamente, relataram escores que atingiram ou excederam a diferença mínima clinicamente importante ($p \leq 0,004$ vs. placebo).

DLQI:

- Na semana 24, 22%, 53% e 54% dos pacientes nos grupos placebo, IXEQ4W e ADA, respectivamente, reportaram escores do DLQI de 0/1;
- Na semana 24, as porcentagens de pacientes (BSA $\geq$ 3% e DLQI $\geq$ 5 no *baseline*) que relataram escores que atingiram ou excederam a

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

DAS28-PCR:

- Redução da atividade da doença conforme demonstrado pela redução de -2,3 (1,3) no escore DAS28-PCR para a população EPP do grupo IXEQ4W/IXEQ4W.

Avaliação de dactilite e entesite:

- Resolução da dactilite por 85,7% dos pacientes da população EPP do grupo IXEQ4W/IXEQ4W com escore LDI-B>0 no *baseline*;
- Resolução da entesite por 55,4% dos pacientes do mesmo grupo com escore LEI>0 no *baseline*;
- Pacientes da população EPP pertencentes ao grupo IXEQ4W total que apresentaram dactilite no *baseline*, apresentaram completa resolução em 81,1%;
- 51,3% dos pacientes do grupo IXEQ4W total com entesite no *baseline* apresentaram resolução completa da mesma.

mTSS:

- Ao longo de 52 semanas, mínimas variações nos escores mTSS foram observadas em todos os grupos de pacientes que iniciaram o período de extensão.

Resposta PASI:

- Em pacientes do grupo IXEQ4W/IXEQ4W com BSA $\geq 3\%$, no *baseline*, as taxas de resposta de PASI 75, PASI 90 e PASI 100 persistiram da semana 0 a semana 52 na população ITT;
- Em pacientes da população ITT que alcançaram PASI 75, PASI 90 ou PASI 100 na semana 24, a maioria manteve tais respostas na semana 52 (IXEQ4W/IXEQ4W: 90,4%, 87,8% e 80,6%, respectivamente);

Escore Napsi:

- Na população EPP com Napsi>0 no *baseline*, o grupo IXEQ4W/IXEQ4W demonstrou melhora [MCB(DP)] de -16,5 (18,5) no escore Napsi, na semana 52;

diferença mínima clinicamente importante foram de 30,2%, 61,2% e 58,1% para os grupos placebo, IXEQ4W e ADA, respectivamente ($p \leq 0,021$ vs. placebo).

SF-36:

- Na semana 24, observaram-se melhoras significativas vs. placebo em todos os grupos de tratamento ativo para o resumo do componente físico do SF-36;
- No grupo IXEQ4W, seis de oito domínios apresentaram melhora significativa;
- Na semana 52, o grupo IXEQ4W/IXEQ4W apresentou uma melhora em relação ao *baseline*.

EQ-5D EVA:

- Na semana 24, as porcentagens de pacientes (EQ-5D VSA ≥ 90 no *baseline*) que atingiram ou excederam a diferença mínima clinicamente importante foram de 23,2%, 42,6% e 47,4% nos grupos placebo, IXEQ4W e ADA, respectivamente ($p \leq 0,004$ versus placebo).

WPAI-SHP:

- Nas semanas 12 e 24, pacientes tratados com IXEQ4W relataram melhoras significativas em três dos quatro domínios do WPAI-SHP (presenteísmo, produtividade no trabalho e comprometimento na atividade) vs. placebo;
- Na semana 52, o grupo IXEQ4W/IXEQ4W também apresentou melhora, em relação ao *baseline*, em três dos quatro domínios do WPAI.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

- 46,9% dos pacientes do grupo IXEQ4W/IXEQ4W com NAPSÍ>0 no *baseline* alcançaram completa resolução de psoríase ungueal;
- 32% dos pacientes da população EPP rerandomizados para IXEQ4W alcançaram completa resolução de psoríase ungueal.

Segurança:

- Entre as semanas 24 a 52, EAs emergentes ao tratamento foram de reportados em 62,2%, 40,8% e 55,7% para os grupos PBO/IXEQ4W, ADA/IXEQ4W e IXEQ4W/IXEQ4W, respectivamente;
- 66,0% dos pacientes do grupo IXEQ4W total apresentaram EAs emergentes ao tratamento;
- A maioria dos EAs emergentes ao tratamento apresentaram intensidade de leve a moderada;
- EAs emergentes ao tratamento mais comuns: nasofaringite, reação no local de injeção, infecção do trato respiratório superior, dor nas costas, eritema no local da injeção e faringite;
- A frequência de EASs foi 2,2%, 10,2% e 4,1% para os grupos PBO/IXEQ4W, ADA/IXEQ4W e IXEQ4W/IXEQ4W, respectivamente;
- Para o grupo IXEQ4W total, a porcentagem de EASs foi de 8,6%;

Limitações

- Ausência de grupo placebo no período de extensão.
- Estudo não desenhado para comparar os tratamentos ativos entre si.

Nível de evidência/Grau recomendação

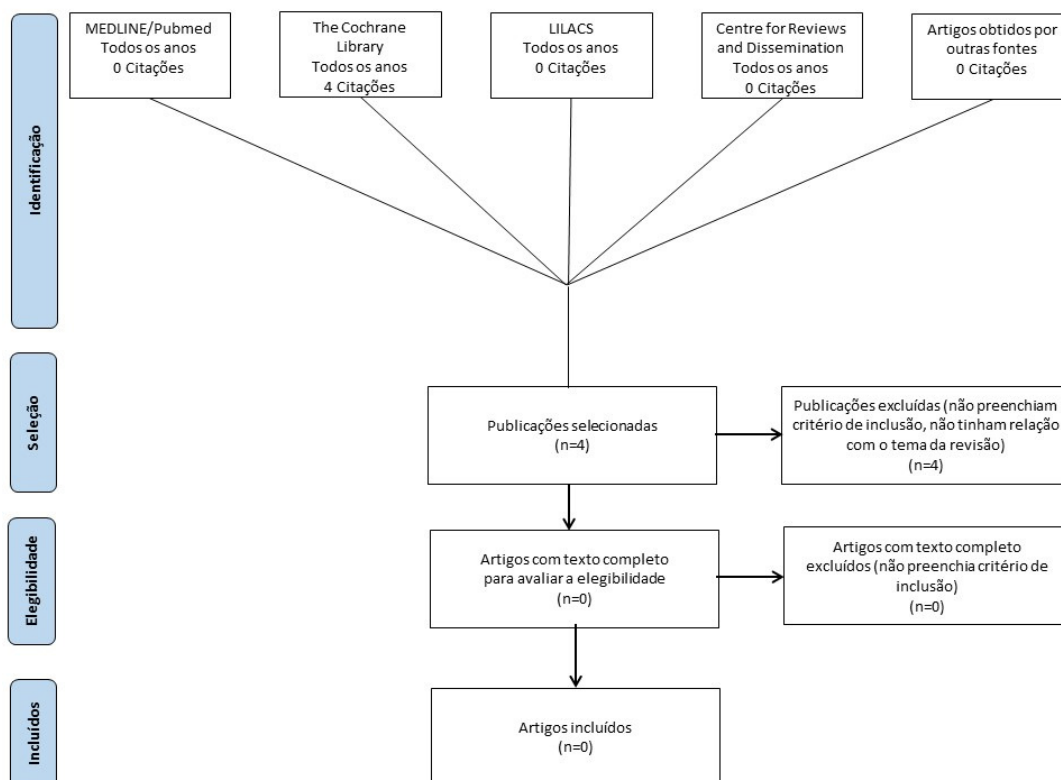
1B/A

1B/A

AP: artrite psoriásica; ACR: *American College of Rheumatology*; ADA: adalimumabe; IXEQ4W: ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas; IXEQ2W: ixequizumabe a cada duas semanas; EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério; EP: erro padrão; ITT: intenção de tratar; EPP: população do período de extensão; DP: desvio padrão; MCB: variação média em relação ao *baseline*; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; NAPSÍ: *Nail Psoriasis Severity Index*; BSA: área da superfície corporal; mTSS: *escore van der Heijde modified total Sharp*; DAS28-PCR: *28-joint Disease Activity Score* utilizando proteína C reativa; NRS: *Numeric Rating Scale*; HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*; LDI-B: *Leeds Dactylitis Index-Basic*; LEI: *Leeds Enthesitis Index*; WPAI-SHP: *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Specific Health Problem*; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; SF-36: *36-Item Short Form Health Survey version 2*; EQ-5D VAS: *European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale*.

5.6 Resultados da busca realizada (econômica)

Após a realização da busca nas bases de dados, quatro títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, não foram selecionados e incluídos estudos nesta revisão (Figura 8).



LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Figura 8. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.

5.7 Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nessa seção, evidências científicas encontradas durante a busca que foram publicadas em mídia não recomendável pela Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (64), incluindo publicações como pôster e apresentações em congresso, além de estudos que não apresentavam os comparadores de interesse. Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação adicional.

SPIRIT-P2

Nash, 2017 (65)

Nash *et al.*, 2017 (65), conduziram um estudo clínico de fase III, randomizado, multicêntrico (10 países), controlado por placebo e duplo-cego, que teve por objetivo de reportar a eficácia e segurança de ixequizumabe em pacientes com AP ativa, que apresentaram resposta inadequada ou foram intolerantes ao tratamento prévio com agentes anti-TNF.

Foram incluídos pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) que preencheram os critérios estipulados pelo *Classification for Psoriatic Arthritis* e apresentaram ≥ 3 articulações dolorosas do total de 68 e ≥ 3 articulações edemaciadas no total de 66. A entrada no estudo foi limitada aos pacientes que foram previamente tratados com anti-TNF e apresentaram resposta inadequada a um ou dois anti-TNF ou foram considerados intolerantes. Foi requerido, ainda, que os pacientes apresentassem psoríase em placas ativa ou histórico de psoríase em placas, além de terem realizado tratamento com ≥ 1 MMCD não-biológico.

Foi permitido aos pacientes a utilização de um dos seguintes medicamentos de forma estável ao longo do tratamento duplo-cego de 24 semanas, ou até 16 semanas caso fossem considerados com resposta inadequada: MMCD não-biológico; corticosteroides tópicos de baixa potência (classificação 1 da Organização Mundial da Saúde); corticosteroides orais, opiáceos, AINEs e inibidores da ciclo-oxigenase 2.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1:1 para um dos três grupos de tratamento: 80 mg de IXEQ4W, 80 mg de IXEQ2W, ou placebo, todos administrados via injeção subcutânea. Os pacientes randomizados para receber ixequizumabe a cada quatro ou duas semanas receberam uma dose inicial de 160 mg, administrada como duas injeções de 80 mg na

semana 0. Em relação ao ixequizumabe, serão descritos apenas os resultados dos desfechos primários e secundários referentes ao braço com manutenção a cada quatro semanas, pois esta é a posologia aprovada na bula brasileira para o tratamento da AP.

Os pacientes em todos os grupos de tratamento com resposta inadequada na semana 16 necessitaram da adição ou modificação de medicamentos concomitantes. Os pacientes com resposta inadequada continuaram a tomar a dose originalmente atribuída de ixequizumabe ou, se recebiam placebo, foram novamente randomizados para ixequizumabe em uma proporção de 1:1 (posologia cada 2 ou 4 semanas). Entretanto, para os pacientes classificados com resposta inadequada na semana 16 os dados não foram incluídos nas análises estatísticas.

O desfecho primário de eficácia foi a proporção de pacientes tratados com ixequizumabe que alcançaram resposta ACR20 na semana 24 *versus* placebo. Desfechos secundários incluíram: proporção de pacientes que alcançaram resposta ACR50 ou ACR70; proporção de pacientes com resposta PASI 75, PASI 90 e PASI 100; proporção de pacientes que alcançaram atividade mínima da doença¹⁰; e variação dos escores HAQ-DI, DAS28-PCR e componentes físico e mental do SF-36 em relação ao *baseline*. Os desfechos secundários adicionais foram entesite (segundo instrumento LEI), dactilite (segundo instrumento LDI-B) e uma versão modificada do NAPSÍ. As avaliações de segurança incluíram EAs e EASs, sinais vitais, achados da avaliação física, estudos laboratoriais e imunogenicidade.

No total, 363 pacientes foram randomizados (n=118 no grupo placebo, n=122 no grupo IXEQ4W e n=123 no grupo ixequizumabe a cada duas semanas [resultados não serão descritos]). Um total de 314 (87%) dos pacientes completaram as 24 semanas de tratamento. Nenhum paciente foi excluído das análises de eficácia e segurança. Considerando o total de pacientes randomizados, 204 (56%) foram classificados com resposta inadequada a um anti-TNF, 128 (35%) com resposta inadequada a dois anti-TNFs e 31 (9%) foram considerados intolerantes a anti-TNF. No *baseline*, 185 (51%) pacientes recebiam MMCDs não-biológicos concomitantes, dos quais 149 recebiam metotrexato.

Considerando o desfecho primário do estudo, a proporção de pacientes que atingiu resposta ACR20 na semana 24 foi maior para pacientes que receberam IXEQ4W (65 [53%] pacientes;

¹⁰ Definido como o preenchimento de pelo menos cinco dos seguintes sete domínios: contagem de articulações dolorosas ≤ 1 , contagem de articulações edemaciadas ≤ 1 , PASI ≤ 1 ou BSA ≤ 3 , *Patient's Assessment of Pain Visual Analogic Scale* ≤ 15 , *Patient's Global Assessment of Disease Activity Visual Analogue Scale* ≤ 20 , HAQ-DI $\leq 0,5$ e pontos enteseais sensíveis ≤ 1).

tamanho de efeito *versus* placebo: 33,8% [IC 95%: 22,4 a 45,2]; $p<0,0001$) do que para pacientes tratados com placebo (23 [19%] pacientes) (Figura 9 e Tabela 27).

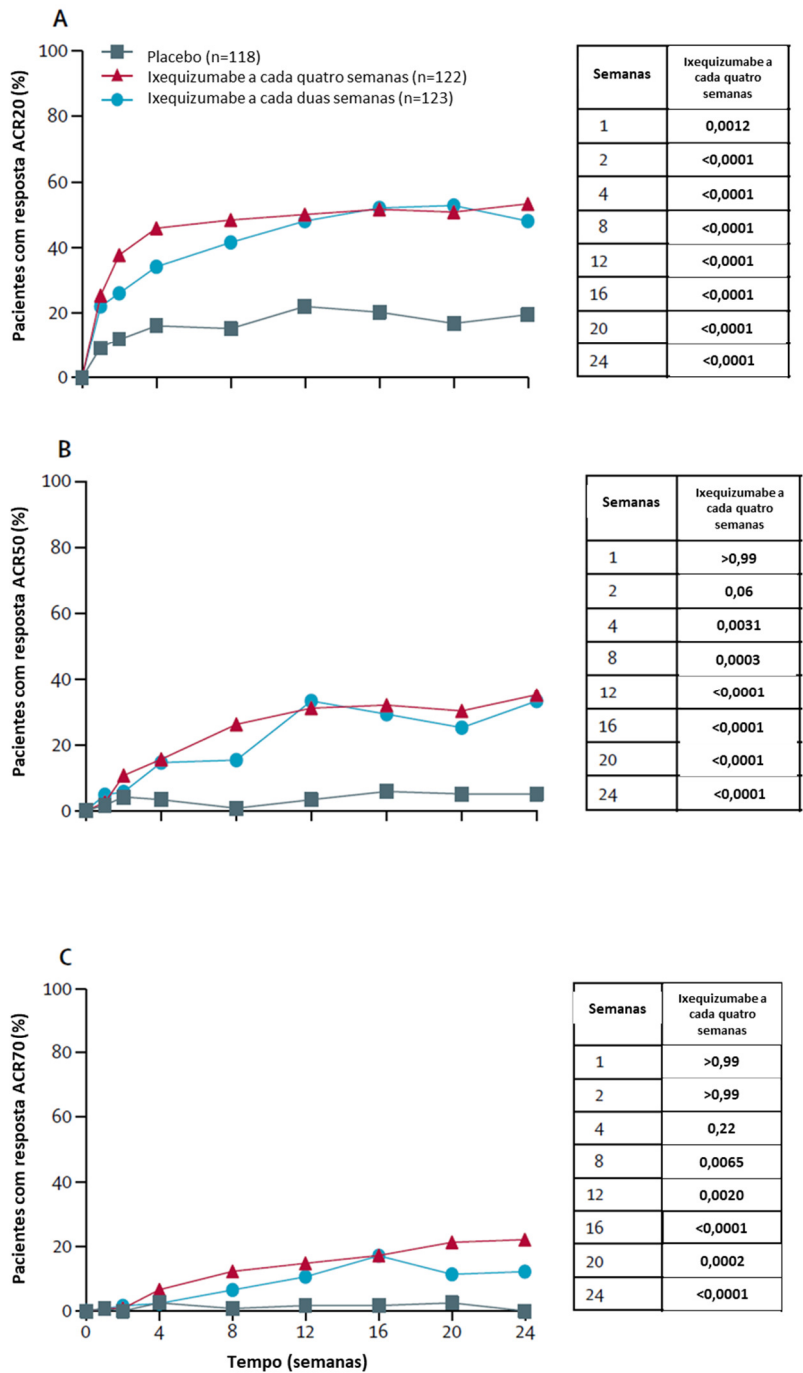


Figura 9. Proporção de pacientes que alcançaram respostas ACR20 (A), ACR50 (B) e ACR70 (C) na semana 24, a partir do *baseline*. Nash, 2017. (65)

Pacientes que apresentaram dados faltantes foram considerados com resposta inadequada na semana 16. Os pacientes que descontinuaram o tratamento prematuramente foram considerados não-respondedores. Valores de p para a comparação entre ixequizumabe a cada quatro semanas vs. placebo são mostrados nas tabelas ao lado dos gráficos. ACR: American College of Rheumatology.

