

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Novembro/2020

Secuquinumabe como primeira etapa de terapia biológica para o tratamento da psoríase em pacientes adultos

Brasília – DF

2020



2020 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

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

Análise Crítica

Daniel da Silva Pereira Curado - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Mariana Michel Barbosa - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Gustavo Luís Meffe Andreoli - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir

critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados abaixo, que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro - Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

| Tipo de Estudo | Descrição |
|--|--|
| Revisão Sistemática com ou sem metanálise | Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde |
| Parecer Técnico-Científico | Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde |
| Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício) | Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde |
| Análise de Impacto Orçamentário | Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde |
| Monitoramento do Horizonte Tecnológico | a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec. |

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

TABELA

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante. .13 | 13 |
| Tabela 2 - Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE.16 | 16 |
| Tabela 3 - Custos de tratamento até resposta e nas fases de manutenção com adalimumabe e secuquimumabe, na psoríase.....20 | 20 |
| Tabela 4 - Resultados da comparação incremental entre secuquimumabe e adalimumabe para psoríase.....20 | 20 |
| Tabela 5 - Estimativa da população elegível para o tratamento com secuquimumabe na primeira etapa de biológicos da psoríase.....23 | 23 |
| Tabela 6 - Impacto orçamentário incremental da ampliação de uso do secuquimumabe para primeira etapa de tratamento com biológicos na psoríase.....23 | 23 |

QUADRO

| | |
|---|----|
| Quadro 1 - Ficha com a descrição técnica da tecnologia.11 | 11 |
| Quadro 2 - Preço de secuquimumabe proposto pelo demandante para a ampliação de uso do medicamento na psoríase.12 | 12 |
| Quadro 3 - Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.13 | 13 |
| Quadro 4 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....18 | 18 |
| Quadro 5 - Medicamentos potenciais para primeira linha de tratamento da psoríase moderada a grave.....26 | 26 |

FIGURA

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Análise de sensibilidade probabilística comparando secuquimumabe e adalimumabe para o tratamento de psoríase.....21 | 21 |
| Figura 2 - Curva de aceitabilidade comparando secuquimumabe e adalimumabe para o tratamento de psoríase.22 | 22 |

SUMÁRIO

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | APRESENTAÇÃO | 7 |
| 2 | CONFLITOS DE INTERESSE..... | 7 |
| 3 | RESUMO EXECUTIVO | 8 |
| 4 | INTRODUÇÃO..... | 10 |
| 5 | FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA..... | 11 |
| 5.1 | Preço proposto para incorporação..... | 12 |
| 6 | EVIDÊNCIAS CLÍNICAS | 13 |
| 6.1 | Efeitos desejáveis da tecnologia..... | 14 |
| 6.1.1 | PASI 90 | 14 |
| 6.1.2 | PASI 75 | 14 |
| 6.1.3 | <i>Physician Global Assessment (PGA)</i> | 15 |
| 6.2 | Efeitos indesejáveis da tecnologia..... | 15 |
| 6.2.1 | Eventos Adversos Graves..... | 15 |
| 6.2.2 | Eventos Adversos..... | 15 |
| 6.3 | Certeza geral das evidências (GRADE) | 16 |
| 6.4 | Balço entre efeitos desejáveis e indesejáveis..... | 17 |
| 7 | EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS | 18 |
| 7.1 | Avaliação econômica | 18 |
| 7.2 | Impacto orçamentário | 22 |
| 8 | IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE..... | 25 |
| 9 | MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO | 25 |
| 10 | RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS..... | 30 |
| 11 | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 30 |
| 12 | RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC..... | 31 |
| 13 | REFERÊNCIAS | 32 |



1 APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 02/07/2020 pela empresa Novartis Biociências S.A. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de secuquinumabe (Cosentyx®) para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, como primeira etapa de terapia biológica, após falha da terapia padrão, visando avaliar sua ampliação de uso no Sistema Único de Saúde (SUS).

2 CONFLITOS DE INTERESSE

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

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Secuquinumabe (Cosentyx®)

Indicação: Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, como primeira etapa de terapia biológica, após falha da terapia padrão

Demandante: Novartis Biociências S.A.

Introdução: A psoríase é uma doença sistêmica inflamatória crônica e não contagiosa majoritariamente acompanhada por manifestações cutâneas, ungueais e articulares, e comumente com características clínicas variáveis e um curso recidivante. Acometendo cerca de 2% da população mundial, a psoríase apresenta uma grande variação na prevalência mundial. No Brasil, sugere-se uma prevalência entre 1,31% e 2,5% da doença. A psoríase geralmente tem início entre os 30 e 40 anos de idade e distribuição semelhante entre os sexos. Além disso, a forma crônica em placas é a mais frequente na psoríase (75%-90%). Adicionalmente, há importante prejuízo na qualidade de vida desses pacientes e um impacto socioeconômico significativo para os sistemas de saúde. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Psoríase vigente, o tratamento medicamentoso com biológicos, em adultos com psoríase moderada a grave, é iniciado com adalimumabe, como primeira etapa dos biológicos. No caso de falha, intolerância ou contraindicação ao adalimumabe, secuquinumabe 300 mg ou ustequinumabe podem ser utilizados como segunda etapa do tratamento com medicamentos biológicos. Recentemente, risanzumabe também foi incorporado para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave. Além disso, o uso de secuquinumabe para essa indicação já foi analisado anteriormente pela Conitec, no Relatório de Recomendação nº 477, no qual registrou-se a recomendação do Plenário de não incorporar o secuquinumabe como primeira etapa de terapia biológica para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos.

Pergunta: Secuquinumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo na primeira etapa do tratamento biológico de pacientes com psoríase em placas moderada a grave, quando comparado ao tratamento com adalimumabe?

Evidências clínicas: Das cinco Revisões Sistemáticas (RS) com metanálise em rede apresentadas pelo demandante, apenas o estudo de Sbidian e col. (2020) foi considerado, por ter escopo semelhante e rigor metodológico superior às demais. Nos desfechos de eficácia, tais como PASI 90, PASI 75 e PGA, foi observada diferença estatisticamente significativa entre secuquinumabe e adalimumabe, favorecendo secuquinumabe. Na avaliação dos desfechos de eventos adversos graves e eventos adversos não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre ambos os tratamentos. Assim, com base nesta evidência, indica-se que secuquinumabe possui eficácia superior e segurança semelhante a adalimumabe no tratamento da psoríase. Entretanto, não se sabe se esses resultados subestimaram ou superestimaram os reais efeitos de secuquinumabe e adalimumabe no subgrupo de pacientes que os utilizam pela primeira vez (virgens de biológicos). Na avaliação por meio da ferramenta GRADE, observou-se que com todos os desfechos houve alta certeza da evidência.