Os principais desfechos secundários foram avaliados na seguinte ordem sequencial de teste: variação dos mínimos quadrados em relação ao *baseline* no HAQ-DI na semana 24 ($p < 0,0001$ para IXEQ4W), proporção de pacientes que atingiram respostas ACR20 e PASI 75 na semana 12 ($p < 0,0001$), porcentagem de pacientes que apresentaram atividade mínima da doença na semana 24 ($p < 0,0001$), sendo todos significativamente maiores com ixequizumabe *versus* placebo (Tabela 27). A resolução da entesite (LEI=0) na semana 24, último desfecho da análise sequencial, não apresentou diferença significativa entre ixequizumabe e placebo ($p > 0,025$, Tabela 27).

Tabela 27. Comparação da eficácia na semana 24. Nash, 2017. (65)

	Placebo (n=118)	Ixequizumabe a cada quatro semanas (n=122)		
	Semana 24	Semana 24	Valor p*	Diferença vs. placebo na semana 24 (IC 95%)
Proporção de pacientes que apresentaram resposta				
ACR20	23 (19%)	65 (53%)	<0,0001	33,8% (22,4 a 45,2)
ACR50	6 (5%)	43 (35%)	<0,0001	30,2% (20,8 a 39,5)
ACR70	0	27 (22%)	<0,0001†	22,1% (14,8 a 29,5)
HAQ-DI MCID‡	18/107 (17%)	45/104 (43%)	<0,0001	26,4% (14,6 a 38,3)
Atividade mínima da doença	4 (3%)	34 (28%)	<0,0001	24,5% (15,9 a 33,1)
LDI-B=0§	3/14 (21%)	21/28 (75%)	0,002†	53,6% (26,8 a 80,4)
LEI=0¶	15/69 (22%)	24/68 (35%)	0,08	13,6% (-1,4 a 28,5)
PASI 75 	10/67 (15%)	38/68 (56%)	<0,0001	41,0% (26,4 a 55,5)
PASI 90 	8/67 (12%)	30/68 (44%)	<0,0001	32,2% (18,1 a 46,3)

	Placebo (n=118)	Ixequizumabe a cada quatro semanas (n=122)		
	Semana 24	Semana 24	Valor p*	Diferença vs. placebo na semana 24 (IC 95%)
PASI 100 	3/67 (4%)	24/68 (35%)	0,0001	30,8% (18,4 a 43,2)
sPGA (0)**	1/55 (2%)	22/60 (37%)	<0,0001†	34,8% (22,2 a 47,5)
NAPSI (0)‡‡	5/73 (7%)	18/89 (20%)	0,02†	13,4% (3,2 a 23,5)
Variação média dos mínimos quadrados em relação ao <i>baseline</i>				
DAS28-PCR	-0,8 (0,2)	-2,1 (0,2)	<0,0001	-1,3 (-1,6 a -0,9)
HAQ-DI	-0,2 (0,1)	-0,6 (0,1)	<0,0001	-0,4 (-0,5 a -0,3)
SF-36 PCS	3,3 (1,4)	8,9 (1,3)	<0,0001	5,6 (3,2 a 8,0)
SF-36 MCS	0,9 (1,3)	3,6 (1,2)	0,02	2,7 (0,4 a 5,0)
LDI-B§	-36,2 (8,4)	-34,7 (6,7)	0,85	1,5 (-15,0 a 18,0)
LEI¶	-1,0 (0,4)	-1,1 (0,3)	0,73	-0,1 (-0,8 a 0,5)
NAPSI††	1,0 (2,4)	-10,5 (2,1)	<0,0001	-11,5 (-16,0 a -7,0)

Valores descritos como média dos mínimos quadrados (EP), n/N (%), ou % (IC 95%). Os dados foram analisados com um modelo de regressão linear logístico com imputação de dados de pacientes não-respondedores para taxas de resposta e modelos mistos (análise de medidas repetidas) para variação média dos mínimos quadrados em relação ao *baseline*. *Valor p em comparação ao placebo. †Valor p derivado de *Fisher's exact test*. ‡Dados reportados por pacientes com escore HAQ-DI ≥0,35 no *baseline*. A MCID para HAQ-DI representa uma melhora a partir do *baseline* ≥0,35. §Avaliado em pacientes com LDI>0 no *baseline*. ¶Avaliado em pacientes com LEI>0 no *baseline*. ACR: *American College of Rheumatology*; HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*; MCID: mínima diferença clinicamente importante; LDI-B: *Leeds Dactylitis Index-Basic*; LEI: *Leeds Enthesitis Index*; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; sPGA: *static Physician Global Assessment of psoriasis*; NAPSI: *Nail Psoriasis Severity Index*; DAS28-PCR: *28-joint Disease Activity Score* utilizando proteína C reativa; PCS: componente físico do SF-36; MCS: componente mental do SF-36; SF-36: *Short Form (36 Items) Health Survey*. ||Avaliado em pacientes com BSA ≥3% no *baseline*. **Avaliado em pacientes com sPGA ≥3 no *baseline*. ††Avaliado em pacientes com psoríase ungueal no *baseline*.

A proporção de pacientes que alcançou respostas ACR20 (desde a semana 1), ACR50 (desde a semana 4) e ACR70 (desde a semana 8) foi significativamente maior no grupo tratado com IXEQ4W *versus* placebo (Figura 9). Quando os pacientes tratados com ixequizumabe foram estratificados segundo o histórico de uso de anti-TNF, porcentagens similares de pacientes com

resposta inadequada a um anti-TNF (55%), com resposta inadequada a dois anti-TNFs (51%) ou intolerância aos anti-TNFs (50%) alcançaram respostas ACR20 na semana 24.

Em pacientes tratados concomitantemente com MMCDs não-biológicos, a proporção que alcançou resposta ACR20 na semana 24 foi significativamente maior com IXEQ4W (30 [50%] de 60 pacientes; $p=0,0037$) *versus* placebo (12 [23%] de 52 pacientes). No caso de pacientes sem este tratamento concomitante, as proporções de resposta ACR20 na semana 24 foram significativamente maiores para pacientes tratados com IXEQ4W (35 [57%] de 62 pacientes; $p<0,0001$) do que com placebo (11 [17%] de 66 pacientes).

Considerando os pacientes com dactilite no *baseline*, os tratados com IXEQ4W apresentaram maior resolução da condição *versus* placebo, na semana 24. Adicionalmente, a média da redução no nível de atividade da doença (DAS28-PCR na semana 24) foi significativamente maior no grupo IXEQ4W *versus* placebo (Tabela 27).

Ainda na semana 24, uma proporção maior de pacientes no grupo IXEQ4W apresentou uma diferença mínima clinicamente importante para função física, medida pelo HAQ-DI (melhora $\geq 0,35$ em relação ao *baseline*), *versus* o grupo placebo. Ainda foi observada uma melhora em relação ao *baseline* significativamente maior nos escores dos componentes físico e mental do SF-36 para os pacientes que receberam IXEQ4W na comparação com o grupo placebo (Tabela 27).

Em pacientes com psoríase em placas com $BSA \geq 3\%$, as proporções de pacientes com respostas PASI 75 (desde a semana 2), PASI 90 (desde a semana 4) e PASI 100 (desde a semana 12) foram significativamente maiores para o grupo IXEQ4W do que para o grupo placebo. Em pacientes com psoríase ungueal no *baseline*, a resolução da condição na semana 24 foi significativamente maior para os pacientes tratados com IXEQ4W do que os pacientes tratados com placebo (Tabela 27).

Com relação à segurança do tratamento, observou-se um número maior de pacientes com pelo menos um EA emergente do tratamento no grupo IXEQ4W (83 [68%] pacientes), em relação ao grupo placebo (76 [64%] pacientes). Não foram relatados óbitos, suicídios ou ideação suicida. EASs foram relatados em três (3%) de 122 pacientes que receberam IXEQ4W e quatro (3%) de 118 pacientes que receberam placebo.

Os EAs emergentes do tratamento mais comuns ($\geq 5\%$ no grupo tratado com ixequizumabe) foram reação no local da injeção, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, sinusite

e dor orofaríngea. Destaca-se que a maioria foi relatado como leves ou moderados pelo investigador.

Antes da administração do medicamento do estudo, 22 (6%) dos 363 pacientes apresentaram tuberculose latente (um teste para tuberculose positivo no *baseline* ou no histórico médico do paciente). Nenhum caso de tuberculose ativa ou reativada foi relatado após 24 semanas de tratamento.

No grupo de pacientes tratados com ixequizumabe, neutropenias de grau 1 (limite inferior normal até 1.500 células por mm³) ocorreram em 19 (8%) pacientes, e de grau 2 (<1.500–1.000 células por mm³) em três (1%) pacientes. Não foram reportados eventos de neutropenia de grau 3 ou mais. Nenhum paciente apresentou infecções dentro de 14 dias após a neutropenia de grau 2. No grupo placebo não foram relatados casos de neutropenia durante o período de tratamento duplo-cego.

Proporções significativamente maiores de pacientes no grupo IXEQ4W (oito [7%] pacientes; $p=0,0358$) apresentaram reações alérgicas ou eventos de hipersensibilidade quando comparado aos pacientes tratados com placebo (um [1%] paciente). Todos os eventos foram caracterizados como leves ou moderados, sendo que as manifestações mais comuns foram angioedema, eczema, *rash* cutâneo ou urticária (dois pacientes para cada manifestação). Destaca-se que nenhum caso de anafilaxia foi relatado. No grupo IXEQ4W, um paciente descontinuou o tratamento devido a alergia ou hipersensibilidade emergentes ao tratamento.

Um total de 14 (11%) de 122 pacientes tratados com IXEQ4W relataram reações no local da injeção. A maioria destas reações apresentam gravidade leve, ocasionando na descontinuação do tratamento apenas em um paciente do grupo IXEQ4W. Nenhum evento cérebro-cardiovascular foi relatado. Dois casos de malignidade foram relatados para o grupo de tratamento IXEQ4W: um paciente com câncer de próstata e um paciente com carcinoma basocelular. Nos grupos de tratamento com ixequizumabe (ambas dosagens), 12 (5%) dos 245 pacientes desenvolveram anticorpos anti-medicamento emergentes ao tratamento. A maioria das titulações foram baixas (dez [83%] de 12 pacientes) e nenhum anticorpo neutralizante foi detectado.

Concluiu-se que o tratamento com ixequizumabe apresentou resultados significativos, quando comparado ao tratamento com placebo, na melhora dos sinais e sintomas da AP ativa em pacientes com respostas inadequadas ou intolerantes aos agentes anti-TNF. Ixequizumabe ainda

apresentou resultados satisfatórios em desfechos físicos e mentais reportados pelos pacientes, melhora das lesões de pele e resolução da dactilite. Ainda, o perfil de segurança foi consistente com outros estudos de ixequizumabe tanto em AP quanto em psoríase moderada a grave.

Kavanaugh, 2018 (66)

Kavanaugh, *et al.*, 2018 (66), apresentaram os desfechos reportados pelos pacientes em indivíduos com AP e resposta prévia inadequada a agentes anti-TNF tratados com ixequizumabe em 52 semanas no estudo SPIRIT-P2 (65).

Os domínios dos desfechos reportados pelos pacientes que foram o foco deste estudo incluíram a avaliação da atividade da doença, qualidade de vida e produtividade. A atividade da doença relacionada à artrite foi avaliada por meio de uma EVA (100-mm) de dor articular e de avaliação global pelo paciente (PtGA), enquanto a atividade da doença axial foi avaliada segundo o *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI). Já a atividade da doença de pele foi avaliada segundo uma escala numérica de 0-10 para prurido (NRS de prurido). A QVRS foi avaliada segundo o SF-36, EQ-5D 5L e DLQI, e produtividade no trabalho segundo o WPAI-SHP.

Conforme descrito na Tabela 28, os pacientes tratados com ixequizumabe apresentaram redução da atividade da doença, segundo todas as medidas empregadas no estudo. Dentre os pacientes com BSA $\geq 3\%$, aqueles tratados com ixequizumabe apresentaram melhora significativa a partir da semana dois até semana 24 no escore DLQI. De fato, uma maior proporção de pacientes tratados com a intervenção reportou ausência de impacto dos sintomas de pele na qualidade de vida a partir da semana 24. De forma similar aos dados do DLQI, o grupo tratado com ixequizumabe apresentou melhora significativa no prurido até a semana 24, além de uma maior proporção de pacientes reportando ausência de prurido na semana 24 em comparação com o placebo. A Figura 10 resume estes achados.

Tabela 28. Desfechos de eficácia até semana 52*. Kavanaugh, 2018. (66)

	Ixequizumabe a cada quatro semanas (n=122)		
	Semana 12	Semana 24	Semana 52
Componente físico do SF-36^z	5,8 (0,8)	6,2 (0,9)	7,6 (0,8)
Componente mental do SF-36^z	4,0 (1,0)	3,6 (1,0)	4,5 (1,0)

Domínios do SF-36			
Capacidade funcional	13,8 (2,1)	17,1 (2,3)	18,8 (2,3)
Aspectos físicos	15,1 (2,2)	12,6 (2,3)	18,7 (2,1)
Dor	14,7 (2,1)	17,1 (2,2)	19,6 (2,1)
Estado geral da saúde	7,3 (1,4)	7,0 (1,4)	8,4 (1,6)
Vitalidade	11,2 (1,6)	12,0 (2,0)	14,7 (2,0)
Aspectos sociais	12,3 (2,2)	10,7 (2,4)	15,2 (2,4)
Aspectos emocionais	9,6 (2,2)	10,6 (2,1)	10,8 (2,4)
Saúde mental	7,6 (1,7)	6,7 (1,7)	9,3 (1,6)
EQ-5D 5L EVA	11,3 (2,4)	12,3 (2,4)	12,8 (2,2)
Dor nas articulações EVA[†]	-26,5 (2,6)	-29,0 (2,6)	-31,6 (2,5)
PtGA EVA[†]	-30,4 (2,8)	-32,1 (2,7)	-36,7 (2,6)
BASDAI[§]	-2,2 (0,2)	-2,4 (0,2)	-2,8 (0,2)
BASDAI- dor no pescoço, nas costas ou no quadril^{**}	-1,9 (0,3)	-2,3 (0,3)	-2,7 (0,3)
WPAI-SHP			
% absenteísmo	1,1 (3,3)	2,1 (3,3)	-6,9 (3,1)
% presenteísmo	-23,3 (3,1)	-19,0 (4,1)	-27,3 (3,8)
% impacto na produtividade no trabalho total	-20,5 (3,8)	-18,7 (4,2)	-26,5 (4,1)
% impacto na produtividade nas atividades	-20,9 (2,4)	-21,5 (2,8)	-25,7 (2,6)
Escala de numérica para prurido[§]	-3,2 (0,4)	-2,9 (0,4)	-3,5 (0,4)
Escala de numérica para prurido=0, %[§]	30,2	26,8	32,8

PtGA: Patient Global Assessment; EVA: escala visual analógica; WPAI-SHP: Work Productivity and Activity Impairment–Specific Health Problem; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey, EQ-5D 5L: European Quality of Life–5 Dimensions 5 Level; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *Foi reportada a variação da média a partir do *baseline* (erro padrão), exceto quando indicado o contrário. †Dados das análises das semanas 12 e 24 reportados previamente por Nash *et al.*, 2017 (65). ‡Dados da semana 24 reportados previamente por Nash *et al.*, 2017 (65). § Avaliado em pacientes com BASDAI no *baseline* >4 (N=100). ** Avaliado em pacientes com Componente 2 do BASDAI (dor no pescoço, nas costas ou no quadril) com escore >4 no *baseline* (N=68). § Avaliado em pacientes com lesões envolvendo 3% ou mais da superfície corporal (N=68).

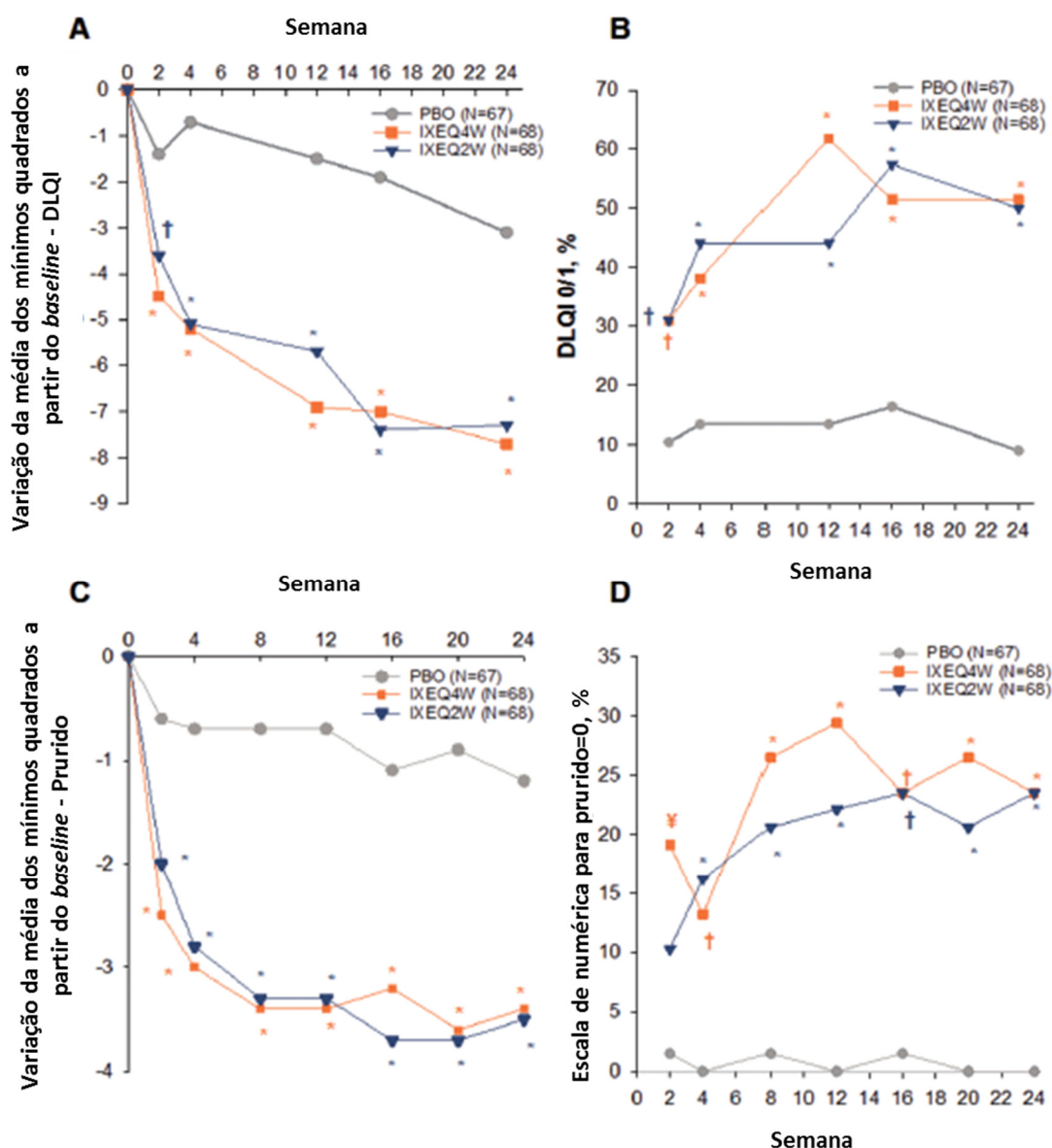
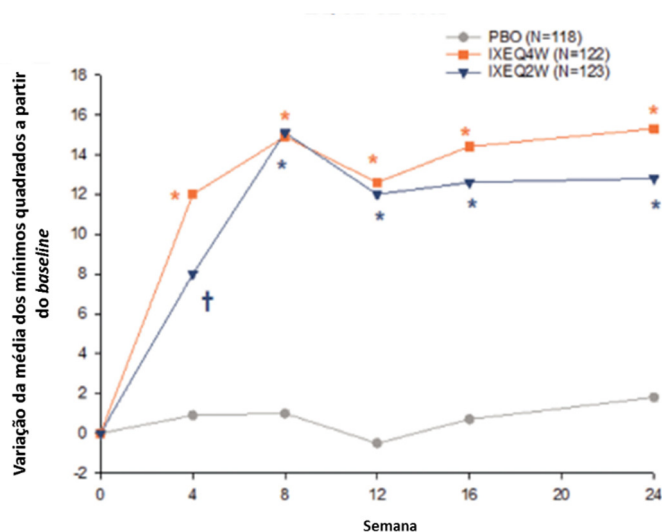


Figura 10. DLQI e prurido. Kavanaugh, 2018. (66)

PBO: placebo; IXEQ4W: ixequizumabe a cada quatro semanas; IXEQ2W: ixequizumabe a cada duas semanas; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*. * $p \leq 0,001$ ixequizumabe *versus* placebo; † $p \leq 0,005$ ixequizumabe *versus* placebo; ‡ $p \leq 0,05$ ixequizumabe *versus* placebo.