Avaliação econômica: O demandante apresentou uma adaptação do modelo de custo-efetividade desenvolvido pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS/INC) para a realização de sua avaliação econômica. Entretanto, estas adaptações foram consideradas inadequadas ou não justificadas, fazendo com que a Secretaria-Executiva da Conitec optasse por utilizar o mesmo modelo do NATS/INC (sem modificações estruturais). Assim, verificou-se que o uso de secuquinumabe no tratamento da psoríase representa uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 192.348,62/QALY, quando comparado ao adalimumabe. A partir da análise de sensibilidade probabilística foi possível observar que em 100% das simulações secuquinumabe apresentou custo de tratamento e efetividade superiores ao adalimumabe, para o tratamento da psoríase. No caso de se utilizar o mesmo parâmetro exploratório adotado pelo demandante, referente a uma disposição a pagar de até 2 PIB per capita/QALY ganho (R\$ 69.000/QALY, considerando o PIB per capita de 2019), secuquinumabe não seria custo-efetivo.

Análise de impacto orçamentário: Tendo em vista que a análise de impacto orçamentário (AIO) conduzida pelo demandante considerou as duas etapas de biológicos, incluindo o ustequinumabe, a Secretaria-Executiva da Conitec reproduziu a AIO apenas para a primeira etapa de biológicos no tratamento da psoríase no SUS, utilizando os mesmos

parâmetros e premissas do dossiê do demandante. Dessa forma, estimou-se que o impacto orçamentário incremental com a ampliação de uso de secuquinumabe na primeira etapa de biológicos para psoríase é de R\$ 1.342.931,70 no primeiro ano, R\$ 2.204.261,58 no segundo ano e R\$ 3.501.414,06 no terceiro, se mantendo constante até o quinto ano. Ao final dos cinco anos de ampliação de uso de secuquinumabe, estimou-se um impacto orçamentário incremental acumulado de R\$ 14.051.435,46. Quando comparado aos resultados do demandante (aproximadamente R\$ 8,9 milhões ao longo de 5 anos), observou-se um incremento de 57% no valor estimado.

Experiências internacionais: As agências *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)* e *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)* recomendaram o uso de secuquinumabe para pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave que tiveram falha terapêutica, intolerância ou contraindicação às terapias sistêmicas padrão (como ciclosporina, metotrexato e fototerapia), desde que o custo anual do tratamento com secuquinumabe não exceda o custo anual do tratamento com biológico de menor custo disponível para o tratamento da psoríase. Além disso, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) e a *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)* também recomendaram o uso de secuquinumabe para o tratamento da psoríase, em outras condições.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas no horizonte nove tecnologias potenciais para primeira linha de tratamento da psoríase moderada a grave, tais como apremislate, bimequizumabe, brodalumabe, certolizumabe pegol, deucravacitinibe, guselcumabe, miriquizumabe, piclidenoson e tildraquizumabe.

Considerações finais: A partir das evidências avaliadas, indica-se que secuquinumabe possui eficácia superior e segurança semelhante ao adalimumabe, no tratamento de pacientes com psoríase. Entretanto essa observação deve ser interpretada com cautela, já que não há comparações entre adalimumabe e secuquinumabe estratificando pacientes virgens de medicamentos biológicos. Além disso, o tratamento com secuquinumabe apresentou uma RCEI superior, quando comparado ao adalimumabe, e um impacto orçamentário incremental significativo para o tratamento da psoríase, devendo ser considerada a sustentabilidade do SUS. No caso de uma potencial ampliação de uso de secuquinumabe para psoríase no SUS será necessária a atualização do PCDT de psoríase. Por fim, em uma comparação indireta, indica-se que secuquinumabe é menos custo-efetivo que risanquizumabe, recentemente incorporado para o tratamento da psoríase no SUS.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 92ª Reunião Ordinária, no dia 04 de novembro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável à ampliação de uso do secuquinumabe como primeira etapa de terapia biológica para o tratamento da psoríase em pacientes adultos no SUS. Os membros da Conitec consideraram que apesar das novas evidências sobre secuquinumabe indicarem maior eficácia frente ao adalimumabe, risanquizumabe já foi incorporado recentemente para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave. Dessa forma, o entendimento tido pela Conitec em sua última apreciação do tema não foi alterado.

4 INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença sistêmica inflamatória crônica e não contagiosa majoritariamente acompanhada por manifestações cutâneas, ungueais e articulares, e comumente com características clínicas variáveis e um curso recidivante. Acometendo cerca de 2% da população mundial (1,2), a psoríase apresenta uma grande variação na prevalência mundial (3). No Brasil, os dados disponíveis do Censo Dermatológico da Sociedade Brasileira de Dermatologia demonstraram uma prevalência de 2,5%. Um inquérito recente, realizado por consulta telefônica, mostrou uma prevalência de 1,31% de psoríase no Brasil (4). Apesar de ter a possibilidade de ocorrer em qualquer idade, geralmente a psoríase tem início entre os 30 e 40 anos de idade (2,5,6). Além disso, a distribuição entre os sexos é semelhante (6,7).

A fisiopatologia da doença não está completamente elucidada, sendo classificada como doença autoimune. Contudo, sabe-se sobre a presença de linfócitos T ativados, macrófagos e mediadores inflamatórios como citocinas, fator de necrose tumoral alfa, interferona gama, endotelina-1, eicosanoides, entre outros, assim como a boa resposta a terapias imunossupressoras (8). Por ser uma doença crônica imunomediada, o aumento na morbimortalidade associado à psoríase pode ser explicado por um mecanismo inflamatório multissistêmico (9). Dentre as diversas comorbidades associadas a psoríase, estão: alcoolismo, depressão, obesidade, diabetes melito, hipertensão arterial, síndrome plurimetabólica, colite e artrite reumatoide (10–13). O prejuízo na qualidade de vida desses pacientes pode ser importante mesmo naqueles com áreas pequenas de acometimento (por exemplo, palmas e plantas) (14). Adicionalmente, há um impacto socioeconômico significativo para os sistemas de saúde (15).

As formas clínicas da psoríase podem ser sobrepostas e estar ou não associadas à artrite psoriásica (7), sendo classificadas como: crônica em placas (ou vulgar), em gotas (gutatta), pustulosa, eritrodérmica, invertida (flexora) e ungueal. A psoríase crônica em placas é a apresentação mais frequente (75%-90%) (16,17). Cerca de 80% dos casos são considerados leves a moderados e melhoram com tratamento tópico (18,19); os casos considerados graves correspondem a 20%-30% e frequentemente necessitam de terapêutica sistêmica. O diagnóstico da psoríase é baseado na apresentação clínica, necessitando eventualmente de biópsia de pele para confirmação em casos atípicos ou de dúvida diagnóstica (20). O curso da psoríase é recidivante, e os fatores desencadeantes podem ser o clima frio, infecções (estreptococo, HIV), estresse e fármacos (bloqueadores adrenérgicos, antimaláricos, lítio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, sais de ouro, interferona alfa, corticosteroides sistêmicos e anti-inflamatórios não esteroides), entre outros (18,21).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase vigente, o tratamento medicamentoso com biológicos, em adultos com psoríase moderada a grave, é iniciado com adalimumabe, como primeira etapa dos biológicos. No caso de falha, intolerância ou contraindicação ao adalimumabe, secuquinumabe 300 mg ou ustequinumabe podem ser utilizados como segunda etapa do tratamento com medicamentos biológicos (21). Recentemente, risankizumabe também foi incorporado para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a

grave. Na avaliação da Conitec, o medicamento seria o tratamento mais efetivo dentre as comparações e o mais custo-efetivo dentre as demais em análise, com uma RCEI de R\$ 164.692,90/QALY em relação ao tratamento de referência com adalimumabe (22). Além disso, o uso de secuquinumabe para essa indicação já foi analisado anteriormente pela Conitec, no Relatório de Recomendação nº 477, no qual registrou-se a recomendação do Plenário de não incorporar o secuquinumabe como primeira etapa de terapia biológica para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos. Os membros da Conitec, na ocasião, entenderam que uma vez que secuquinumabe não demonstrou superioridade, um custo de tratamento superior àquele do adalimumabe não justificava o posicionamento de ambos os medicamentos na mesma etapa de tratamento da psoríase (23).

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O secuquinumabe é um anticorpo imunoglobulina G1 (IgG1) humano que se liga de maneira seletiva à citocina pró-inflamatória interleucina 17-A (IL-17A), inibindo a liberação de mediadores de dano tecidual, quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias. Assim, o secuquinumabe reduz a inflamação local e respostas imunológicas causadas pela IL-17A, que desempenha um papel importante na patogênese da psoríase em placas, artrite psoriásica e espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica), nas quais são encontradas quantidades elevadas de IL-17A no sangue e na pele dos pacientes (24).

Quadro 1 - Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

| | |
|-------------------------------------|--|
| Tipo | Medicamento |
| Princípio ativo | Secuquinumabe |
| Nome comercial | Cosentyx® |
| Apresentação | Caneta preenchida de 150 mg/mL solução injetável – embalagens contendo 1 ou 2 canetas preenchidas |
| Detentor do registro | Novartis Biociências S.A. |
| Fabricante | Novartis Pharma Stein AG |
| Indicação aprovada na Anvisa | Cosentyx® é indicado para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos que são candidatos a terapia sistêmica ou fototerapia (24) |
| Indicação proposta | Tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, como primeira etapa de terapia biológica, após falha da terapia padrão (dossiê do demandante) |

Posologia e Forma de Administração

A dose recomendada pela bula de Cosentyx® é 300 mg de secuquinumabe por injeção subcutânea, com administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de administração de manutenção mensal. Cada dose de 300 mg de secuquinumabe é administrada por meio de 2 injeções subcutâneas de 150 mg (24)

Fonte: Bula do medicamento Cosentyx® (24).

Contraindicações: reações graves de hipersensibilidade ao secuquinumabe ou a qualquer um dos excipientes do medicamento (24).

Cuidados e Precauções: o medicamento tem o potencial de aumentar o risco de infecções, portanto deve-se ter cautela ao considerar seu uso em pacientes com infecção crônica ou histórico de infecção recorrente. Não deve ser administrado a pacientes com tuberculose ativa e, para casos de tuberculose latente, deve ser realizada quimioprofilaxia antes do início do tratamento com secuquinumabe. Não deve ser utilizado durante a gravidez (categoria de risco B) e deve-se ter cautela durante a amamentação, pois não é conhecida a sua excreção no leite humano. Os pacientes tratados com secuquinumabe que apresentem doença de Crohn ativa devem ser acompanhados atentamente, pois, em estudos clínicos, foram observadas exacerbações da doença, em alguns casos graves. Além disso, não devem ser administradas vacinas de vírus vivos concomitantemente ao secuquinumabe (24).

Eventos adversos: os mais frequentemente foram infecções do trato respiratório superior (especialmente nasofaringite, rinite). A maioria dessas reações foi de intensidade leve ou moderada (24).

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 2 - Preço de secuquinumabe proposto pelo demandante para a ampliação de uso do medicamento na psoríase.

| Apresentação | Preço unitário proposto pelo demandante ¹ | Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 18%) 18% ² | Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³ |
|---|--|--|--|
| Caneta preenchida, solução injetável, com 150 mg/ml | R\$ 612,00 por caneta, incluindo impostos | R\$ 2.774,80 (25) | R\$ 621,32, em 02/06/2020 (26) |

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (25);

³ Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS) (26).

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Na análise crítica do documento principal (dossiê) do demandante, a Secretaria-Executiva da Conitec considerou satisfatórias a pergunta PICO (Tabela 1), a estratégia de busca realizada e os critérios de elegibilidade adotados. Em sua busca na literatura, o demandante recuperou cinco estudos de revisão sistemática (RS) com metanálise em rede que incluíram a comparação entre secuquimumabe e adalimumabe para o tratamento da psoríase. Apesar de todos atenderem à pergunta de pesquisa proposta, a Secretaria-Executiva da Conitec considerou apenas a RS de Sbidian e col. (2020) (27), especialmente por conta do escopo de todas as RS selecionadas pelo demandante ser semelhante e pelo estudo de Sbidian e col. (2020), uma revisão Cochrane, ter sido considerado aquele com maior rigor metodológico dentre os demais (Quadro 3).

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

| | |
|---------------------------------|---|
| População | Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave |
| Intervenção (tecnologia) | Secuquimumabe |
| Comparador | Adalimumabe |
| Desfechos (Outcomes) | Eficácia, segurança e qualidade de vida |
| Tipo de estudo | Revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados randomizados com metanálise e ensaios clínicos controlados randomizados |

Pergunta: O uso do secuquimumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave quando comparado ao tratamento com adalimumabe?