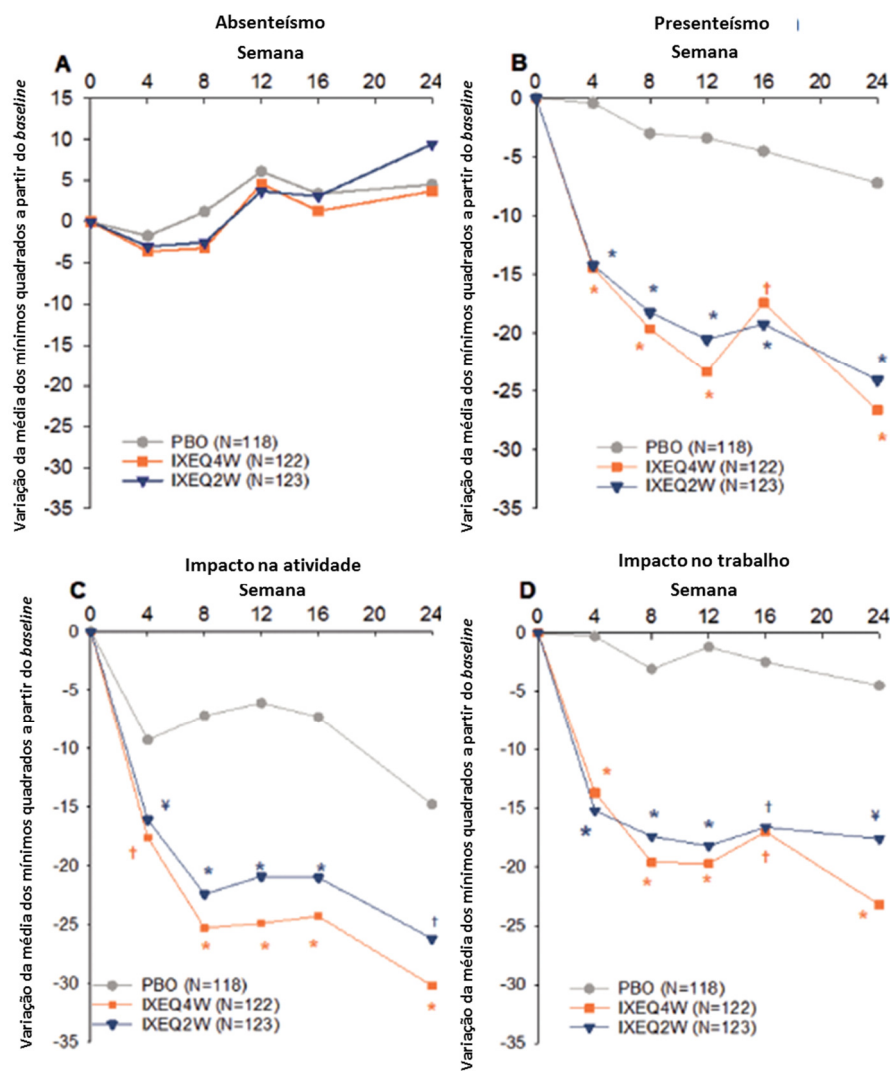
Os pacientes tratados com ixequizumabe apresentaram melhoras tanto nos componentes físico e mental do SF-36 quanto nos domínios deste escore na semana 52. De forma similar, os resultados da escala visual analógica do EQ-5D 5L também mostraram resultados significativamente melhores que o placebo até as semana 24 e 52 (Tabela 28 e Figura 11).



PBO: placebo; IXEQ4W: ixequizumabe a cada quatro semanas; IXEQ2W: ixequizumabe a cada duas semanas; EQ-5D 5L: *European Quality of Life-5 Dimensions 5 Level* * $p \leq 0,001$ ixequizumabe versus placebo; † $p \leq 0,005$ ixequizumabe versus placebo.

Figura 11. EQ-5D 5L escala visual analógica. Kavanaugh, 2018. (66)

Os resultados de produtividade no trabalho também foram significativamente melhores para os pacientes tratados com ixequizumabe em três dos quatro domínios do WPAI-SHP – presenteísmo, comprometimento nas atividades e comprometimento no trabalho- até a semana 24 (Figura 12). Esta melhora persistiu até a semana 52 (Tabela 28).



PBO: placebo; IXEQ4W: ixequizumabe a cada quatro semanas; IXEQ2W: ixequizumabe a cada duas semanas. * $p \leq 0,001$ ixequizumabe *versus* placebo; † $p \leq 0,005$ ixequizumabe *versus* placebo, ‡ $p \leq 0,05$ ixequizumabe *versus* placebo.

Figura 12. Produtividade no trabalho. Kavanaugh, 2018. (66)

Os autores concluíram que o uso de ixequizumabe levou a melhores resultados em até 52 semanas nos desfechos reportados pelos pacientes relacionados a atividade da doença, QVRS específica para a pele e genérica e impacto na produtividade no trabalho, em pacientes com AP ativa e com tratamento prévio com anti-TNF.

Genovese, 2018 (67)

Genovese, *et al.*, 2018 (67), reportaram os achados de segurança (entre as semanas 24 e 156) e de eficácia (entre as semanas 24 e 52) do tratamento com ixequizumabe durante o período de extensão do SPIRIT-P2 (65).

Dos 363 pacientes randomizados, 310 (85%) completaram o período de tratamento duplo-cego e iniciaram o período de extensão. Assim, 46 pacientes tratados previamente com placebo passaram ao tratamento com ixequizumabe a cada quatro semanas, e 111 se mantiveram em tratamento com ixequizumabe a cada quatro semanas na extensão.

Dos pacientes que se mantiveram em tratamento com IXEQ4W na extensão, a proporção que alcançou resposta em ACR20, ACR50 e ACR70 se manteve na semana 52.

Na semana 52, os pacientes tratados exclusivamente com ixequizumabe apresentaram melhora na atividade da doença (DAS28-PCR: -2.6 [DP: 1,1]); adicionalmente, 34% dos pacientes deste grupo alcançaram atividade mínima da doença. Atividade da doença baixa e remissão da doença, segundo DAPSA, foram alcançadas por 53% e 19% dos pacientes deste grupo, respectivamente.

Também foram observadas melhoras a partir da *baseline* na função física segundo HAQ-DI e nos componentes físicos e mentais do SF-36 em 52 semanas. Dos pacientes tratados com IXEQ4W, 75% e 47% apresentaram resolução de dactilite ou entesite na semana 52.

Dentre os pacientes com psoríase em placa com $\geq 3\%$ de BSA no *baseline*, 60% atingiram PASI 75, 50% atingiram PASI 90 e 40% atingiram PASI 100 em 52 semanas.

A Tabela 29 resume os desfechos de eficácia.

Tabela 29. Desfechos de eficácia até semana 52. Genovese, 2018. (67)

Proporção de pacientes que apresentaram resposta – n/N (%)	Ixequizumabe a cada quatro semanas (n=122)	
	NRI	MI
ACR20	75/122 (61,5)	100/122 (83,6)
ACR50	51/122 (41,8)	64/122 (53,4)

	Ixequizumabe a cada quatro semanas (n=122)	
ACR70	32/122 (26,2)	38/122 (31,6)
HAQ-DI MCID ^a	48/104 (46,2)	63/104 (60,9)
Atividade mínima da doença	42/122 (34,4)	46/122 (37,6)
Baixa atividade da doença ^b	65/122 (53,3)	78/122 (64,0)
Remissão ^c	23/122 (18,9)	25/122 (20,3)
LDI-B=0 ^d	21/28 (75,0)	22/28 (81,4)
LEI=0 ^e	32/68 (47,1)	44/68 (64,5)
PASI 75 ^f	41/68 (60,3)	55/68 (81,3)
PASI 90 ^f	34/68 (50,0)	45/68 (65,8)
PASI 100 ^f	27/68 (39,7)	35/68 (52,1)
sPGA (0) ^g	26/60 (43,3)	33/60 (54,7)
NAPSI (0) ^h	41/89 (46,1)	41/68 (60,3)
Variação média a partir do <i>baseline</i>	mBOCF (DP)	MI (EP)
DAS28-PCR	-2,6 (1,3)	-2,5 (0,1)
DAPSA ⁱ	-30,9 (27,6)	-36,6 (2,0)
HAQ-DI	-0,4 (0,5)	-0,5 (<0,1)
SF-36 PCS	7,4 (8,9)	7,6 (0,8)
SF-36 MCS	4,1 (11,1)	4,5 (1,0)
LDI-B ^d	-29,1 (34,5)	-24,4 (4,0)
LEI ^e	-1,8 (1,9)	-2,0 (0,2)
NAPSI ^h	-15,2 (19,7)	-15,7 (2,1)

NRI: imputação de dados de pacientes não-respondedores para taxas de resposta; MI: imputação múltipla; MBOF: modelo de observação a partir da linha de base; ACR: *American College of Rheumatology*; HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*; MCID: mínima diferença clinicamente importante; LDI-B: *Leeds Dactylitis Index-Basic*; LEI: *Leeds Enthesitis Index*; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; sPGA: *static Physician Global Assessment of psoriasis*; NAPSI: *Nail Psoriasis Severity Index*; DAS28-PCR: 28-joint Disease Activity Score utilizando proteína C reativa; PCS: componente físico do SF-36; MCS: componente mental do SF-36; SF-36: *Short Form (36 Items) Health Survey*; DAPSA: *Disease Activity in Psoriatic Arthritis*. ^a Valor de HAQ-DI no *baseline* ≥0,35. ^b DAPSA ≤14. ^c DAPSA ≤4. ^d

LDI>0 no *baseline*. ^e LEI>0 no *baseline*. ^f BSA $\geq$ 3% no *baseline*. ^g sPGA $\geq$ 3 no *baseline*. ^h Avaliado em pacientes com psoríase ungueal no *baseline*. ⁱ Escore médio do DAPSA no *baseline* foi de 49,6.

O período de exposição mediana durante o estudo de extensão foi de 269,0 (DP: 141,4) dias, com uma exposição de 228,3 pacientes-ano. No total, 66% dos pacientes tiveram pelo menos um EA emergente ao tratamento, o que indicou uma taxa de incidência de 90,2. Destaca-se que a ocorrência de EA foi similar entre os grupos do estudo. Ao todo, 12 pacientes descontinuaram o tratamento por EA. Os EASs foram reportados por 4% (taxa de incidência de 6,0) dos pacientes tratados previamente com placebo que passaram ao tratamento com IXEQ4W, e por 5% (taxa de incidência de 6,8) dos pacientes que se mantiveram em tratamento com IXEQ4W.

Os EA emergentes ao tratamento mais frequentes (frequência $\geq$ 2% durante a extensão) foram: infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, reação no local de injeção, sinusite, infecção do trato urinário, bronquite, tonsilite e faringite; sendo a maioria classificada como leve ou moderada.

No total, 45% dos pacientes apresentaram pelo menos uma infecção emergente ao tratamento, com taxa de incidência de 61,3. As infecções foram reportadas em frequências similares entre os grupos estudados. Nenhum paciente descontinuou o tratamento por EA relacionado à infecção.

Os autores concluíram que o perfil de segurança do ixequizumabe foi consistente com estudos prévios envolvendo pacientes com AP e psoríase moderada a grave. Além disso, a eficácia do ixequizumabe se manteve em 52 semanas.

Análises integradas

Mease, 2019 (68)

Mease *et al.*, 2019 (68), desenvolveram uma análise integrada de estudos de fase III com o objetivo de avaliar a segurança de ixequizumabe em pacientes adultos com AP. Para isto, dados de segurança foram derivados dos estudos SPIRIT-P1 e SPIRIT-P2, cujos métodos foram previamente descritos neste relatório, além do estudo SPIRIT-P3. SPIRIT-P3 é, também, um estudo de fase III comparado por placebo, em indivíduos com doença ativa. Foram incluídos na

análise 454 pacientes tratados com ixequizumabe na fase controlada por placebo e 1.118 pacientes na fase em que todos os indivíduos foram tratados com a intervenção de interesse.

A Tabela 30 apresenta os dados de segurança observados na fase comparada com placebo. Uma maior frequência global de EAs relacionados ao tratamento é observada em qualquer grupo tratado quando comparado ao placebo, no entanto, considerando eventos graves, apenas a utilização do medicamento a cada duas semanas apresenta diferença estatisticamente significativa. Analisando diferentes eventos, apenas aqueles relacionados à injeção apresentam frequência superior quando comparado ao placebo (reação e eritema no local da injeção). Da mesma maneira, considerando eventos de interesse especial, o grupo tratado com ixequizumabe apresenta frequência superior de maneira significativa apenas de eventos relacionados à injeção, como reação no local da injeção e hipersensibilidade. Além disso, uma frequência superior de eventos cerebrocardiovasculares confirmados foi observada no grupo placebo. Não foram observados óbitos no período.

Tabela 30. Frequência de eventos adversos nos pacientes incluídos na fase controlada por placebo (dados dos estudos *SPIRIT-P1* e *SPIRIT-P2*), de acordo com o tratamento. Mease, 2019. (68)

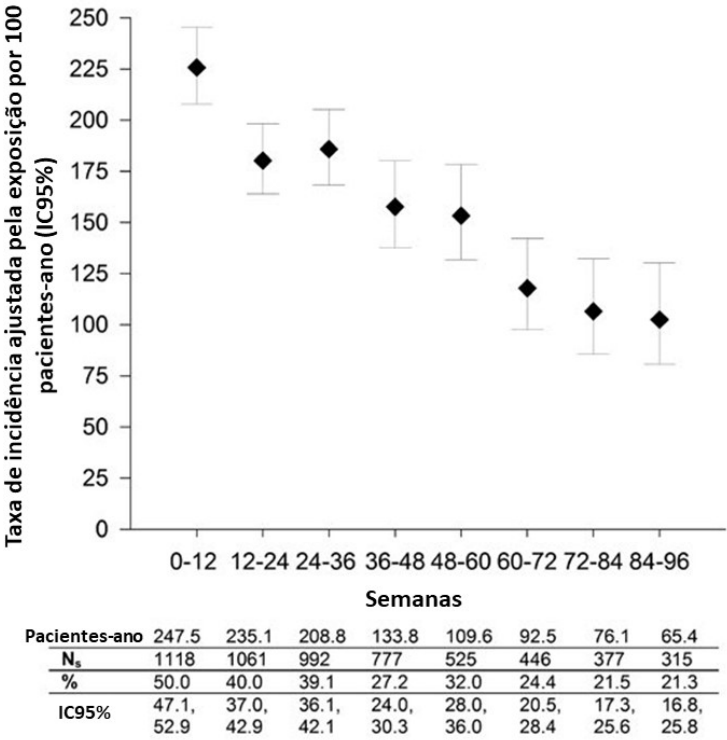
	Placebo (n=224)	Ixequizumabe a cada quatro semanas (n=229)	Ixequizumabe a cada duas semanas (n=225)	Ixequizumabe total (n=454)
Pacientes com ≥ 1 EA	127 (56,7)	153 (66,8) [†]	156 (69,3) [†]	309 (68,1) [†]
Leve^a	60 (26,8)	91 (39,7)	81 (36,0)	172 (37,9)
Moderado^a	63 (28,1)	54 (23,6)	61 (27,1)	115 (25,3)
Grave	4 (1,8)	8 (3,5)	14 (6,2) [†]	22 (4,8)
Descontinuações por EA	8 (3,6)	7 (3,1)	12 (5,3)	19 (4,2)
Pacientes com ≥ 1 EA sério	6 (2,7)	9 (3,9)	11 (4,9)	20 (4,4)
Óbitos	0	0	0	0
Pacientes com ≥ 1 EA relacionado ao tratamento mais frequente^b				
Reação no local da injeção	1 (0,4)	22 (9,6) [†]	32 (14,2) [†]	54 (11,9) [†]

	Placebo (n=224)	Ixequizumabe a cada quatro semanas (n=229)	Ixequizumabe a cada duas semanas (n=225)	Ixequizumabe total (n=454)
Infecção de vias aéreas superiores	16 (7,1)	16 (7,0)	15 (6,7)	31 (6,8)
Eritema no local da injeção	0	9 (3,9) [†]	17 (7,6) [†]	26 (5,7) [†]
Nasofaringite	9 (4,0)	15 (6,6)	7 (3,1)	22 (4,8)
Diarreia	6 (2,7)	7 (3,1)	10 (4,4)	17 (3,7)
Cefaleia	4 (1,8)	10 (4,4)	6 (2,7)	16 (3,5)
Sinusite	5 (2,25)	9 (3,9)	6 (2,7)	16 (3,5)
Pacientes com ≥1 EA de interesse especial				
Hepático	10 (4,5)	7 (3,1)	11 (4,9)	18 (4,0)
Infecções	62 (27,7)	77 (33,6)	72 (32,0)	149 (32,8)
Reações no local da injeção^c	10 (4,5)	40 (17,5) [†]	57 (25,3) [*]	97 (21,4) [†]
Hipersensibilidade/reação alérgica	4 (1,8)	10 (4,4)	14 (6,2) [†]	24 (5,3) [†]
Evento cerebrocardiovascular confirmado	2 (0,9)	0	0	0 [†]
EA cardiovascular maior confirmado	0	0	0	0
Malignidade	0	2 (0,9)	0	2 (0,4)
Depressão	3 (1,3)	4 (1,7)	4 (1,8)	8 (1,8)
Doença inflamatória intestinal	0	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Doença de Crohn^d	0	0	0	0
Colite ulcerativa	0	0	0	0

EA: Evento adverso. [†]P≤0,05 *versus* placebo, pelo teste *Cochran-Mantel-Haenszel*. ^{*}P≤0,05, ixequizumabe *versus* placebo e ixequizumabe a cada duas semanas *versus* ixequizumabe a cada quatro semanas, pelo teste *Cochran-Mantel-Haenszel*. ^aNão foram realizadas comparações entre os grupos de tratamento e placebo. ^b Eventos adversos estão listados de acordo com termos apresentados no *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

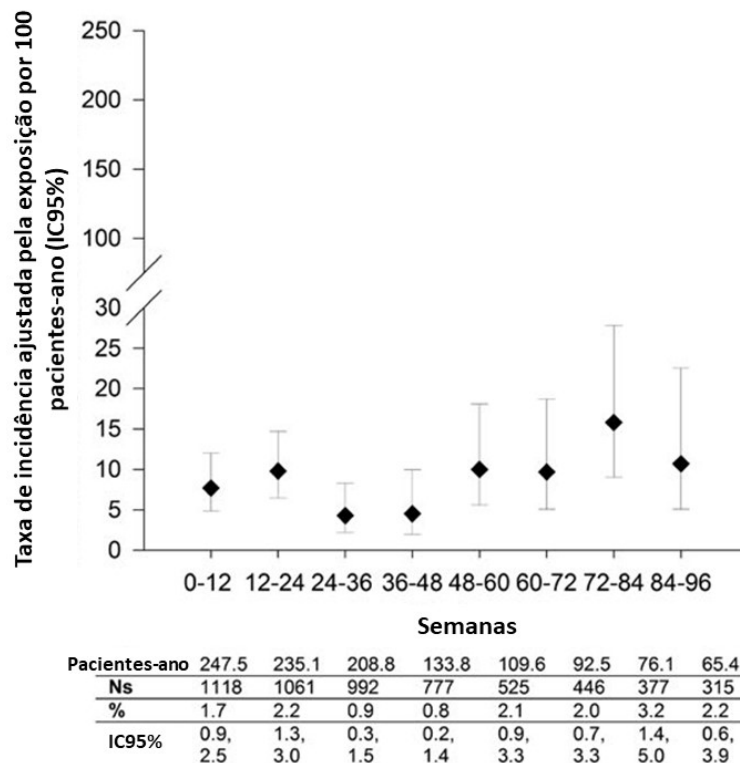
(MedDRA). Demonstrados aqueles com frequência $\geq 3\%$ no grupo ixequizumabe combinado (total). ^c Combinação de termos relacionados a reações gerais no local da injeção. ^d Combinação de doença inflamatória intestinal (termos específicos) e eventos que podem ocorrer com doença inflamatória intestinal (termos amplos).

A Figura 13 e a Figura 14 demonstram a taxa de incidência de eventos relacionados ao tratamento e de EAS em intervalos de 12 semanas para todo o conjunto de dados de indivíduos tratados com ixequizumabe (SPIRIT-P1, SPIRIT-P2 e SPIRIT-P3), respectivamente. É possível observar uma redução na ocorrência de eventos em geral de acordo com o tempo de exposição ao medicamento (Figura 13). Para EAS, é possível observar uma variação nas taxas de incidência ao longo do tempo, porém não há diferença clinicamente significativa na ocorrência deste tipo de evento (Figura 14).



IC95%: Intervalo de Confiança 95%; Ns: Número de pacientes analisados em cada intervalo de tempo.

Figura 13. Taxa de incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento ajustada pela exposição em intervalos de 12 semanas (da semana 0 a 96) de todo o conjunto de dados de indivíduos tratados com ixequizumabe (SPIRIT-P1, SPIRIT-P2 e SPIRIT-P3). Mease, 2019. (68)



IC95%: Intervalo de Confiança 95%; Ns: Número de pacientes analisados em cada intervalo de tempo.

Figura 14. Taxa de incidência de eventos adversos sérios ajustada pela exposição em intervalos de 12 semanas (da semana 0 a 96) de todo o conjunto de dados de indivíduos tratados com ixequizumabe (SPIRIT-P1, SPIRIT-P2 e SPIRIT-P3). Mease, 2019. (68)

O estudo conclui que pacientes com AP tratados com ixequizumabe possuem maior frequência de EAs em geral, especialmente quanto a reações no local da injeção e hipersensibilidade, quando comparado ao placebo. No entanto, estes achados são consistentes com o perfil de segurança do medicamento em pacientes com psoríase em placas e com o mecanismo de antagonistas da IL-17A.

Gladman, 2019 (69)

Gladman *et al.*, 2019 (69), desenvolveram uma análise integrada de estudos de fase III com o objetivo de descrever o impacto basal da doença e desfechos pós-basais em indivíduos com AP e presença de entesite e dactilite. Para isto, os dados foram derivados dos estudos SPIRIT-P1 e

SPIRIT-P2, cujos métodos foram previamente descritos neste relatório. A avaliação de entesite foi realizada pelo LEI e de dactilite pelo LDI-B. O impacto da resolução da entesite na semana 24 em desfechos como qualidade de vida, função física e dor foram avaliados pelos instrumentos EQ-5D EVA, HAQ-DI e EVA, respectivamente.

Esta análise integrada foi composta por 679 indivíduos, dos quais 60% (n/N=403/675) apresentavam entesite (LEI>0) e 23% (n/N=155/676) apresentavam dactilite (LDI-B>0) na avaliação basal. Nesta avaliação, os pacientes com dactilite/entesite apresentaram escore HAQ-DI similar ao da população geral (média=1,3). Quando avaliados dados do instrumento EQ-5D, aproximadamente 80% dos indivíduos apresentavam escore moderado, grave ou extremo para o domínio dor/desconforto e 45 a 51% para os domínios mobilidade e atividades usuais.

Na semana 24, 39%, 35% e 21% dos pacientes apresentaram resolução da entesite nos grupos IXEQ4W, IXEQ2W e placebo, respectivamente. Esta resolução foi associada a melhora significativa na qualidade de vida e funcionalidade do paciente, sendo observado aumento no escore EQ-5D EVA (12,3 *versus* 5,8 para indivíduos que resolveram e não resolveram o quadro de entesite, respectivamente) e diminuição no escore HAQ-DI (-0,44 *versus* -0,25 para indivíduos que resolveram e não resolveram o quadro de entesite, respectivamente).

Quando observada a resolução de dactilite, 78%, 65% e 24% dos pacientes apresentaram resolução da dactilite na semana 24 nos grupos IXEQ4W, IXEQ2W e placebo, respectivamente. Da mesma maneira, a resolução da dactilite apresentou impactos significativos para os desfechos de qualidade de vida e funcionalidade. Para o escore EQ-5D EVA, uma média de aumento na medida de 10,8 foi observada entre os indivíduos com resolução da condição e de 9,8 entre aqueles que não apresentaram a resolução. Já para o escore HAQ-DI, uma redução em relação à avaliação basal de 0,41 pontos foi observada para aqueles com resolução, enquanto para aqueles que ainda apresentavam dactilite na semana 24 esta redução foi de 0,31.

O autor conclui que o tratamento com ixequizumabe promove melhora significativa da condição em indivíduos com AP que apresentam entesite e dactilite na avaliação basal e que a resolução destas condições é associada a um aumento da qualidade de vida e funcionalidade, além de alívio da dor, independente do tratamento utilizado.

SPIRIT-H2H, 2019 (70)

Dados de 24 semanas do estudo de comparação direta para avaliação de eficácia e segurança de ixequizumabe e adalimumabe em pacientes com AP *naïve* para o tratamento com MMCD biológico e que apresentaram resposta inadequada ao tratamento com MMCD sintético.

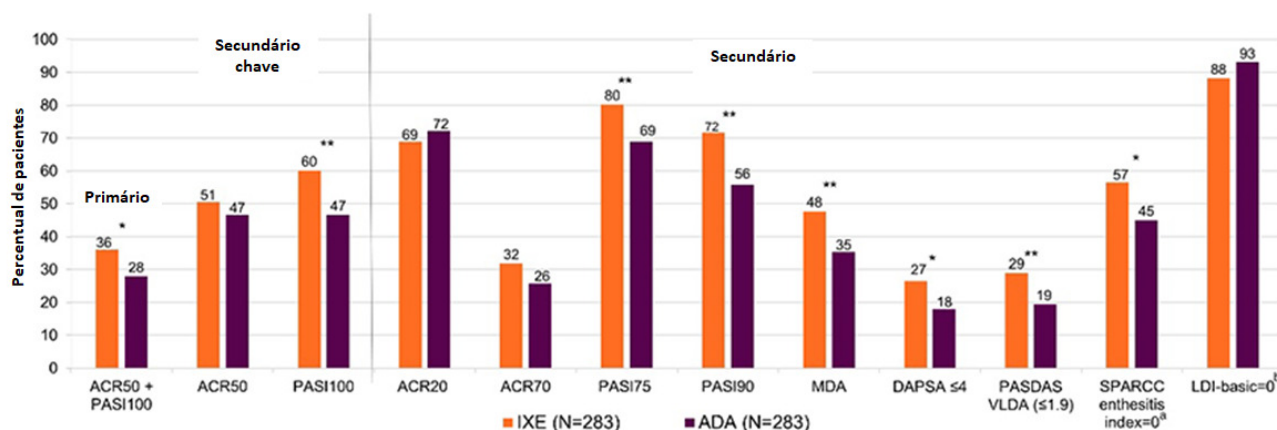
Foram incluídos 556 pacientes com AP e psoríase em placas ($BSA \geq 3\%$). Os pacientes foram randomizados (1:1) para ixequizumabe ($n=283$) ou adalimumabe ($n=283$) por 52 semanas (dose de bula de ambas as medicações de acordo com a presença/ausência de psoríase moderada a grave). O objetivo primário foi avaliar a superioridade de ixequizumabe *versus* adalimumabe por meio da avaliação de pacientes que alcançaram simultaneamente as respostas ACR50 e PASI100 na semana 24. Objetivos secundários incluíram avaliação de ixequizumabe *versus* adalimumabe na semana 24 para não inferioridade para ACR50 (margem de não inferioridade -12%) e superioridade para PASI100. Desfechos adicionais de AP, pele, desfecho composto *treat to target* (MDA, DAPSA ≤ 4), PASDAS VLDA (*Psoriatic Arthritis Disease Activity Score very low disease activity*) e desfechos reportados pelos pacientes, e segurança também foram avaliados.

Nove pacientes apresentaram PASI=0 e $BSA \geq 3\%$ (inconsistência médica) no *baseline*, esses pacientes foram considerados como respondedores para PASI100 se PASI=0 e $BSA=0$ na semana 24.

Conforme indicado na Figura 15, todos os desfechos primários e os desfechos secundários foram alcançados na semana 24. A proporção de pacientes que alcançaram tanto a resposta ACR50 e PASI100 foi significativamente maior para ixequizumabe quando comparado ao adalimumabe (36% versus 28%, $p < 0,05$). Adicionalmente, ixequizumabe foi não inferior ao adalimumabe para resposta ACR50 e superior para resposta PASI100 (Figura 15).

Melhoras em relação ao *baseline* foram alcançadas para ambos os tratamentos, com resultados significativamente melhores para ixequizumabe em relação ao adalimumabe para pele e desfecho composto *treat to target*, resolução da entesite (Figura 15) e qualidade de vida relacionada à pele (Tabela 31).

Nenhum desfecho adicional de segurança foi observado.



Pacientes foram estratificados pelo uso de MMCD sintético convencional e presença de psoríase moderada a grave. a: 189 pacientes do grupo ixequizumabe e 171 do grupo adalimumabe apresentavam escore para o índice de entesite SPARCC > 0 no *baseline*; esses pacientes foram avaliados na semana 24. b: 42 pacientes tratados com ixequizumabe e 58 tratados com adalimumabe apresentavam escore LDI > 0 no *baseline*; esses pacientes foram avaliados na semana 24; ADA: adalimumabe 80 mg na semana 0, seguido de 40 mg a cada 2 semanas a partir da semana 1 para pacientes com psoríase moderada a grave; ou 40 mg na semana 0, seguido de 40 mg a cada 2 semanas para pacientes sem psoríase moderada a grave. IXE: ixequizumabe 160 mg na semana 0, seguido de 80 mg a cada 2 semanas até a semana 12 e a cada 4 semanas após para pacientes com psoríase moderada a grave; ou 160 mg na semana 0, seguido de 80 mg a cada 4 semanas para pacientes sem psoríase moderada a grave; ACR: American College of Rheumatology; PASI: Psoriasis Area Severity Index score; MDA: minimal disease activity-PsA; DAPSA: Disease Activity for Psoriatic Arthritis; PASDAS VLDA: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score very low disease activity; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; LDI: Leeds Dactylitis Instrument; *p<0,05; **p<0,01 ixequizumabe versus adalimumabe.

Figura 15. Proportão de pacientes que alcançaram desfechos primários e secundários na semana 24. Mease, 2019. (70)

Tabela 31. Desfechos reportados pelos pacientes. Mease, 2019. (70)

	Ixeizumabe (n=283)		Adalimumabe (n=283)	
	<i>Baseline</i>	Variação média dos mínimos quadrados na semana 24	<i>Baseline</i>	Variação média dos mínimos quadrados na semana 24
HAQ-DI	1,20	-0,63	1,27	-0,56
SF-36 PCS	36,80	9,96	36,12	8,82
SF-36 MCS	45,40	4,47	44,85	3,93
DLQI	9,77	-7,81*	9,82	-6,48
<i>Fatigue Severity Numeric Rating Scale</i>	5,87	-2,66	6,46	-2,53

DLQI: dermatology life quality index; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index. *p<0,001 versus adalimumabe.

O estudo conclui que em pacientes *naïve* para MMCD biológico com AP ativa e psoríase, ixequizumabe foi superior ao adalimumabe em relação a eficácia com base no alcance simultâneo de ACR50 e resposta PASI100 na semana 24. Adicionalmente, melhores resultados foram observados na comparação entre ixequizumabe *versus* adalimumabe para domínios individuais de AP e desfecho composto *treat to target*.

Chandran, 2018 (71)

Chandran *et al.*, 2018 (71), conduziram um estudo com o objetivo de determinar a eficácia e segurança do tratamento com ixequizumabe em até três anos, em pacientes com AP ativa *naïve* para agentes biológicos, participantes do estudo SPIRIT-P1 (58).

No estudo SPIRIT-P1, 381 pacientes ingressaram no período de extensão (semanas 24 a 156). Os pacientes que não conseguiram demonstrar uma melhoria de 20% nas contagens de articulações dolorosas e edemaciadas na semana 32, ou em qualquer visita subsequente, foram descontinuados do estudo (critérios de descontinuação obrigatória). Dados *ad-hoc* de eficácia são apresentados para a população ITT de pacientes inicialmente randomizados para o tratamento com ixequizumabe na semana 0. As avaliações de segurança são apresentadas para todos os pacientes que ingressaram no estudo de extensão, sendo o *baseline* considerado como a primeira dose de ixequizumabe durante o estudo de extensão.

Dentre os 210 pacientes inicialmente randomizados para ixequizumabe na semana 0 (ITT), 125 (60%) pacientes completaram as 156 semanas de tratamento. Um total de 27 pacientes descontinuou devido aos EAs e 26 pacientes preencheram os critérios de descontinuação obrigatória. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 32. Melhorias nas respostas do ACR e PASI, na resolução de entesite e dactilite e no escore HAQ-DI persistiram até a semana 156.

Tabela 32. Visão geral da eficácia na semana 156 (população ITT). Adaptado de Chandran 2018. (71)

IXEQ4W (n=107)	
Taxas de resposta (n/Nx [%]): nNRI	
ACR20	74/107 (69%)

	IXEQ4W (n=107)
ACR50	55/107 (51%)
ACR70	35/107 (33%)
PASI 75 ^a	46/73 (63%)
PASI 90 ^a	37/73 (51%)
PASI 100 ^a	32/73 (44%)
LEI=0 ^b	32/68 (47%)
LDI-B=0 ^c	23/37 (62%)

Variação média em relação ao *baseline* (DP): mBOCF

HAQ-DI	-0,4 (0,6)
LEI ^b	-1,7 (1,8)
LDI-B ^c	-51,2 (91,0)

LEI: *Leeds Enthesitis Index*; LDI-B: *Leeds Dactylitis Index-Basic*; Nx: pacientes sem dados ausentes; n=respondedores, ITT: intenção de tratar; HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*. Com nNRI, dados ausentes foram tratados como sem resposta para os pacientes que descontinuaram por falta de eficácia ou EAs. Todos os demais dados faltantes foram imputados com MI. Com a análise MI, 32 pacientes apresentaram resposta ACR20. ^aPacientes com lesões psoriásicas com BSA≥3% no *baseline*. ^bPacientes com LEI>0 no *baseline*. ^cPacientes com LDI-B>0 no *baseline*.