Quadro 3 - Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.

| Estudos selecionados pelo demandante | Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec | |
|--------------------------------------|--|---|
| | Incluídos | Excluídos - Motivos |
| Sbidian e col. (2020) (27) | X | |
| Armstrong e col. (2020) (28) | | Escopo semelhante e menor rigor metodológico do que a RS de Sbidian e col. (2020) |
| Warren e col. (2020) (29) | | Escopo semelhante e menor rigor metodológico do que a RS de Sbidian e col. (2020) |

| | | |
|----------------------------|--|---|
| Yasmeen e col. (2020) (30) | | Escopo semelhante e menor rigor metodológico do que a RS de Sbidian e col. (2020) |
| Sawyer e col. (2019) (31) | | Escopo semelhante e menor rigor metodológico do que a RS de Sbidian e col. (2020) |

Dessa forma, os dados de eficácia e segurança foram extraídos do estudo de Sbidian e col. (2020) (27), que realizou uma RS com metanálise em rede comparando os tratamentos para psoríase. Os desfechos relatados pelo estudo foram classificados pela Secretaria-Executiva da Conitec, neste relatório, como: efeitos desejáveis da tecnologia ou efeitos indesejáveis da tecnologia, conforme segue abaixo.

6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Dentre os desfechos de eficácia avaliados na metanálise em rede selecionada estiveram: PASI 90, PASI 75, *Physician Global Assessment* (PGA) e qualidade de vida avaliada por escalas específicas da psoríase. Entretanto, o estudo não apresentou este último desfecho para a comparação entre adalimumabe e secuquinumabe. Os resultados dos demais foram abordados abaixo.

6.1.1 PASI 90

A melhora superior a 90% no *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), chamada de PASI 90, foi definida como o desfecho primário de eficácia na metanálise em rede de Sbidian e col. (2020) (27). Na comparação entre todos os medicamentos biológicos para psoríase, foram incluídas 82 publicações. Especificamente, na comparação entre secuquinumabe e adalimumabe, foi observado um Risco Relativo (RR) de 1,79 (IC95% 1,15-2,77), favorecendo o secuquinumabe.

6.1.2 PASI 75

Construída da mesma maneira que o PASI 90, a medida PASI 75 representa melhora superior a 75% no PASI. Para a avaliação desse desfecho foram utilizadas 93 referências. Ao comparar secuquinumabe com adalimumabe na metanálise em rede conduzida, verificou-se um RR de 1,58 (IC95% 1,13-2,21), a favor do secuquinumabe.

6.1.3 *Physician Global Assessment (PGA)*

A medida *Physician Global Assessment (PGA)*, ou Avaliação Global pelo Médico (em uma tradução livre para o português) é uma escala que gradua a psoríase de acordo com a gravidade das lesões do paciente (21). Na RS de Sbidian e col. (2020) (27), os autores definiram a eficácia com esse desfecho como a proporção de pacientes que atingiram os valores de 0 ou 1 na escala, referentes a “remissão completa” e “psoríase quase em remissão”, respectivamente. Na comparação entre secuquinumabe e adalimumabe, os autores obtiveram um RR de 1,81 (IC95% 1,18-2,77), também favorecendo o secuquinumabe quanto ao desfecho PGA.

6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Os desfechos de segurança, classificados neste relatório como efeitos indesejáveis da tecnologia, foram a ocorrência de eventos adversos graves e eventos adversos, também avaliados na metanálise em rede selecionada (27). Abaixo seguem as descrições dos resultados de interesse para a pergunta de pesquisa em questão.

6.2.1 Eventos Adversos Graves

Definida como desfecho primário de segurança, a ocorrência de eventos adversos graves dos medicamentos biológicos para o tratamento da psoríase foi avaliada por meio da metanálise em rede incluindo 85 publicações. Dentre os resultados obtidos, verificou-se que adalimumabe não apresentou diferença estatisticamente significativa em comparação ao secuquinumabe para esse desfecho. A comparação demonstrou um RR de 1,16 (IC95% 0,55-2,46), com o intervalo de confiança cruzando a chamada “linha de não efeito”, o que pode sugerir não haver diferença estatística quanto à segurança, entre ambos os medicamentos.

6.2.2 Eventos Adversos

Assim também, a ocorrência de eventos adversos foi um desfecho avaliado nas comparações entre adalimumabe e secuquinumabe no tratamento da psoríase. Neste, foi verificado um RR de 1,09 (IC95% 0,99-1,20). Além do intervalo de confiança cruzar a “linha de não efeito”, demonstrando não haver diferença estatisticamente significativa entre as opções terapêuticas, é importante ressaltar que ambos os limites, inferior e superior, estão bastante próximos de 1. Assim, sugere-se que adalimumabe e secuquinumabe podem apresentar um perfil de segurança semelhante no tratamento da psoríase.

6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A certeza das evidências foi avaliada por meio da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (32) (Tabela 2).

Todos os desfechos tiveram a certeza da evidência julgada como alta. Além disso, PASI 90 e eventos adversos graves foram classificados como desfechos de importância crítica por conta de sua relevância clínica na psoríase. Por se tratarem de dados advindos de uma metanálise em rede (27), apenas os valores de RR e seus intervalos de confiança puderam ser extraídos e, para isso, foram considerados no sumário dos resultados como um relato narrativo (Tabela 2).

Tabela 2 - Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE.

| Avaliação da certeza da evidência | | | | | | | Impacto | Certeza | Importância |
|--|-------------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|---|--------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delimitação do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | | | |
| PASI 90 | | | | | | | | | |
| 82 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | não grave | nenhum | Secuquinumabe vs Adalimumabe: RR 1,79 (IC95% 1,15-2,77) | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | CRÍTICO |
| Eventos adversos graves | | | | | | | | | |
| 85 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | não grave | nenhum | Adalimumabe vs Secuquinumabe: RR 1,16 (IC95% 0,55-2,46) | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | CRÍTICO |
| PASI 75 | | | | | | | | | |
| 93 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | não grave | nenhum | Secuquinumabe vs Adalimumabe: RR 1,58 (IC95% 1,13-2,21) | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | IMPORTANTE |
| Physician Global Assessment (PGA) | | | | | | | | | |
| 76 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | não grave | nenhum | Secuquinumabe vs Adalimumabe: RR 1,81 (IC95% 1,18-2,77) | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | IMPORTANTE |
| Eventos adversos | | | | | | | | | |

| Avaliação da certeza da evidência | | | | | | | Impacto | Certeza | Importância |
|-----------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|---|--------------|-------------|
| Ne dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | | | |
| 73 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | não grave | nenhum | Adalimumabe vs Secuquinumabe: RR 1,09 (IC95% 0,99-1,20) | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | IMPORTANTE |