Os dados de segurança estão resumidos na Tabela 33. A maioria dos EAs emergentes ao tratamento foram de gravidade leve a moderada. EAs sérios ocorreram em 47 pacientes.

Tabela 33. Medidas do desfecho de segurança (semanas 24 a 156). Adaptado de Chandran 2018. (71)

	Total IXEQ4W (n=191)
EAs emergentes ao tratamento	146 (76%)
EAs sérios	28 (15%)
Infecções sérias	5 (3%)
Descontinuação por EAs	16 (8%)

	Total IXEQ4W (n=191)
Óbito	1* (<1%)
Infecções	92 (48%)
Reações no local da injeção	21 (11%)
Hipersensibilidade	8 (4%)

n: pacientes com pelo menos um EA. Os dados estão apresentados como n (%). Para as análises de segurança, *baseline* foi definido como o tempo da primeira injeção do medicamento do estudo, durante o período do estudo de extensão (semanas 24 a 156). *O paciente experimentou um acidente cerebrocardiovascular.

Os autores concluíram que, em pacientes tratados com ixequizumabe, as melhoras nos sinais e sintomas de AP persistiram por até três anos. Não foram observados sinais de segurança inesperados e o perfil de segurança foi consistente com estudos anteriores com ixequizumabe.

Kirkham, 2019 (72)

Dados do estudo SPIRIT-P2 para avaliação de eficácia de ixequizumabe em pacientes com resposta inadequada a um ou dois agentes anti-TNF.

De acordo com os resultados, na semana 24, independente da resposta inadequada a um ou dois anti-TNFs, um número significativamente maior de pacientes que receberam IXEQ4W ou IXEQ2W do que o placebo alcançaram resposta ACR50, melhora no HAQ-DI $\geq 0,35$, MDA, DAS28-PCR e DAPSA ≤ 14 (Tabela 34). Todas as melhoras persistiram ao longo de 52 semanas (Tabela 34).

Tabela 34. Resultados de eficácia de acordo com o uso de agentes anti-TNF. Kirkham, 2019. (72)

Respondedor inadequado para 1 anti-TNF n/N (%)			Respondedor inadequado para 2 anti-TNF n/N (%)		
PBO	Q4W	Q2W	PBO	Q4W	Q2W

ACR50

Semana 24	2/68 (2,9%)	24/71 (33,8%)**	19/65 (29,2%)**	3/41 (7,3%)	15/41 (36,6%)*	16/46 (34,8%)*
Semana 52	-	29/71 (40,8%)	20/65 (30,8%)	-	18/41 (43,9%)	13/46 (28,3)

Melhora em HQA-DI $\geq$ 0,35^a

Semana 24	9/61 (14,8%)	28/61 (45,9%)**	19/58 (32,8%)*	7/38 (18,4%)	16/36 (44,4%)*	20,41 (48,8%)*
Semana 52	-	32/61 (52,5%)	18/58 (31,0%)	-	14/36 (38,9%)	13/41 (31,7%)

MDA

Semana 24	3/68 (4,4%)	22/71 (31,0%)**	14/65 (21,5%)*	1/41 (2,4%)	8/41 (19,5%)*	13/46 (28,3%)**
Semana 52	-	26/71 (36,6%)	17/65 (26,2%)	-	11/41 (26,8%)	7/46 (15,2%)

DAPSA $\leq$ 14

Semana 24	11/68 (16,2%)	30/71 (42,3%)**	24/65 (36,9%)*	2/41 (4,9%)	14/41 (34,1%)*	12/46 (26,1%)*
Semana 52	-	41/71 (57,7%)	26/65 (40,0%)	-	18/41 (43,9%)	14/46 (30,4%)

DAS28 –PCR Bons critérios de resposta

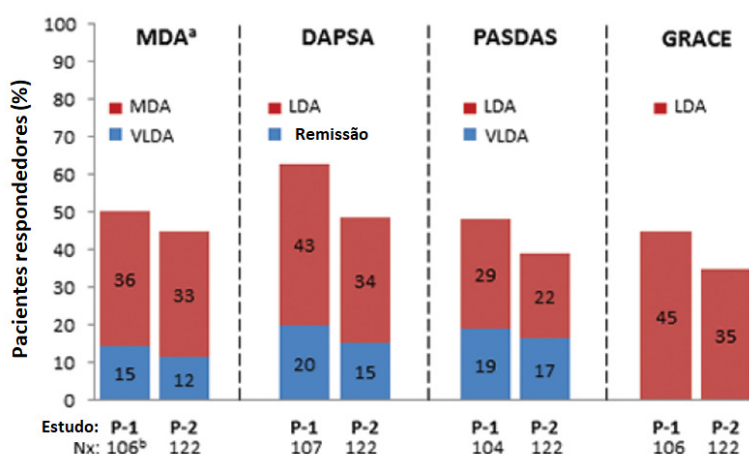
Semana 24	7/68 (10,3%)	33/71 (46,5%)**	24/65 (36,9%)**	2/41 (4,9%)	17/41 (41,5%)**	16/46 (34,8%)**
Semana 52	-	38/71 (53,5%)	27/65 (41,5%)	-	19/41 (46,3%)	15/46 (32,6%)

*P<0,05 *versus* placebo, **P<0,001 *versus* placebo, teste de Fisher. Valores ausentes imputados usando a imputação de não-respondedores. a: Pacientes com $\geq$ 0,35 HAQ-DI no *baseline*. B: Bons critérios de resposta definidos como melhora > 1,2 e presença de DAS28-PCR $\leq$ 3,2.

Dessa forma, conclui-se que ambas as dosagens de ixequizumabe melhoraram os sinais e sintomas de AP em pacientes difíceis de tratar, ou seja, que apresentaram resposta inadequada a um ou dois anti-TNFs.

Avaliação de ixequizumabe em pacientes naïve para MMCD biológico e previamente tratados com agentes anti-TNF por meio da análise de desfechos compostos (que incorporam múltiplos domínios da doença) ao longo de 108 semanas de tratamento.

Foram considerados os dados de todos os pacientes inicialmente randomizados para IXEQ4W 80 mg após uma dose inicial de 160 mg nos estudos SPIRIT-P1 e SPIRIT-P2. Os desfechos compostos utilizados foram: MDA e VLDA, DAPSA Low Disease Activity (LDA) (≤ 14 e > 14) e remissão (≤ 4), PASDAS LDA/VLDA ($\leq 3,2/\leq 1,9$); e *GRAppa Composite score* (GRACE) LDA ($\leq 2,3$). Os resultados em 108 semanas podem ser observados na Figura 16, indicando que independente da medida utilizada a proporção de pacientes tratados com ixequizumabe que alcançaram os limiares terapêuticos indicados foi sustentada ao longo de dois anos de tratamento. A eficácia foi similar entre os estudos SPIRIT-P1 e SPIRIT-P2.



P1: SPIRIT-P1; P2: SPIRIT-P2; Nx: pacientes incluídos na análise (imputação de não respondedor modificada); a: MDA foi alcançado se 5 a 6, e VLDA se 7 de 7 dos seguintes critérios fossem alcançados: contagem de articulações dolorosas ≤ 1 , contagem de articulações edemaciadas ≤ 1 , escore total *Psoriasis Area and Severity Index* ≤ 1 ou área de superfície corporal $\leq 3\%$, avaliação pelo paciente da escala visual analógica para dor ≤ 15 , avaliação global pelo paciente da escala visual analógica para atividade da doença ≤ 20 , *Health Assessment Questionnaire Disability Index* $\leq 0,5$ e pontos de entesite dolorosos ≤ 1 (avaliado pelo *Leeds Enthesitis Index*). b: Nx=106 para MDA; 107 para VLDA.

Figura 16. Resultado por limiar terapêutico por instrumento e estudo SPIRIT. Coates, 2019.
(73)

6 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS

TALTZ® (ixequizumabe), sob o registro de número 112600196 de 15 de dezembro de 2017 da ANVISA, é indicado em monoterapia ou em associação com metotrexato para o tratamento de pacientes adultos com AP com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCDs. (5)

O *Food and Drug Administration* recomenda o uso de TALTZ® (ixequizumabe) para o tratamento de pacientes adultos com AP ativa, desde dezembro de 2017. (74) Já o *European Medicines Agency* recomenda TALTZ® (ixequizumabe) para o tratamento da AP ativa em pacientes adultos que responderam inadequadamente ou que são intolerantes a uma ou mais terapias com MMCD. (75)

Em relação às recomendações por parte das agências internacionais de regulação e de avaliação de tecnologia em saúde, foram encontradas informações sobre o uso de Taltz® (ixequizumabe) nas seguintes bases:

- *Therapeutic Goods Administration*: TALTZ® (ixequizumabe) é recomendado para o tratamento de pacientes adultos com AP ativa que responderam inadequadamente, ou que são intolerantes à terapia anterior com MMCD. (76)
- *National Institute for Health and Care Excellence*: TALTZ® (ixequizumabe) é recomendado para pacientes adultos com AP ativa e progressiva com artrite periférica com três ou mais articulações dolorosas e três ou mais articulações edemaciadas, e para casos que não responderam a pelo menos dois MMCD padrão, administrados individualmente ou em combinação. Ou para pacientes adultos com doença ativa que foram tratados com agentes anti-TNFα, mas que não apresentaram resposta dentro das primeiras 12 semanas ou que pararam de responder após esses períodos ou que são contraindicados a estes agentes. (47)
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*: TALTZ® (ixequizumabe) é recomendado para pacientes adultos com AP ativa que responderam inadequadamente ou que são intolerantes a um ou mais MMCD. (77)

7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1 Objetivo

O presente estudo tem como objetivo realizar uma análise de custo de ixequizumabe no tratamento de pacientes com artrite psoriásica, na perspectiva do SUS.

7.2 Metodologia

Análise de custo por respondedor

A análise de custo por respondedor é um tipo de análise que tem como objetivo demonstrar ao tomador de decisão/gestor o quanto o tratamento irá custar para que o paciente tenha 100% de resposta (100% de efetividade). Por exemplo, se o custo for de R\$ 100 para o paciente obter 10% de resposta, irá custar R\$ 1.000 para que o paciente obtenha 100% de resposta ($R\$ 100 \div 10\%$). Então, quanto maior a taxa de resposta ao tratamento, menos custará para que o paciente alcance 100% de resposta. Por exemplo, se o custo for de R\$ 100 para o paciente obter 90% de resposta, irá custar R\$ 111 para que o paciente obtenha 100% de resposta. Esta análise visa mostrar que um tratamento, aparentemente menos caro, poderá ser mais caro no longo prazo quando apresenta uma baixa taxa de resposta, e, vice-versa, um tratamento de custo elevado pode ser menos caro no longo prazo quando apresenta uma alta taxa de resposta.

Assim, a análise de custo por respondedor de ixequizumabe apresentará o custo associado com os demais biológicos disponíveis para o tratamento da artrite psoriásica em relação à resposta obtida pelo paciente ao longo do tratamento, e comparará este dado com o custo e a resposta alcançada pelo paciente em ixequizumabe.

A resposta foi mensurada pelo desfecho combinado ACR50/PASI100, considerando o desfecho de maior relevância clínica para mensuração de eficácia em pacientes com artrite psoriásica.

Para calcular o custo por respondedor e mensurar o impacto econômico de ixequizumabe comparado aos demais medicamentos biológicos disponíveis para o tratamento da artrite psoriásica dois parâmetros são necessários: (1) ACR50/PASI 100 e (2) custo de tratamento.

Esta análise foi realizada para o horizonte de tempo de 52 semanas:

Equação 1. Cálculo do custo por respondedor.

$$\text{Custo por Respondedor} = ((\text{Custo de tratamento anual} * \text{Resposta clínica}) + (\text{Custo de tratamento até a resposta ou falha} * (1 - \text{Resposta clínica}))) / \text{Resposta clínica}$$

* Resposta clínica = taxa de pacientes que alcançam resposta ACR50/PASI 100.

A resposta foi avaliada na semana 24 de tratamento.

7.3 População-alvo

Neste estudo foram considerados pacientes com artrite psoriásica. Vale ressaltar que foi considerado um custo diferenciado para aqueles pacientes com psoríase moderada a grave concomitante, uma vez que estes pacientes utilizam de regimes de doses diferenciados.

7.4 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS como pagador de cuidados em saúde.

7.5 Comparadores

A tecnologia avaliada neste estudo foi o uso de ixequizumabe (Taltz®). Os comparadores considerados foram todos os medicamentos biológicos disponíveis para o tratamento de pacientes com artrite psoriásica, sendo:

- a) Adalimumabe;
- b) Etanercepte;
- c) Infliximabe;
- d) Golimumabe;
- e) Secuquinumabe - apenas após falha a uma terapia biológica prévia, conforme recomendação do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) atualmente vigente no Ministério da Saúde (MS).

7.6 Custos

Para a presente análise foram incluídos somente os custos médicos diretos, contemplando custos com os medicamentos biológicos apenas. Custo com exames de acompanhamento dos pacientes não foram considerados, uma vez que, não há diferença no tipo e frequência dos exames entre os medicamentos atualmente disponíveis.

7.6.1 Posologia dos medicamentos

Segundo as bulas de cada produto, as doses padrão para o tratamento da artrite psoriásica são as reportadas abaixo e foram consideradas para o cálculo de custo do tratamento.

- a) Ixequizumabe: 160 mg na semana 0, seguida de 80 mg a cada 4 semanas.
- b) Adalimumabe: 40 mg a cada 14 dias.
- c) Etanercepte: 50 mg por semana.
- d) Infliximabe: 5mg/Kg na semana 0, 2 e 6, seguida por administração de 5mg/Kg a cada 8 semanas.
- e) Golimumabe: 50 mg por mês.
- f) Secuquinumabe: 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal. Foi considerada a dose recomendada em bula para os pacientes que usaram anteriormente medicamento anti-TNF α já que a recomendação do PCDT atualmente vigente no Ministério da Saúde (MS) é o uso de secuquinumabe após falha a uma terapia biológica prévia.

Sabe-se que para alguns medicamentos se o paciente tem psoríase moderada a grave concomitante, a dose recomendada de tratamento é diferente da dose padrão do paciente apenas com artrite psoriásica. Assim, para refletir o custo real de cada tratamento estes dados também foram considerados.

- A bula de ixequizumabe e secuquinumabe diz que para pacientes com psoríase moderada a grave concomitante deve ser utilizado o regime de dose para psoríase em placas. O regime de dose em psoríase é:
 - a) Secuquinumabe: 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal.

b) Ixequizumabe: 160 mg na semana 0, seguida de 80 mg nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12, e depois 80 mg a cada 4 semanas.

- Apesar da bula do adalimumabe não especificar que o paciente com psoríase concomitante deve usar o regime de dose de psoríase, assumiu-se que os pacientes com doença concomitante seguiriam a posologia indicada para psoríase por essa ser a prática clínica utilizada. O regime de dose em psoríase é:
 - a) Adalimumabe: 80 mg administrada por via subcutânea, seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial.
- O regime de doses para pacientes com psoríase em uso de etanercepte e infliximabe é equivalente ao regime de dose para pacientes com artrite psoríase. Então, a mesma posologia foi considerada para pacientes com artrite psoriásica isolada ou concomitante com psoríase moderada a grave.
- Golimumabe não está indicado para o tratamento de psoríase.

7.6.2 Número de doses no ano de indução e de manutenção de tratamento (52 semanas)

Os quadros a seguir resumem o esquema de doses para cada comparador.

Tabela 35. Número de doses por ano de indução (52 semanas) e até a resposta ou falha.

Por Ano de indução	Adalimumabe	Infliximabe ¹	Etanercepte	Golimumabe	Secuquinumabe	Ixequizumabe
Unidades por ano:	26²	32	104	12³	32⁴	14⁵
Unidades até a resposta ou falha (24 semanas)	12²	20	24	7³	18⁴	7⁵
Semana do ano / semana de tratamento	Unidade (40mg)	Unidade (100mg)	Unidade (25mg)	Unidade (50mg)	Unidade (150mg)	Unidade (80mg)
1 / 0	1	4	2		2	2
2 / 1			2		2	
3 / 2	1	4	2		2	
4 / 3			2		2	
5 / 4	1		2		2	1
6 / 5			2			
7 / 6	1	4	2			
8 / 7			2			
9 / 8	1		2		2	1
10 / 9			2			

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

11 / 10	1		2		
12 / 11			2		
13 / 12	1		2	2	1
14 / 13			2		
15 / 14	1	4	2		
16 / 15			2		
17 / 16	1		2	2	1
18 / 17			2		
19 / 18	1		2		
20 / 19			2		
21 / 20	1		2	2	1
22 / 21			2		
23 / 22	1	4	2		
24 / 23			2		
25 / 24	1		2	2	1
26 / 25			2		

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

27 / 26	1		2		
28 / 27			2		
29 / 28	1		2	2	1
30 / 29			2		
31 / 30	1	4	2		
32 / 31			2		
33 / 32	1		2		1
34 / 33			2	2	
35 / 34	1		2		
36 / 35			2		
37 / 36	1		2		1
38 / 37			2	2	
39 / 38	1	4	2		
40 / 39			2		
41 / 40	1		2		1
42 / 41			2	2	

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

43 / 42	1	2	
44 / 43		2	
45 / 44	1	2	1
46 / 45		2	2
47 / 46	1	4	2
48 / 47		2	
49 / 48	1	2	1
50 / 49		2	2
51 / 50	1	2	
52 / 52		2	

¹ Peso médio de 70Kg, total de 4 ampolas de 100mg por aplicação.

² Paciente com psoríase moderada a grave concomitante necessita de 28 unidades de 40mg por ano e 14 unidades até a semana 24.

³ 1 vez ao mês.