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Nos desfechos de eficácia avaliados na metanálise em rede de Sbidian e col. (2020) (27), tais como PASI 90, PASI 75 e PGA, foi observada diferença estatisticamente significativa entre secuquinumabe e adalimumabe, favorecendo secuquinumabe. Assim, com base nesta evidência, sugere-se que de maneira geral secuquinumabe apresenta maior eficácia que adalimumabe no tratamento de psoríase. Quanto à segurança, na avaliação dos desfechos de eventos adversos graves e eventos adversos não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre ambos os tratamentos, indicando a possibilidade de haver uma segurança semelhante entre secuquinumabe e adalimumabe na psoríase. Em suma, a RS com metanálise em rede de Sbidian e col. (2020) (27) indicou que secuquinumabe possui eficácia superior e segurança semelhante a adalimumabe no tratamento da psoríase.

Entretanto, vale ressaltar que a RS em questão avaliou estudos sobre a utilização dos medicamentos biológicos nas mais variadas condições, e não necessariamente como primeira etapa de biológicos, isto é, estratificando por pacientes virgens de tratamento com biológicos. Dessa forma, não se sabe se os resultados de Sbidian e col. (2020) subestimaram ou superestimaram os reais efeitos de secuquinumabe e adalimumabe no subgrupo de pacientes que os utilizam pela primeira vez, dentre todos os biológicos disponíveis para tratamento da psoríase. Adicionalmente, os próprios autores ressaltaram em sua publicação que há a necessidade de se avaliar esse subgrupo de pacientes. Contudo, pontuaram que atualmente há escassez de estudos que forneçam dados suficientes para a realização de análises sistemáticas com esses pacientes virgens de biológicos.

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O Quadro 4 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (33).

Quadro 4 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

| Parâmetro | Especificação | Comentários |
|---|--|--|
| Tipo de estudo | Custo-utilidade | Adequado |
| Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador) | Secuquinumabe vs adalimumabe | Adequado, já que adalimumabe é a única opção terapêutica atualmente disponível para a primeira etapa de biológicos na psoríase |
| População em estudo e Subgrupos | Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave | Parcialmente adequado, já que a população-alvo da ampliação de uso são os pacientes em primeira etapa de biológicos (virgens de tratamento com biológicos) |
| Desfecho(s) de saúde utilizados | Anos de vida ajustados pela qualidade (<i>Quality-Adjusted Life-Year - QALY</i>) | Adequado |
| Horizonte temporal | Expectativa de vida da população brasileira (<i>life time</i>) | Adequado |
| Taxa de desconto | Para custos e benefícios, 5% ao ano | Adequado |
| Perspectiva da análise | SUS | Adequado |
| Medidas da efetividade | Estados de saúde “manutenção com biológico”, “manutenção convencional” e “morte” | A separação feita em “manutenção com biológico” foi considerada inadequada. Abaixo este ponto é melhor discutido. |
| Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades) | Estudo de custo-efetividade de Hendrix e col. (2018) (34) | Inadequado, pois se tratou de um estudo de custo-efetividade. Medidas de utilidade devem ser extraídas de estudos primários ou revisões sistemáticas. |
| Estimativa de recursos despendidos e de custos | Custos médicos diretos (custos de aquisição dos medicamentos) | Adequado |
| Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável) | Real (R\$) | Adequado |
| Método de modelagem | Markov | Adequado |
| Pressupostos do modelo | Apresentados abaixo | Apresentados abaixo |
| Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio | Determinística e probabilística | Adequado |



O demandante apresentou uma adaptação do modelo de custo-efetividade desenvolvido pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS/INC) (35), para a realização de sua avaliação econômica acerca da ampliação de uso de secuquinumabe para psoríase. Entretanto, as seguintes ressalvas sobre as adaptações foram destacadas:

- O estado de saúde “manutenção com biológico” do Markov foi fragmentado em “PASI ≥ 90 ” e “PASI 75-89” pelo demandante, conforme apresentado em seu dossiê. Entretanto, considerou-se que essa distinção não está de acordo com o PCDT de psoríase, que define PASI 75 como resposta suficiente para a manutenção do tratamento com os biológicos (36);
- O demandante separou no modelo as respostas aos tratamentos biológicos em “período de indução (16 semanas)” e “período pós-indução (16-52 semanas)”, a fim de incluir os dados de eficácia de Armstrong e col. (2020) (28), um outro estudo de metanálise em rede sobre biológicos no tratamento da psoríase em placas. Contudo, o modelo de custo-efetividade do NATS/INC foi construído com base na análise do *Institute for Clinical and Economic Review – ICER* (2018) (37), o qual também conduziu uma metanálise em rede, para os tratamentos até 16 semanas. Tendo em vista que ambos os estudos de comparação indireta adotaram critérios de elegibilidade distintos e que, devido à natureza metodológica de metanálises em rede, o estudo com a melhor evidência disponível idealmente deveria ser selecionado, considerou-se inadequada a utilização de ambos os estudos juntos sem ajuste estatístico algum. Caso o demandante tenha julgado que os dados de eficácia advindos da análise conduzida pelo ICER deveriam ser atualizados, a evidência que alimentou o modelo idealmente deveria ser inteiramente substituída pelos dados de uma metanálise em rede mais recente e possivelmente mais completa;
- Adicionalmente, resultados de eficácia a curto prazo, no período de indução (até 16 semanas), também foram apresentados por Armstrong e col. (2020) (28), publicação acrescentada pelo demandante à avaliação econômica. Entretanto, a não utilização desses dados no modelo não foi justificada, mesmo sendo resultados de uma análise mais recente que aquela do ICER (37);
- Para imputar os dados de Armstrong e col. (2020) (28) no modelo, o demandante calculou a diferença para cada uma das respostas PASI entre os períodos “10-16 semanas” e “44-60 semanas” apresentadas pelo estudo. Assim, considerou essas diferenças como as probabilidades para “PASI 50-74”, “PASI 75-89” e “PASI ≥ 90 ” com cada um dos medicamentos. Além desta premissa não ser justificada, os resultados de ambos os períodos foram obtidos por meio de análises estatísticas distintas e com a inclusão de diferentes estudos. Enquanto a eficácia a curto prazo (10-16 semanas) foi avaliada com uma metanálise em rede, utilizando estatística bayesiana, os resultados a longo prazo (44-60 semanas) foram sumarizados por meio de uma metanálise “tradicional”, sem os ajustes próprios de uma metanálise em rede (28). Dessa forma, os dados de eficácia de ambos os períodos não são complementares e não devem ser utilizados de maneira conjunta como parte de um mesmo dado, especialmente por conta da metodologia distinta adotada para síntese dos resultados em cada um dos períodos.

Tendo em vista que as adaptações realizadas pelo demandante foram consideradas inadequadas ou não justificadas, optou-se por utilizar o mesmo modelo do NATS/INC (35) (sem modificações estruturais), para a obtenção da razão de custo-efetividade a ser apresentada neste relatório. Além disso, foram comparados apenas os tratamentos com secuquinumabe e com adalimumabe, já que ustequinumabe atualmente é indicado somente na segunda etapa de biológicos, segundo o PCDT de Psoríase (21). As posologias e preços de aquisição pelo Ministério da Saúde foram ajustados, quando necessário. As quantidades de doses e custos de tratamento com adalimumabe e secuquinumabe são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Custos de tratamento até resposta e nas fases de manutenção com adalimumabe e secuquinumabe, na psoríase.

| Tratamento | Apresentação | Período de resposta (semanas) ³ | Doses até a resposta | Doses de manutenção (1 ano) | Doses de manutenção (anos seguintes) |
|----------------------------|-----------------|--|----------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| Adalimumabe ¹ | 40 mg | 16 | 10 | 18 | 24 |
| Secuquinumabe ² | 150 mg | 16 | 16 | 18 | 24 |
| | Custo unitário | Custo até resposta | | Custo manutenção (ano 1) | Custo manutenção (anos seguintes) |
| Adalimumabe ¹ | R\$ 439,87 (26) | R\$ 4.398,70 | | R\$ 7.917,66 | R\$ 10.556,88 |
| Secuquinumabe ² | R\$ 612,00 | R\$ 9.792,00 | | R\$ 11.016,00 | R\$ 14.688,00 |

¹ Dose inicial de 80 mg, realizada com duas unidades de 40 mg, seguida de doses de 40 mg em semanas alternadas;

² Dose de 300 mg, por meio de 2 cantes preenchidas de 150 mg, com administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de administração de manutenção mensal;

³ Períodos definidos de acordo com o PCDT de psoríase (21).

Os resultados da análise de custo-efetividade podem ser observados na Tabela 4.

Tabela 4 - Resultados da comparação incremental entre secuquinumabe e adalimumabe para psoríase.

| Medicamento | Custo do tratamento | QALYs | Custo incremental | Efetividade incremental | RCEI |
|-----------------------------|---------------------|--------|-------------------|-------------------------|----------------|
| Adalimumabe | R\$ 60.015,59 | 12,099 | - | - | - |
| Secuquinumabe 300 mg | R\$ 120.401,58 | 12,412 | R\$ 60.385,99 | 0,3139 | R\$ 192.348,62 |

Legenda:

A Tabela 4 demonstra que o uso de secuquinumabe no tratamento da psoríase representa uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 192.348,62/QALY, quando comparado ao adalimumabe. A partir da análise de sensibilidade probabilística (Figura 1) foi possível observar que em 100% das simulações secuquinumabe apresentou custo de tratamento e efetividade superiores ao adalimumabe, para psoríase.