⁴ Paciente com psoríase moderada a grave concomitante necessita de 32 unidades de 150mg por ano e 18 unidades até a semana 24.

⁵ Paciente com psoríase moderada a grave concomitante necessita de 17 unidades de 80mg por ano e 10 unidades até a semana 24.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

Tabela 36. Número de doses por ano de manutenção (52 semanas).

Por Ano de indução	Adalimumabe	Infliximabe ¹	Etanercepte	Golimumabe	Secuquinumab e	Ixequizumabe
Doses por ano:	26²	28	104	12³	26⁴	13⁵
Semana do ano / semana de tratamento	Unidade (40mg)	Unidade (100mg)	Unidade (25mg)	Unidade (50mg)	Unidade (150mg)	Unidade (80mg)
53 / 0	1		2			1
54 / 1			2		2	
55 / 2	1	4	2			
56 / 3			2			
57 / 4	1		2			1
58 / 5			2		2	
59 / 6	1		2			
60 / 7			2			
61 / 8	1		2			1
62 / 9			2		2	
63 / 10	1	4	2			

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

64 / 11			2	
65 / 12	1		2	1
66 / 13			2	2
67 / 14	1		2	
68 / 15			2	
69 / 16	1		2	1
70 / 17			2	2
71 / 18	1	4	2	
72 / 19			2	
73 / 20	1		2	1
74 / 21			2	2
75 / 22	1		2	
76 / 23			2	
77 / 24	1		2	1
78 / 25			2	2
79 / 26	1	4	2	

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

80 / 27			2	
81 / 28	1		2	1
82 / 29			2	2
83 / 30	1		2	
84 / 31			2	
85 / 32	1		2	1
86 / 33			2	
87 / 34	1	4	2	2
88 / 35			2	
89 / 36	1		2	1
90 / 37			2	
91 / 38	1		2	2
92 / 39			2	
93 / 40	1		2	1
94 / 41			2	
95 / 42	1	4	2	2

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

96 / 43			2		
97 / 44	1		2		1
98 / 45			2		
99 / 46	1		2	2	
100 / 47			2		
101 / 48	1		2		1
102 / 49			2		
103 / 50	1	4	2	2	1
104 / 51			2		

¹ Peso médio de 70Kg, total de 4 ampolas de 100mg por aplicação.

² Paciente com psoríase moderada a grave concomitante necessita de 26 unidades de 40mg por ano

³ 1 vez ao mês

⁴ Paciente com psoríase moderada a grave concomitante necessita de 26 unidades de 150mg por ano

⁵ Paciente com psoríase moderada a grave concomitante necessita de 13 unidades de 80mg por ano

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

A tabela a seguir resume a quantidade de doses por tratamento disponível.

Tabela 37. Resumo do número de doses por ano de indução e manutenção (52 semanas)

Tratamento	Unidade	Paciente com Artrite Psoriásica isolada		Paciente com Artrite Psoriásica e Psoríase concomitante	
		Doses Ano de Indução	Doses Ano de Manutenção	Doses Ano de Indução	Doses Ano de Manutenção
Ixequizumabe	80mg	14	13	17	13
Adalimumabe	40mg	26	26	28	26
Etanercepte	25mg	104	104	104	104
Infliximabe	100mg	32	28	32	28
Golimumabe	50mg	12	12	Não indicado para psoríase	
Secuquinumabe*	150mg	32	26	32	26

* Recomendação do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) atualmente vigente no Ministério da Saúde (MS) é o uso de secuquinumabe após falha a uma terapia biológica prévia.

7.6.3 Custos unitário e de tratamento

Para o custo dos biológicos já disponíveis no SUS considerou-se o último valor negociado para cada medicamento e disponível no Diário Oficial da União.

Para o preço de ixequizumabe, considerou-se o valor proposto para incorporação do produto de R\$ 1.225,73, equivalente ao preço proposto pela Lilly para compras públicas.

Este preço é desonerado de impostos (0% de PIS/COFINS e 0% de ICMS), assumindo que o medicamento será enquadrado em lista positiva, ou seja, desonerado de PIS/COFINS, e também isento de ICMS assim como outros medicamentos.

A Tabela 38 apresenta o custo unitário para cada medicamento.

Tabela 38. Custos unitários para cada medicamento.

BIOLÓGICOS	Unidade	Custo unitário
Ixequizumabe	80mg	R\$1.225,73
Adalimumabe	40mg	R\$477,34
Etanercepte	25mg	R\$145,60
Infliximabe	100mg	R\$882,00
Golimumabe	50mg	R\$1.166,03
Secuquinumabe	150mg	R\$634,00

A Tabela 39 apresenta o custo anual no ano de indução e manutenção para cada medicamento.

Para este cálculo assumiu-se que 36% (78) dos pacientes possuem psoríase modelara a grave concomitante. Assim, para calcular o custo do tratamento anual do primeiro ano de tratamento com ixequizumabe consideramos que 36% dos pacientes tem o custo de 17 unidades de 80mg e 64% tem o custo de 14 unidades de 80mg. Assim, o custo anual com ixequizumabe é a média ponderada entre o custo dos pacientes com artrite psoriásica isolada e concomitante com psoríase moderada a grave. O mesmo racional foi utilizado para os demais tratamentos.

Esta análise calcula o custo de tratamento de ixequizumabe em pacientes com artrite psoriásica ao longo dos dois primeiros anos de tratamento. A inclusão de dois anos de tratamento foi necessária para incluir tanto as doses de ataque do início do tratamento como as doses de manutenção que são administradas na sequência. O horizonte de tempo considerado foi de 1 ano (52 semanas), apresentado o resultado segmentado por ano de indução e ano de manutenção de tratamento.

Tomando como base o ano de manutenção, observa-se que ixequizumabe tem um custo 3% e 35% inferior ao secuquinumabe e infliximabe, respectivamente, e 5%, 14% e 28% maior que etanercepte, golimumabe e adalimumabe, respectivamente. O ano de manutenção foi utilizado para este cálculo por ser o ano que representa o custo que o paciente terá durante a maior parte do seu tratamento.

Tabela 39. Custo anual de indução e manutenção para cada medicamento.

BIOLÓGICOS	Dose	No de doses (ano de indução)	No de doses (ano manutenção)	Custo unitário	Custo ano indução	Custo ano manutenção	Diferença
Ixequizumabe: Pso + AP	80mg	17	13	R\$ 1.225,73	R\$20.837,41	R\$ 15.934,49	-
Ixequizumabe: AP	80mg	14	13	R\$ 1.225,73	R\$17.160,22	R\$ 15.934,49	-
Média ponderada:					R\$18.484,01	R\$15.934,49	-
Adalimumabe: Pso + AP	40mg	26	28	R\$ 477,34	R\$13.365,52	R\$12.410,84	-
Adalimumabe: AP	40mg	26	26	R\$ 477,34	R\$12.410,84	R\$12.410,84	-
Média ponderada:					R\$12.754,52	R\$12.410,84	28%
Etanercepte	25mg	104	104	R\$ 145,60	R\$15.142,40	R\$15.142,40	5%
Infliximabe	100mg	32	28	R\$ 882,00	R\$28.224,00	R\$24.696,00	-35%
Golimumabe	50mg	12	12	R\$ 1.166,03	R\$13.992,36	R\$13.992,36	14%
Secuquinumabe: Pso + AP	150mg	32	26	R\$ 634,00	R\$20.288,00	R\$16.484,00	-
Secuquinumabe: AP	150mg	32	26	R\$ 634,00	R\$20.288,00	R\$16.484,00	-
Média ponderada:					R\$20.288,00	R\$16.484,00	-3%

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

A tabela a seguir apresenta a quantidade de doses e o custo até a resposta ou falha ao tratamento.

Tabela 40. Custo até a resposta ou falha para cada medicamento (24 semanas).

BIOLÓGICOS	Dose	No de doses	Custo unitário	Custo ano indução
Ixequizumabe: Pso + AP	80mg	14	R\$ 1.225,73	R\$6.682,76
Ixequizumabe: AP	80mg	12	R\$ 1.225,73	R\$5.728,08
			Média ponderada:	R\$6.071,76
Adalimumabe: Pso + AP	40mg	24	R\$ 477,34	R\$3.494,40
Adalimumabe: AP	40mg	20	R\$ 477,34	R\$17.640,00
		7	Média ponderada:	R\$8.162,21
Etanercepte	25mg	18	R\$ 145,60	R\$ 11.412,00
Infliximabe	100mg	18	R\$ 882,00	R\$ 11.412,00
Golimumabe	50mg		R\$ 1.166,03	R\$11.412,00
Secuquinumabe: Pso + AP	150mg	10	R\$ 634,00	R\$12.257,30
Secuquinumabe: AP	150mg	7	R\$ 634,00	R\$8.580,11
			Média ponderada:	R\$9.903,90

7.7 Dados de eficácia

7.7.1 ACR50/PASI100

Os dados de ACR50/PASI100 que serão apresentados a seguir servirão de base para o cálculo do custo por respondedor. Desta forma, serão apenas apresentados os dados de ixequizumabe e adalimumabe, uma vez que este é o único comparador com o qual ixequizumabe apresenta estudo clínico com resultado de superioridade. O desfecho ACR50/PASI100 é mais completo pois leva em consideração os benefícios esperados em pacientes com psoríase moderada a grave concomitante e está disponível para ixequizumabe e adalimumabe em um estudo de comparação direta. (70)

Para os demais comparadores não será apresentada análise de custo por respondedor pois o desfecho ACR50 utilizado para a comparação de ixequizumabe com secuquimumabe, avaliado em uma metanálise de comparação indireta, não mostrou uma diferença estatisticamente significativa entre os dois medicamentos. (57) Como os demais comparadores não foram incluídos na metanálise de comparação indireta e não existem estudos que comparem diretamente ixequizumabe com os mesmos, não foi possível realizar uma análise de custo por respondedor para estes comparadores, pois não é possível afirmar que existe superioridade entre eles. Achamos que não seria justo pegar os dados de ACR50 de estudos específicos destes medicamentos e compara-los com os dados do estudo de ixequizumabe sem que se fosse feito nenhum ajuste estatístico, uma vez que se trata de estudos com características individuais (populações e tamanho de amostra diferentes).

Tabela 41. Resposta ACR50/PASI100.

BIOLÓGICOS		ACR50/PASI 100	Fonte
Ixequizumabe	80mg	0,36	(70)
Adalimumabe	40mg	0,28	(70)

7.8 Análise de custo por respondedor: Horizonte de tempo de um ano (52 semanas)

A tabela a seguir apresenta os custos por respondedor para cada comparador.

Observa-se que o custo por respondedor de ixequizumabe foi maior que de adalimumabe, porém como ixequizumabe tem melhor ACR50/PASI100 que adalimumabe, a diferença de custo que era de 28% na Tabela 39 (R\$15.934 versus R\$12.411) caiu para 20% (R\$33.541 versus R\$28.024).

Tabela 42. Custo incremental por respondedor durante 52 semanas.

ACR50/PASI100			Custo até a resposta	Custo 52 semanas	Custo por respondedor
Ixequizumabe	80mg	0,36	R\$ 9.904	R\$ 15.934	R\$ 33.541
Adalimumabe	40mg	0,28	R\$ 6.072	R\$ 12.411	R\$ 28.024

IC95%: Intervalo de confiança 95%

8 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1 Objetivo

O presente estudo tem como objetivo realizar uma análise de impacto orçamentário da incorporação de ixequizumabe, ao longo de 5 anos, no tratamento de pacientes com artrite psoriásica, na perspectiva do SUS.

As análises econômicas em saúde são ferramentas eficientes utilizadas por formuladores de políticas de saúde e financiadores de saúde para a alocação de recursos e seleção dos melhores investimentos para recursos financeiros limitados, porém, não são capazes de responder às questões específicas de financiamento para o objeto da análise. Por isso, uma análise de impacto orçamentário foi elaborada, com o intuito de estimar a necessidade de alocação de recursos para viabilizar a incorporação de uma determinada tecnologia em comparação ao cenário atual de terapia. Neste caso, a partir da população elegível e das opções de tratamento estudadas, foi possível calcular o impacto da incorporação do ixequizumabe para o tratamento da artrite psoriásica no SUS.

8.2 População elegível

Segundo a base de medicamentos disponível no DATASUS (base nomeada no sistema como AM: APACS e Medicamentos), tomando como referência o último período disponível de maio de 2019, foram identificados 14.246 pacientes em tratamento de artrite psoriásica com os medicamentos adalimumabe, infliximabe, etanercepte ou golimumabe. Os CIDs considerados foram:

- M070 Artropatia psoriática interfalângiana distal
- M072 Espondilite psoriásica
- M073 Outras artropatias psoriáticas

Para projeção da população elegível ao longo dos 5 anos de análise, realizou-se um ajuste considerando um crescimento linear da população em tratamento da artrite psoriásica no SUS

com base no histórico de pacientes na base do DATASUS ao longo do período de dezembro de 2011 a maio de 2019.

A estimativa da equação linear que define o número de pacientes com artrite psoriásica em tratamento no SUS, usou como base 9 períodos: dezembro de 2011, dezembro de 2012, dezembro de 2013, dezembro de 2014, dezembro de 2015, dezembro de 2016, dezembro de 2017, dezembro de 2018 e maio de 2019. A equação foi calculada em Microsoft Excel e está apresentada a seguir:

Equação 2. Equação linear para definir o número de pacientes em tratamento de artrite psoriásica.

Pacientes em tratamento com biológico: $Y = 134,92 X + 2.727,4$

Onde, Y é o número de pacientes com artrite psoriásica em tratamento no SUS e X é o número inteiro que representa o período de tempo que se deseja analisar. Por exemplo, dezembro de 2011 equivale ao número inteiro 1, dezembro de 2012 ao 13, dezembro de 2018 ao 85, maio de 2019 ao 90, dezembro de 2020 ao 109, dezembro de 2021 ao 121, dezembro de 2022 ao 133, dezembro de 2023 ao 145 e dezembro de 2024 ao 157.

A projeção da população elegível calculada está apresentada na tabela a seguir.

Tabela 43. Projeção da população elegível.

Período	Origem do dado	Número de pacientes em tratamento com biológico	Taxa anual de crescimento projetada
Dez/2011	DATASUS	2.579	-
Dez/2012	DATASUS	4.477	74%*
Dez/2013	DATASUS	5.932	32%*
Dez/2014	DATASUS	7.941	34%*
Dez/2015	DATASUS	9.552	20%*

Dez/2016	DATASUS	11.309	18%*
Dez/2017	DATASUS	12.935	14%*
Dez/2018	DATASUS	14.129	9%*
Dez/2019	Projeção	15.815	12% ^ψ
Dez/2020	Projeção	17.434	10% ^ψ
Dez/2021	Projeção	19.053	9% ^ψ
Dez/2022	Projeção	20.672	8% ^ψ
Dez/2023	Projeção	22.291	8% ^ψ
Dez/2024	Projeção	23.910	7% ^ψ

* taxa anual real de crescimento com base dos dados do DATASUS.

Dados reais do DATASUS (base nomeada no sistema como AM: APACS e Medicamentos) -> Dez/2017 a Mai/2019).

^ψ A taxa anual de crescimento projetada foi calculada com base no número de pacientes estimados para os anos de 2020 a 2024 através da fórmula apresentada na Equação 2.

Assim, a tabela a seguir resume o número de pacientes elegíveis ao tratamento entre os anos de 2020 e 2024.

Tabela 44. Resumo da população elegível.

Tratamento	Número de pacientes elegíveis ao tratamento
2020	17.434
2021	19.053
2022	20.672
2023	22.291
2024	23.910

8.3 Participação de mercado

A participação de mercado atual de cada tratamento foi calculada com base no número de pacientes em seus respectivos tratamentos de acordo com a base de medicamentos disponível no DATASUS (base nomeada no sistema como AM: APACS e Medicamentos), e está apresentada a seguir.

Tabela 45. Participação de mercado (dado referente ao período de maio de 2019).

Tratamento	Número de pacientes em tratamento com biológico	Participação de mercado
Adalimumabe	8.497	59,64%
Etanercepte	3.737	26,23%
Infliximabe	1.453	10,20%
Golimumabe	559	3,92%
Ixequizumabe	0	0,00%
Total	14.246	100,00%

Para o cenário projetado, incluindo o ixequizumabe como opção de tratamento, considerou-se que o ixequizumabe corresponderia a 0,5%, 2%, 4%, 5% e 6% dos pacientes tratados no primeiro, segundo, terceiro, quarto e quinto ano após a incorporação, respectivamente. A justificativa para uso desta participação de mercado foi a experiência da Lilly na entrada de ixequizumabe no mercado de outros países.

A participação de mercado do ixequizumabe cresce considerando que um terço dela será retirada de infliximabe e os dois terços restantes, retirados igualmente de adalimumabe, etanercepte e golimumabe. O racional de infliximabe ter sua participação de mercado mais impactada que os demais baseia-se na premissa de que ixequizumabe entrega resultados muito efetivos exatamente na característica até então, reconhecida como diferencial da molécula infusional - a rapidez de ação. Ixequizumabe, de apresentação subcutânea, mostra em diversos ensaios clínicos descritos na revisão sistemática da literatura eficácia significativa em melhora das lesões de pele já na primeira semana.

As tabelas a seguir apresentam o *market-share* para o cenário atual (sem a incorporação de ixequizumabe) e para o cenário projetado (com a incorporação de ixequizumabe), lembrando que o cenário atual reflete a participação atual de mercado disponível na base AM (APACS e Medicamentos) do DATASUS para o período de maio de 2019; e o cenário projetado estima a participação de mercado de ixequizumabe.

Observa-se que secuquimumabe não tem participação de mercado como uma opção para o paciente em uso do primeiro biológico pois não está recomendado para esta etapa de tratamento, apenas após a falha ao uso de algum medicamento biológico. Entretanto, uma vez que o secuquimumabe não apresentou registro de pacientes no período consultado no DATASUS, já que sua incorporação é recente, ajustou-se a participação de mercado dos demais tratamentos de forma que o secuquimumabe apresentasse uma participação de mercado que representa a metade da participação esperada para ixequizumabe, com base no racional de que secuquimumabe só poderá ser utilizado após a falha a pelo menos uma terapia biológica prévia, restrição esta não esperada para ixequizumabe. O percentual de *market share* dos demais medicamentos foram ajustados respeitando a proporção observada no período de março de 2019.