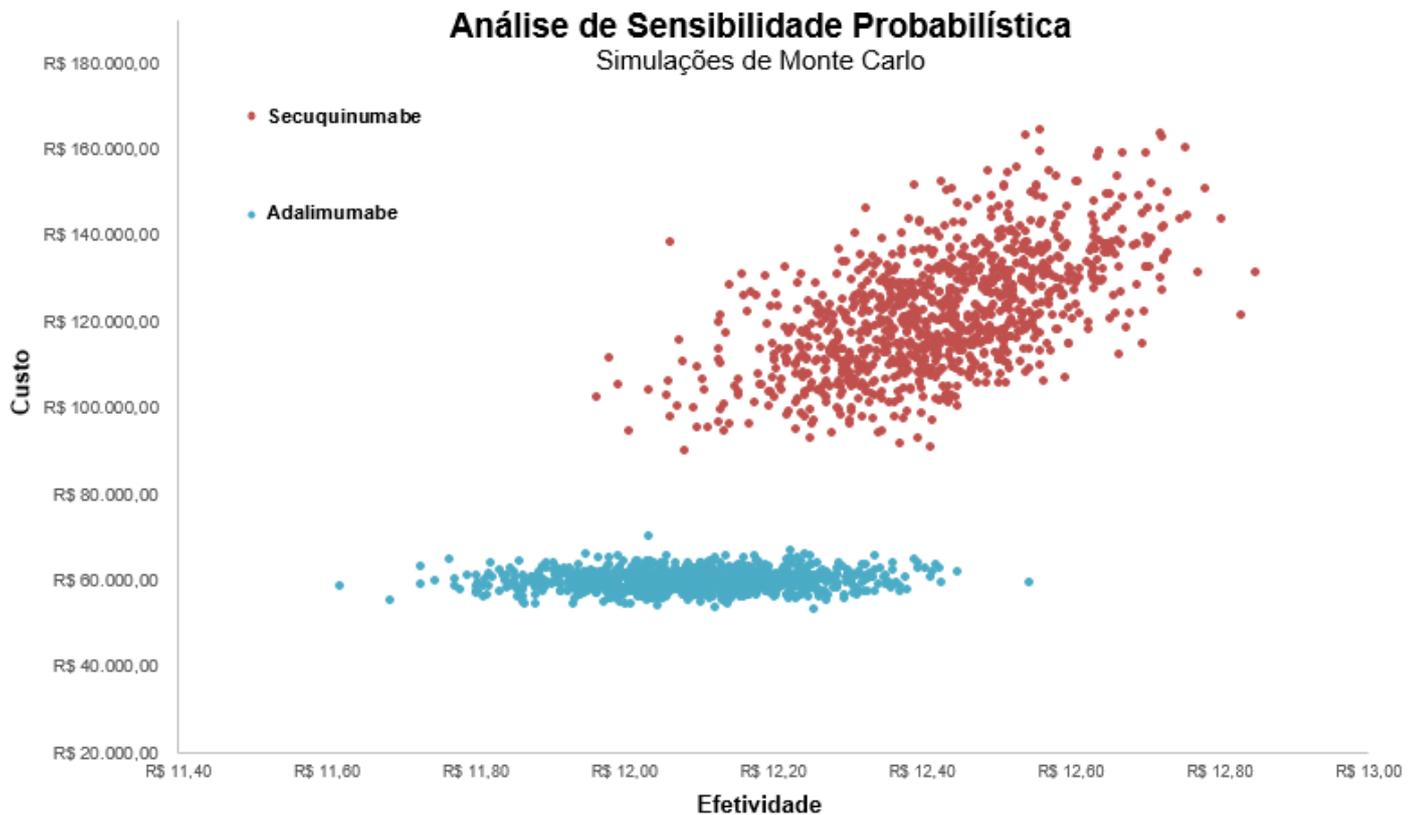


Figura 1 - Análise de sensibilidade probabilística comparando secuquinumabe e adalimumabe para o tratamento de psoríase.

No caso de se utilizar o mesmo parâmetro exploratório adotado pelo demandante, referente a uma disposição a pagar de até 2 PIB per capita/QALY ganho (R\$ 69.000/QALY, considerando o PIB per capita de 2019) (dossiê do demandante), secuquinumabe não seria custo-efetivo, conforme demonstrado na Figura 2. Nesta curva de aceitabilidade, a probabilidade de adalimumabe ser custo-efetivo é de 100%, observação que se mantém até um limiar de R\$ 100.000,00. Entretanto, ressalta-se que não há limiar de custo-efetividade definido no Brasil e esta análise considerando PIB per capita/QALY é exclusivamente exploratória.

Curva de aceitabilidade Benefício Monetário Líquido

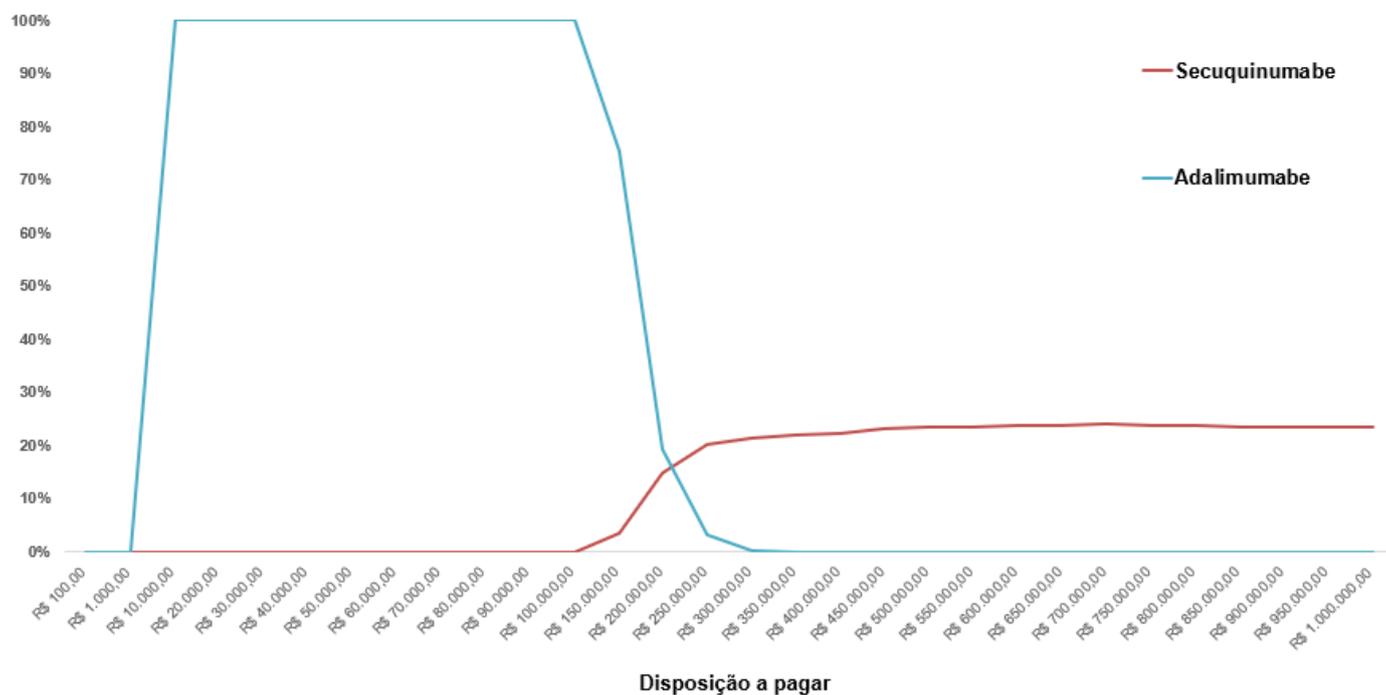


Figura 2 - Curva de aceitabilidade comparando secuquinumabe e adalimumabe para o tratamento de psoríase.

7.2 Impacto orçamentário

Apesar da proposta do demandante se tratar exclusivamente da ampliação de uso de secuquinumabe para a primeira etapa de biológicos no tratamento da psoríase, a análise de impacto orçamentário (AIO) conduzida considerou as duas etapas de biológicos, incluindo o ustequinumabe. Dessa forma, utilizando os mesmos parâmetros e premissas apresentados pelo demandante em seu dossiê, a Secretaria-Executiva da Conitec reproduziu a AIO apenas para a primeira etapa de biológicos no tratamento da psoríase no SUS.

A população considerada na reprodução da AIO levou em conta as projeções do demandante, as taxas de descontinuação retiradas da literatura e a distribuição dos pacientes (*market-share*) quanto à utilização de adalimumabe ou secuquinumabe, segundo o que foi informado pelo demandante em seu dossiê. A Tabela 5 demonstra as quantidades de pacientes elegíveis para os anos 2021-2025, sendo que no cenário proposto os pacientes novos (*naïves*) são distribuídos igualmente entre adalimumabe e secuquinumabe (50% cada), de maneira fixa e constante ao longo dos cinco anos de ampliação de uso. A partir do início de sua utilização, os pacientes podem descontinuar do tratamento, seguindo as seguintes taxas de descontinuação, assumidas no estudo de Hendrix e col. (2018) (34): 27% no primeiro ano e 15% nos demais para adalimumabe; e 16% no primeiro ano e 5% nos demais para secuquinumabe.