Uma participação de mercado alternativa foi desenhada para o cenário projetado e também está apresentada na Tabela 47. Neste cenário alternativo a participação de mercado do ixequizumabe cresce considerando que metade dela será retirada de infliximabe e a outra metade restante, retirados igualmente de adalimumabe, etanercepte e golimumabe.

Tabela 46. Participação de mercado: Cenário Atual (sem a incorporação de ixequizumabe).

Tratamento	2020	2021	2022	2023	2024
Adalimumabe	59,35%	59,05%	58,45%	58,15%	57,86%
Etanercepte	26,10%	25,97%	25,71%	25,58%	25,44%
Infliximabe	10,15%	10,10%	10,00%	9,94%	9,89%
Golimumabe	3,90%	3,88%	3,85%	3,83%	3,81%
Secuquimumabe*	0,50%	1,00%	2,00%	2,50%	3,00%

* Premissa: distribuição equivalente a metade do share esperado para ixequizumabe (Tabela 45).

Tabela 47. Participação de mercado: Cenário Projetado (com a incorporação de ixequizumabe).

Cenário projetado (caso base)					
Tratamento	2020	2021	2022	2023	2024
Adalimumabe	59,05%	58,60%	57,56%	57,04%	56,52%
Etanercepte	25,97%	25,53%	24,82%	24,47%	24,11%
Infliximabe	10,10%	9,43%	8,66%	8,28%	7,89%
Golimumabe	3,88%	3,44%	2,96%	2,71%	2,47%
Ixequizumabe	0,50%	2,00%	4,00%	5,00%	6,00%
Secuquinumabe	0,50%	1,00%	2,00%	2,50%	3,00%
Cenário projetado (alternativo)					
Tratamento	2020	2021	2022	2023	2024
Adalimumabe	59,05%	58,72%	57,79%	57,32%	56,86%
Etanercepte	25,97%	25,64%	25,04%	24,74%	24,44%
Infliximabe	10,10%	9,10%	8,00%	7,44%	6,89%
Golimumabe	3,88%	3,55%	3,18%	2,99%	2,81%
Ixequizumabe	0,50%	2,00%	4,00%	5,00%	6,00%
Secuquinumabe	0,50%	1,00%	2,00%	2,50%	3,00%

8.4 Resultado

Considerando os custos anuais do tratamento de manutenção, a projeção de pacientes elegíveis ano a ano e as participações de mercado, previamente apresentadas, calculou-se o impacto orçamentário da inclusão do ixequizumabe no tratamento da artrite psoriásica no SUS.

Optou-se por considerar apenas o custo do ano de manutenção uma vez que a grande maioria dos pacientes está em manutenção do tratamento e o custo do ano de manutenção e indução é equivalente para todos os tratamentos, exceto ixequizumabe e infliximabe, onde o custo do ano de indução é maior do que do ano de manutenção.

A inclusão do ixequizumabe, considerando o cenário projetado para o caso base, resultaria em um incremento de R\$ 136 mil após o primeiro ano de incorporação, chegando a uma economia R\$ 2,1 milhões no quinto ano e uma economia acumulada de R\$ 5,6 milhões em cinco anos.

Por outro lado, considerando o cenário projetado alternativo, a inclusão do ixequizumabe resultaria em um incremento de R\$ 136 mil após o primeiro ano de incorporação, chegando a uma economia R\$ 4,7 milhões no quinto ano e uma economia acumulada de R\$ 12,4 milhões em cinco anos.

Estes resultados estão apresentados na Tabela 48, na Figura 17 e Figura 18.

Tabela 48. Impacto orçamentário.

Cenário projetado (caso base)			
Ano	Sem ixequizumabe	Com ixequizumabe	Incremental
2020	R\$ 250.526.042	R\$ 250.662.396	R\$ 136.354
2021	R\$ 272.416.185	R\$ 271.833.223	-R\$ 582.962
2022	R\$ 292.579.745	R\$ 291.314.744	-R\$ 1.265.001
2023	R\$ 313.885.315	R\$ 312.180.218	-R\$ 1.705.096
2024	R\$ 334.957.056	R\$ 332.762.326	-R\$ 2.194.730
Total	R\$ 1.464.364.342	R\$ 1.458.752.907	-R\$ 5.611.436
Cenário projetado (alternativo)			
Ano	Sem ixequizumabe	Com ixequizumabe	Incremental
2020	R\$ 250.526.042	R\$ 250.662.396	R\$ 136.354
2021	R\$ 272.416.185	R\$ 271.144.310	-R\$ 1.271.874
2022	R\$ 292.579.745	R\$ 289.819.836	-R\$ 2.759.909
2023	R\$ 313.885.315	R\$ 310.165.229	-R\$ 3.720.086
2024	R\$ 334.957.056	R\$ 330.168.714	-R\$ 4.788.342
Total	R\$ 1.464.364.342	R\$ 1.451.960.485	-R\$ 12.403.857



Figura 17. Impacto orçamentário.

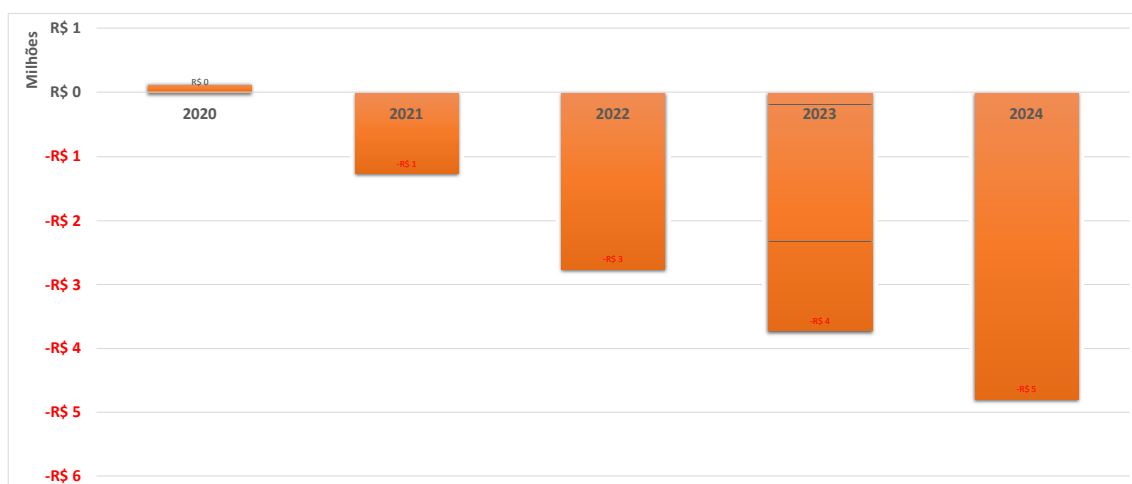


Figura 18. Impacto orçamentário.

Vale ressaltar que a Lilly está propondo a incorporação de ixequizumabe na indicação de artrite psoriásica e psoríase em placas moderada a grave. O dossiê específico para a indicação de psoríase em placas moderada a grave mostrou que a incorporação de ixequizumabe proporcionará uma economia de R\$14,3 milhões no orçamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica em 5 anos. Esta economia é maior do que o incremento de custo referente a indicação de artrite psoriásica para o cenário projetado no caso base. A tabela a seguir mostra a economia esperada no orçamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica considerando ambas as indicações, podendo variar de R\$19,9 a R\$26,7 milhões.

Tabela 49. Impacto orçamentário considerando ambas as indicações: Artrite psoriásica e Psoríase em placas moderada a grave.

Caso Base			
Ano	Psoríase	Artrite Psoriásica	Total
2020	R\$1.724.830	R\$ 136.354	R\$ 1.861.184
2021	-R\$1.567.665	-R\$ 582.962	-R\$ 2.150.627
2022	-R\$3.808.544	-R\$ 1.265.001	-R\$ 5.073.544
2023	-R\$4.965.118	-R\$ 1.705.096	-R\$ 6.670.214
2024	-R\$5.706.457	-R\$ 2.194.730	-R\$ 7.901.187
Total	-R\$14.322.953	-R\$ 5.611.436	-R\$ 19.934.389

Cenário Alternativo			
Ano	Psoríase	Artrite Psoriásica	Total
2020	R\$1.724.830	R\$ 136.354	R\$ 1.861.184
2021	-R\$1.567.665	-R\$ 1.271.874	-R\$ 2.839.540
2022	-R\$3.808.544	-R\$ 2.759.909	-R\$ 6.568.452
2023	-R\$4.965.118	-R\$ 3.720.086	-R\$ 8.685.204
2024	-R\$5.706.457	-R\$ 4.788.342	-R\$ 10.494.799
Total	-R\$14.322.953	-R\$ 12.403.857	-R\$ 26.726.811

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando todo o exposto neste documento, propõe-se a incorporação do ixequizumabe (TALTZ®) no tratamento de pacientes adultos com AP ativa com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD.

A solicitação da incorporação do ixequizumabe (TALTZ®) é justificada pelos seguintes argumentos:

- a) A eficácia, segurança e custo-efetividade de ixequizumabe (TALTZ®) no tratamento de pacientes adultos com AP ativa com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCDs foram analisadas por meio de uma revisão sistemática da literatura.

Foram incluídas cinco evidências clínicas (uma metanálise (57) e quatro publicações do estudo SPIRIT-P1 (58–61)), além de nove evidências adicionais.

As principais evidências clínicas referentes ao uso de ixequizumabe são derivadas de dois ensaios clínicos randomizados, duplo-cego e controlados por placebo: SPIRIT-P1 e SPIRIT-P2. Para este documento, as publicações referentes ao estudo SPIRIT-P1 foram consideradas como evidências principais devido a inclusão do adalimumabe como um grupo de referência ativo. Já as publicações de SPIRIT-P2 foram consideradas como evidências adicionais por incluírem apenas o placebo.

O estudo SPIRIT-P1 avaliou o uso de ixequizumabe em pacientes com AP ativa e que eram *naïve* para MMCDs biológicos. A análise de 24 semanas indicou que, comparado ao placebo, o tratamento com ixequizumabe melhorou significativamente os sinais e sintomas da AP (ACR20/50/70), incluindo entesite e dactilite, além de inibir a destruição óssea. O uso de ixequizumabe ainda reduziu significativamente a progressão do dano articular (radiográfico). (58) De modo geral, o perfil de segurança observado foi consistente com achados anteriores, incluindo estudos com psoríase em placas moderada a grave. Os EAs observados foram mais frequentes nos grupos ixequizumabe e adalimumabe quando comparados ao placebo. (58) Tais resultados foram confirmados durante o período de extensão do estudo SPIRIT-P1, no qual o tratamento com ixequizumabe apresentou eficácia sustentada para as manifestações articulares e da pele, em entesite e dactilite, função física e outros desfechos relatados pelo paciente e também na inibição da progressão radiográfica durante 52 semanas, com um perfil de segurança consistente com outros estudos que investigaram este agente. Adicionalmente,

pacientes que eram inicialmente do grupo placebo e adalimumabe e que foram re-randomizados para ixequizumabe também demonstraram melhoras na semana 52, sendo estas comparáveis à eficácia alcançada pelo grupo tratado exclusivamente com ixequizumabe. (60) Por fim, o resumo publicado por Chandran *et al.*, 2018 (71), indicou que tais resultados foram sustentados em até três anos de tratamento.

A segurança do tratamento com ixequizumabe em pacientes com AP foi ainda reportada em uma análise integrada dos estudos SPIRIT-P. Nesta análise, foi observada uma ocorrência de EAs superior àquela observada para o placebo, especialmente para eventos relacionados a reações no local da injeção e hipersensibilidade (sendo estes de intensidade leve a moderada nos estudos pivotais). No entanto, pode-se considerar que o medicamento apresenta um perfil de segurança satisfatório dada a sua similaridade ao observado em pacientes com psoríase em placas e para medicamentos com o mesmo mecanismo de ação. (68)

A avaliação de desfechos reportados pelos pacientes do estudo SPIRIT-P1, indicou que, em 52 semanas de tratamento, ixequizumabe proporcionou melhora no sintoma de prurido e na produtividade dos indivíduos acometidos, apresentando melhoras simultâneas nas medidas gerais de QVRS. (61) Tais melhoras complementam as relatadas anteriormente acerca de dores articulares e função física (58,60).

Destaca-se que no estudo SPIRIT-P1, adalimumabe foi considerado um grupo de referência ativo e também apresentou resultados significativos na comparação com placebo para desfechos relacionados à atividade da doença, desfechos funcionais e radiográficos. A inclusão deste agente como controle ativo serviu como um braço de referência interno de forma a avaliar a eficácia relativa de um tratamento aprovado e estabelecido com o placebo na mesma população de pacientes estudada para ixequizumabe. Os resultados positivos para adalimumabe suportam a capacidade do estudo SPIRIT-P1 de distinguir tratamentos ativos do placebo. Posteriormente foi conduzido o estudo SPIRIT-H2H (70), este desenhado com poder estatístico para a comparação direta entre ixequizumabe e adalimumabe no tratamento de pacientes com AP *naïve* de biológicos. Sendo o primeiro estudo de comparação direta entre biológicos no contexto da AP e o único atualmente com resultados apresentados, traz a relevante conclusão de superioridade de ixequizumabe *versus* adalimumabe no desfecho primário representado pela porcentagem de pacientes atingindo simultaneamente resposta articular (ACR50) e cutânea (PASI100) na semana 24 (desfecho primário) (36% ixequizumabe *versus* 28% adalimumabe; $p<0,05$). Adicionalmente, foram alcançados os desfechos secundários chave: avaliação da não

inferioridade de ixequizumabe *versus* adalimumabe para ACR50 e superioridade de ixequizumabe para PASI100. Melhores resultados também foram observados na comparação entre ixequizumabe *versus* adalimumabe para domínios individuais de AP (índice de entesite: SPARCC, e de atividade de doença: MDA, VLDA e remissão DAPSA, por exemplo).

A avaliação de ixequizumabe para pacientes com tratamento prévio e resposta inadequada aos agentes anti-TNFs foi realizada no estudo SPIRIT-P2 (65) (incluído como evidência adicional). Comparado ao placebo, ixequizumabe apresentou resultados significativos na melhora dos sinais e sintomas articulares da AP ativa, além de resultar na melhora da função física, resolução de dactilite e melhora das lesões cutâneas psoriásicas dos pacientes acometidos em 24 semanas de tratamento. O perfil de segurança foi considerado favorável, apresentando manifestações de intensidade leve e sendo considerado consistente com o observado em outros estudos com ixequizumabe na população de interesse. (65) A avaliação em 52 semanas indicou que o tratamento com ixequizumabe manteve as melhoras nos sinais e sintomas da AP, desfechos físicos e mentais relatados pelos pacientes, dactilite, entesite e psoríase, sem prejuízo no perfil de segurança. (67) Adicionalmente, o tratamento com ixequizumabe em até 52 semanas nesta população levou a melhora de desfechos reportados pelos pacientes referentes à atividade da doença, QVRS geral e específica para a pele e impacto da doença na produtividade. (66)

Para a análise comparativa com os medicamentos atualmente disponíveis no SUS não foram encontrados estudos *head-to-head* publicados, sendo localizada apenas uma metanálise em rede desenvolvida por Wu *et al.*, 2017 (57), que permitiu a comparação *versus* secuquimumabe. De acordo com os resultados, ixequizumabe e secuquimumabe (300 e 150 mg) não diferiram de forma significativa nos resultados dos desfechos de eficácia (ACR20 e ACR50), segurança (EAs e EASs) e tolerabilidade (descontinuação por EAs), em 24 semanas de tratamento. Entretanto, na análise SUCRA (considerando todos os comparadores incluídos no estudo), secuquimumabe 300 mg foi considerado a opção terapêutica mais eficaz e segura, enquanto secuquimumabe 150mg foi considerado a opção mais tolerável. (57) Vale ressaltar que o número de estudos incluídos na metanálise foi relativamente pequeno, fazendo com que a comparação indireta entre secuquimumabe e ixequizumabe fosse baseada em apenas um ensaio clínico (SPIRIT-P1 (58)). Tal fato pode afetar a robustez dos resultados obtidos. Ainda, a população dos estudos era heterogênea, uma vez que a população do SPIRIT-P1 compreendia pacientes *naïve* para biológicos, enquanto os estudos do secuquimumabe incluíam pacientes com tratamento biológico prévio.

- b) Proporcionará uma economia no orçamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica em 5 anos variando de R\$5,6 a R\$12,4 milhões, conforme os dois cenários apresentados.

O custo por respondedor de ixequizumabe foi maior que de adalimumabe, porém como ixequizumabe tem melhor ACR50/PASI100 que adalimumabe, a diferença de custo que era de 28% na Tabela 39 (R\$15.934 versus R\$12.411)) caiu para 20% (R\$33.541 versus R\$28.024). Adicionalmente, ixequizumabe apresenta menor custo no ano de manutenção que secuquinumabe e infliximabe, redução de 3% e 35%, respectivamente.

A análise de impacto orçamentário realizada mostrou que a incorporação de ixequizumabe trará uma economia de custo para o sistema público de saúde de 5,6 milhões de Reais ao longo dos próximos cinco anos. No cenário alternativo a economia esperada é de R\$12,4 milhões.

Vale ressaltar que a Lilly está propondo a incorporação de ixequizumabe na indicação de artrite psoriásica e psoríase em placas moderada a grave. O dossiê específico para a indicação de psoríase em placas moderada a grave mostrou que a incorporação de ixequizumabe proporcionará uma economia de R\$14,3 milhões no orçamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica em 5 anos. Assim, considerando ambas as indicações, a economia esperada pode variar de R\$19,9 a R\$26,7 milhões, considerando os dois cenários apresentados.

Considerando os resultados obtidos a partir das evidências encontradas, conclui-se que o tratamento com ixequizumabe pode ser considerado uma opção terapêutica eficaz e segura para os pacientes com AP ativa, que apresentaram resposta insuficiente ou foram intolerantes ao tratamento com MMCD não-biológicos.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Celis R, Planell N, Fernández-Sueiro JL, Sanmartí R, Ramírez J, González-Álvaro I, et al. Synovial cytokine expression in psoriatic arthritis and associations with lymphoid neogenesis and clinical features. *Arthritis Res Ther*. 2012 Apr 27;14(2):R93.
2. Ministério de Saúde (Brasil). Portaria conjunta nº 26, de 24 de outubro de 2018: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Psoriática. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
3. Glinthorg B, Ostergaard M, Krogh NS, Andersen MD, Tarp U, Loft AG, et al. Clinical response, drug survival, and predictors thereof among 548 patients with psoriatic arthritis who switched tumor necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish Nationwide DANBIO Registry. *Arthritis Rheum*. 2013 May;65(5):1213–23.
4. Toussiot E. Ixekizumab: an anti- IL-17A monoclonal antibody for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(1):101–7.
5. Eli Lilly do Brasil Ltda. Taltz (ixekizumabe) [Bula]. São Paulo; 2018.
6. Gossec L, Coates LC, De Wit M, Kavanaugh A, Ramiro S, Mease PJ, et al. Management of psoriatic arthritis in 2016: A comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(12):743–50.
7. Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Manual Informativo para o doente com Artrite Psoriática. 2013. 27 p.
8. Felbo SK, Terslev L, Østergaard M. Imaging in peripheral and axial psoriatic arthritis: contributions to diagnosis, follow-up, prognosis and knowledge of pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl.(5):24–34.
9. Ministério da Saúde(Brasil). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: artrite psoriática. Portaria SAS/MS nº 1.204 de 4 de novembro de 2014. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. p. 47–80.
10. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(1):2–29.
11. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JYM, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5):851–64.
12. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1387–94.
13. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EHS, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3279–89.
14. Boehncke WH, Qureshi A, Merola JF, Thaçi D, Krueger GG, Walsh J, et al. Diagnosing and treating psoriatic arthritis: an update. *Br J Dermatol*. 2014 Apr;170(4):772–86.

15. Sampaio-Barros PD. Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil. *Am J Med Sci*. 2011;341(4):287–8.
16. Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):545–68.
17. Ritchlin C, Colbert R, Gladman D. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(10):957–70.
18. Sankowski, A. J.; Łebkowska, U. M; Ćwikła, J.; Walecka, I.; Walecki J. Psoriatic Arthritis. *Polish J Radiol*. 2013;78(1):7–17.
19. Carneiro S, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Ranza R, Gonçalves CR, Keiserman M, et al. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da artrite psoriásica. *Rev Bras Reum*. 2013;53(3):227–41.
20. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 - Guias de avaliação e tratamento. Rio de Janeiro: SBD; 2012. 172 p.
21. Ranza R, Carneiro S, Qureshi AA, Martins G, Rodrigues JJ, Romiti R, et al. Prevalence of Psoriatic Arthritis in a Large Cohort of Brazilian Patients with Psoriasis. *J Rheumatol*. 2015;42(5):829–34.
22. Gutierrez Ardila M, Reyes J, Santana C, Alexandre R. Psoriatic arthritis prevalence in psoriatic cases Brazil, Chile and Colombia. *Value Heal*. 2018;21(Suppl. 3):S301.
23. Kerschbaumer A, Fenzl KH, Erlacher L, Aletaha D. An overview of psoriatic arthritis – epidemiology, clinical features, pathophysiology and novel treatment targets. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128(21–22):791–5.
24. Mease PJ. Tumour necrosis factor (TNF) in psoriatic arthritis: pathophysiology and treatment with TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:298–304.
25. Barnas JL, Ritchlin CT. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):643–63.
26. Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, Genovese MC. IL-17 receptor and its functional significance in psoriatic arthritis. *Mol Cell Biochem*. 2012;359(1–2):419–29.
27. Boutet MA, Nerviani A, Gallo Afflitto G, Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis: The clinical importance of its divergence in skin and joints. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2).
28. Bichakjian CK, Clinical N, Guidelines P, Guidelines N. Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(5):574–97.
29. Fitzgerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis Res Ther*. 2009 Jan;11(1):214.
30. Arthritis Foundation. What is psoriatic arthritis? [Internet]. Available from: <https://www.arthritis.org/about-arthritis/types/psoriatic-arthritis/what-is-psoriatic-arthritis.php>
31. Myers WA, Gottlieb AB, Mease P. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. *Clin Dermatol*. 2006;24(5):438–47.
32. Dewing KA. Management of patients with psoriatic arthritis. *Nurse Pract*. 2015

Apr;40(4):40–6.

33. Peluso R, Iervolino S, Vitiello M, Bruner V, Lupoli G, Di Minno MND. Extra-articular manifestations in psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2015 Apr 8;34(4):745–53.
34. Haddad A, Zisman D. Comorbidities in Patients with Psoriatic Arthritis. *Rambam Maimonides Med J*. 2017 Jan 30;8(1):e0004.
35. Rodrigues CEM, Vieira WP, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, Silva JAB da, Ximenes AC, et al. Baixa prevalência das manifestações extra-articulares renais, cardíacas, pulmonares e neurológicas nas espondiloartrites: análise do Registro Brasileiro de Espondiloartrites. *Rev Bras Reumatol*. 2012 Jun;52(3):379–83.
36. Wervers K, Luime JJ, Tchetverikov I, Gerards AH, Kok MR, Appels CWY, et al. Influence of disease manifestations on health-related quality of life in early psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2018 Jul 1;45(11):1526–31.
37. Christophers E, Barker J, Griffiths C, Daudén E, Milligan G, Molta C, et al. The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2010;24(5):548–54.
38. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Cook RJ. Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;45(2):151–8.
39. Gökmen F, Karkucak M, Capkin A, Karaca A, Turkyilmaz AK, Capkin E, et al. Quality of life in psoriatic arthritis patients-association with disease activity and diagnostic delay time. *Nobel Med*. 2014;10(3):52–7.
40. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds. *Arthritis Care Res*. 2011;63(Suppl. 11):64–85.
41. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - A simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210–6.
42. Lee S, Mendelsohn A, Sarnes E. The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective. *P T*. 2010;35(12):680–9.
43. Lopes N. Assessing the economic and humanistic burden of psoriatic arthritis in Brazil. *Value Heal*. 2017;20(9):A940.
44. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 1, de 18 de janeiro de 2019. Brasília; 2019.
45. Bilal J, Riaz I Bin, Kamal MU, Elyan M, Sudano D, Khan MA. A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Safety of Novel Interleukin Inhibitors in the Management of Psoriatic Arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2018;24(1):6–13.
46. Paul C. Ixekizumab or secukinumab in psoriasis: what difference does it make? *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1003–5.
47. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Ixekizumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. Technology appraisal guidance [TA537]. Genova: NICE; 2018. p. 17.

48. Yonekura CL, Oliveira RDR, Tilton DC, Ranza R, Ranzolin A, Hayata AL, et al. Incidence of tuberculosis among patients with rheumatoid arthritis using TNF blockers in Brazil: data from the Brazilian Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases (Registro Brasileiro de Monitoração de Terapias Biológicas – BiobadaBrasil). *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(Suppl. 2):477–83.
49. Acurcio F, Machado M, Moura C, Ferre F, Guerra Júnior A, Andrade E, et al. Medication persistence of DMARDs and anti-TNF agents in a cohort of patients with rheumatoid arthritis in Brazil. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(10):1489–96.
50. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:4–12.
51. Abbvie Farmacêutica Ltda. Humira (adalimumabe) [Bula]. São Paulo; 2019.
52. Laboratórios Pfizer Ltda. Enbrel (etanercepte) [Bula]. São Paulo; 2019.
53. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Remicade (infliximabe) [Bula]. São Paulo; 2019.
54. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Simponi (golimumabe) [Bula]. São Paulo; 2019.
55. Novartis Biociências S.A. Cosentyx (secuquinumabe) [Bula]. São Paulo; 2019.
56. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
57. Wu D, Yue J, Tam LS. Efficacy and safety of biologics targeting interleukin- 6, -12/23 and -17 pathways for peripheral psoriatic arthritis: A network meta-analysis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2018;57(3):563–71.
58. Mease PJ, Van Der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of t. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):79–87.
59. Coates LC, Kishimoto M, Gottlieb A, Shuler CL, Lin C-Y, Lee CH, et al. Ixekizumab efficacy and safety with and without concomitant conventional disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs) in biologic DMARD (bDMARD)-naïve patients with active psoriatic arthritis (PsA): results from SPIRIT-P1. *RMD Open*. 2017;3(2):e000567.
60. Van Der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M, Okada M, Rathmann SS, Moriarty SR, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis: 52-week results from a phase III study (SPIRIT-P1). *J Rheumatol*. 2018;45(3):367–77.
61. Gottlieb AB, Strand V, Kishimoto M, Mease P, Thaçi D, Birt J, et al. Ixekizumab improves patient-reported outcomes up to 52 weeks in bDMARD-naïve patients with active psoriatic arthritis (SPIRIT-P1). *Rheumatology*. 2018;57(10):1777–88.
62. McInnes IB, Mease PJ KB et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with Clin Rheumatol psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomized, double-blind, placebo- controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;(386):1137–1146.
63. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J*

Med. 2015;373(14):1329–39.

64. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 3 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. 80 p.
65. Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester GR, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2317–27.
66. Kavanaugh A, Marzo-Ortega H, Vender R, Wei C-C, Birt J, Adams DH, et al. Ixekizumab improves patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: SPIRIT-P2 results to 52 weeks. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Nov 19;37(4):566–74.
67. Genovese MC, Combe B, Kremer JM, Tsai T-F, Behrens F, Adams DH, et al. Safety and efficacy of ixekizumab in patients with PsA and previous inadequate response to TNF inhibitors: week 52 results from SPIRIT-P2. *Rheumatology*. 2018 Nov;57(11):2001–11.
68. Mease P, Roussou E, Burmester GR, Goupille P, Gottlieb A, Moriarty SR, et al. Safety of Ixekizumab in Patients With Psoriatic Arthritis: Results From a Pooled Analysis of Three Clinical Trials. *Arthritis Care Res*. 2019;71(3):367–78.
69. Gladman DD, Orbai AM, Klitz U, Wei JCC, Gallo G, Birt J, et al. Ixekizumab and complete resolution of enthesitis and dactylitis: Integrated analysis of two phase 3 randomized trials in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):38.
70. Mease PJ, S. Smolen J, Behrens F, Nash P, Liu Leage S, Lingnan L, et al. Multicentre, Randomised, Open-Label, Assessor-Blinded, Parallel-Group Head-To-Head Comparison of the Efficacy and Safety of Ixekizumab versus Adalimumab in Patients with Psoriatic Arthritis Naive to Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs: 24-Week. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:261–2.
71. Chandran V, Fleischmann E, Lespessailles E, Helliwell P, Benichou O, Erickson J, et al. Efficacy and Safety of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis: three year results from a phase 3 study (Spirit - P1). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:385.
72. Kirkham B, Sesin L, Sprabery A, Lin C, Gellett A, Turkiewicz A. OP0110 Ixekizumab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis in patients who have had inadequate response to 1 or 2 tumor necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:128–9.
73. Coates L, Ogdie A, Sunkureddi P, Kerr L, Hufford M, Helliwell P. FRI0426 Ixekizumab makes remission and low disease activity possible in patients with psoriatic arthritis: two-year results in TNF inadequate responders or biologic-naïve patients. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:902–3.
74. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Taltz (ixekizumab) [Bula]. 2017. p. 12.
75. European Medicines Agency (EMA). Taltz (ixekizumab) [Bula].
76. Australian Government. Therapeutic Goods Administration (TGA). Public summary report (Taltz). 2011. p. 1–52.
77. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pan-Canadian

Oncology Drug Review (pCODR). CADTH Common drug review: Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Ixekizumab (Taltz — Eli Lilly Canada Inc.). CADTH; 2018. p. 8.

78. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, Etzel CJ, Kavanaugh A, Ritchlin CT, et al. Clinical and patient-reported outcomes in patients with Psoriatic Arthritis (PsA) by body surface area affected by psoriasis: Results from the Corrona PsA/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol*. 2017;44(8):1151–8.
79. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells G a, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.
80. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists [Internet]. 2014. Available from: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>
81. Benjamin M, Moriggl B, Brenner E, Emery P, McGonagle D, Redman S. The “enthesis organ” concept: Why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum*. 2004 Oct;50(10):3306–13.

ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO TALTZ®

(Documento em PDF).

ANEXO 2. PREÇO CMED – TALTZ®

			PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO PREÇO FÁBRICA - PF (PREÇO PARA LABORATÓRIOS E DISTRIBUIDORES) PREÇO MÁXIMO AO CONSUMIDOR - PMC (PREÇO PARA FARMÁCIAS E DROGARIAS)										CMED <i>Atualizada em 02/09/2019</i>	
GGREM	Medicamento (Laboratório)	Apresentação	ICMS 0%		ICMS 12%		ICMS 17%		ICMS 17,5%		ICMS 18%		ICMS 20%	
			PF	PMC	PF	PMC	PF	PMC	PF	PMC	PF	PMC	PF	PMC
PRINCÍPIO ATIVO: IXEQUIZUMABE														
507618030020901	TALTZ (ELI LILLY)	80MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD INC X 1ML + 2 CAN APLIC	8413,85	11.286,88	9.722,94	12.987,75	10.387,23	13.858,72	10.469,84	13.952,31	10.543,49	14.047,18	10.848,75	14.440,05
507618030020901	TALTZ (ELI LILLY)	80MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD INC X 1ML + 1 CAN APLIC	4206,92	5.643,43	4.861,47	6.493,87	5.198,61	6.929,35	5.234,92	6.976,15	5.271,74	7.023,58	5.424,37	7.220,02
507618030021301	TALTZ (ELI LILLY)	80MG/ML SOL INJ CT 3 SER PREENC VD INC X 1ML	12620,77	16.930,31	14.584,41	19.481,62	15.595,84	20.788,08	15.704,76	20.928,46	15.815,23	21.070,76	16.273,11	21.660,05

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (56)

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.

Parâmetros	Wu, 2018 (57)
1. Um projeto foi definido <i>a priori</i> ?	☒ Sim ☐ Não ☐ Sem resposta ☐ Não aplicável
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	☒ Sim ☐ Não ☐ Sem resposta ☐ Não aplicável
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	☒ Sim ☐ Não ☐ Sem resposta ☐ Não aplicável
4. O <i>status</i> de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	☐ Sim ☐ Não ☒ Sem resposta ☐ Não aplicável
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	☒ Sim ☐ Não ☐ Sem resposta ☐ Não aplicável
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	☒ Sim ☐ Não ☐ Sem resposta ☐ Não aplicável
7. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	☒ Sim ☐ Não

Parâmetros	Wu, 2018 (57)
	☐ Sem resposta ☐ Não aplicável
8. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	☒ Sim ☐ Não ☐ Sem resposta ☐ Não aplicável
9. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	☒ Sim ☐ Não ☐ Sem resposta ☐ Não aplicável
10. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	☒ Sim ☐ Não ☐ Sem resposta ☐ Não aplicável
11. Foram declarados os conflitos de interesses?	☒ Sim ☐ Não ☐ Sem resposta ☐ Não aplicável

Fonte: (SHEA et al., 2007. Adaptado AMSTAR). (79)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	Mease 2017 – SPIRIT 1 (58)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	☒ Sim ☐ Não ☐ Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	☒ Sim ☐ Não ☐ Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	☒ Sim ☐ Não ☐ Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	☒ Sim ☐ Não ☐ Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	☒ Sim ☐ Não ☐ Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	☒ Sim ☐ Não ☐ Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	☒ Sim ☐ Não ☐ Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Ixequizumabe: 9,3% Adalimumabe: 5,8% Placebo: 14,2%
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	☒ Sim ☐ Não ☐ Sem informações que permitam avaliação ☐ Não se aplica
10. Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	☐ Sim ☐ Não ☒ Sem informações que permitam avaliação ☐ Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (80)

**ANEXO 5. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO
DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE**

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

ANEXO 6. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Mease <i>et al.</i>	2019	(68)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO (<i>versus</i> placebo).
2. Gladman <i>et al.</i>	2019	(69)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO (<i>versus</i> placebo).
3. Mease <i>et al.</i>	2019	(70)	Mídia não recomendada (resumo) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (56)
4. Kirkham <i>et al.</i>	2019	(72)	Mídia não recomendada (resumo) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (56)
5. Coates <i>et al.</i>	2019	(73)	Mídia não recomendada (resumo) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (56)
6. Bilal <i>et al.</i>	2018	(45)	Sem resultados separados entre IL-23/17 e comparador não está de acordo com a PICO (placebo).
7. Chandran <i>et al.</i>	2018	(71)	Mídia não recomendada (resumo) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (56)
8. Nash <i>et al.</i>	2017	(65)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO (<i>versus</i> placebo).
9. Kavanaugh <i>et al.</i>	2018	(66)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO (<i>versus</i> placebo).
10. Genovese <i>et al.</i>	2018	(67)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO (<i>versus</i> placebo).

ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Descrição ou título do projeto/estudo/parecer/atividade a ser considerado (a):

TALTZ® (IXEQUIZUMABE) NO TRATAMENTO DE PACIENTES ADULTOS COM PSORÍASE EM PLACAS MODERADA A GRAVE.

Posição:

- ☐ Autor (a) principal
- ☐ Coautor (a)
- ☐ Orientador (a)/Supervisor (a)
- ☐ Parecerista *Ad hoc*
- ☒ Outros: Representante Legal

Considerando o assunto em epígrafe, sua posição e os seus últimos cinco anos, responda as questões:

	Sim	Não
1. Você já aceitou de uma instituição, que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente, algum dos benefícios abaixo?		
a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de sua pesquisa		X
b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividade de ensino		X
c) Financiamento para redução de artigos ou editoriais		X
d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área		X
e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe		X
f) Algum outro benefício financeiro		X
2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada?		X
3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, <i>royalties</i>)?		X
4. Você já atuou como perito judicial?		X
5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade?		
a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos		X
b) Organização governamental ou não-governamental		X
c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro		X

d) Partido político	X
e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho	X
f) Outro grupo de interesse	X
6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?	X
7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?	X
8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?	X
9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou parcialidade?	X
10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima?	X