Tabela 5 - Estimativa da população elegível para o tratamento com secuquinumabe na primeira etapa de biológicos da psoríase.

| CENÁRIO ATUAL | | | | | | |
|-----------------------------------|------|------|------|------|------|-------|
| Adalimumabe | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | Total |
| Novos pacientes (<i>naives</i>) | 498 | 498 | 498 | 498 | 498 | 2490 |
| Manutenção em 1 ano | 0 | 364 | 364 | 364 | 364 | 1456 |
| Manutenção nos anos seguintes | 0 | 0 | 309 | 309 | 309 | 927 |
| Total | 498 | 862 | 1171 | 1171 | 1171 | 4873 |
| CENÁRIO PROPOSTO | | | | | | |
| Adalimumabe | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | Total |
| Novos pacientes (<i>naives</i>) | 249 | 249 | 249 | 249 | 249 | 1245 |
| Manutenção até 1 ano | 0 | 182 | 182 | 182 | 182 | 728 |
| Manutenção nos anos seguintes | 0 | 0 | 155 | 155 | 155 | 465 |
| Total | 249 | 431 | 586 | 586 | 586 | 2438 |
| Secuquinumabe | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | Total |
| Novos pacientes (<i>naives</i>) | 249 | 249 | 249 | 249 | 249 | 1245 |
| Manutenção até 1 ano | 0 | 209 | 209 | 209 | 209 | 836 |
| Manutenção nos anos seguintes | 0 | 0 | 199 | 199 | 199 | 597 |
| Total | 249 | 458 | 657 | 657 | 657 | 2678 |

Os custos de tratamento imputados foram os mesmos da avaliação econômica (35), sendo “custo até resposta” o custo de pacientes novos (*naives*), “custo manutenção (ano 1)” próprio dos pacientes que continuaram a utilizar o biológico até o final do primeiro ano, e “custo manutenção (anos seguintes)” referente aos pacientes que se mantiveram em tratamento com o primeiro biológico (adalimumabe ou secuquinumabe) a partir do segundo ano, sem fazer troca medicamentosa alguma. Os resultados da AIO reproduzida podem ser verificados na Tabela 6.

Tabela 6 - Impacto orçamentário incremental da ampliação de uso do secuquinumabe para primeira etapa de tratamento com biológicos na psoríase.

| Ano | População elegível | Impacto orçamentário com adalimumabe (Cenário base) ¹ | Taxa de difusão para o secuquinumabe | Impacto orçamentário com | Impacto Orçamentário Incremental com secuquinumabe |
|-----|--------------------|--|--------------------------------------|--------------------------|--|
|-----|--------------------|--|--------------------------------------|--------------------------|--|

**adalimumabe¹ e
secuquinumabe²**

| | | | | | |
|------------------------|-----|--------------------------|-----|--------------------------|--------------------------|
| 2021 | 498 | R\$ 2.190.552,60 | 50% | R\$ 3.533.484,30 | R\$ 1.342.931,70 |
| 2022 | 498 | R\$ 5.072.580,84 | 50% | R\$ 7.276.842,42 | R\$ 2.204.261,58 |
| 2023 | 498 | R\$ 8.334.656,76 | 50% | R\$ 11.836.070,82 | R\$ 3.501.414,06 |
| 2024 | 498 | R\$ 8.334.656,76 | 50% | R\$ 11.836.070,82 | R\$ 3.501.414,06 |
| 2025 | 498 | R\$ 8.334.656,76 | 50% | R\$ 11.836.070,82 | R\$ 3.501.414,06 |
| Total em 5 anos | | R\$ 32.267.103,72 | | R\$ 46.318.539,18 | R\$ 14.051.435,46 |

¹ Custo de tratamento anual com adalimumabe no primeiro ano = R\$ 12.316,36, e R\$ 10.556,88 nos anos seguintes;

² Custo de tratamento anual com secuquinumabe no primeiro ano = R\$ 20.808,00, e R\$ 14.688,00 nos anos seguintes.

Dessa forma, estimou-se que o impacto orçamentário incremental com a ampliação de uso de secuquinumabe na primeira etapa de biológicos para psoríase é de R\$ 1.342.931,70 no primeiro ano, R\$ 2.204.261,58 no segundo ano e R\$ 3.501.414,06 no terceiro, se mantendo constante até o quinto ano. Ao final dos cinco anos de ampliação de uso de secuquinumabe, estimou-se um impacto orçamentário incremental acumulado de R\$ 14.051.435,46 (Tabela 6). Ressalta-se que apesar da quantidade de pacientes que entram em tratamento a cada ano ser constante (498), esses indivíduos podem continuar com o mesmo medicamento da primeira etapa de biológicos da psoríase, o que explica um impacto orçamentário crescente, até sua estabilização a partir de 2023 (terceiro ano de ampliação de uso).

Quando comparado aos resultados da AIO conduzida pelo demandante, que demonstrou um impacto orçamentário incremental de aproximadamente R\$ 8,9 milhões ao longo de 5 anos de ampliação de uso, é possível observar um incremento de 57% no valor estimado.

Além das limitações quanto às estimativas de população elegível, parcelas do mercado (*market-share*) escolhidas para adalimumabe e secuquinumabe, taxas de descontinuação adotadas e condução da AIO baseada em todas as duas etapas de biológicos, incluindo ustequinumabe, o impacto orçamentário incremental com a ampliação de uso de secuquinumabe do demandante apresentou importantes incertezas relacionadas à sua dimensão, já que a análise de sensibilidade construída se baseou unicamente na variação de 20% da quantidade de pacientes novos a cada ano e na adoção de uma taxa de descontinuação de 23% para todos os biológicos em análise, sem diferenciação entre estes.



8 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

No caso de uma potencial ampliação de uso de secuquinumabe, para a primeira etapa de biológicos do tratamento de psoríase no SUS, será necessária a atualização do PCDT de psoríase (21) para redefinição do posicionamento das opções terapêuticas disponíveis nas etapas biológicas e dos critérios para utilização de cada uma destas.

Secuquinumabe já é adquirido pelo Ministério da Saúde para o tratamento de psoríase e outras indicações. Entretanto, tanto a AIO apresentada pelo demandante quanto a reproduzida pela Secretaria-Executiva da Conitec demonstraram um impacto orçamentário incremental significativo para a psoríase. Dessa forma, a sustentabilidade do SUS deverá ser avaliada com cautela quanto à viabilidade desta ampliação de uso.

9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos em primeira etapa da terapia biológica da psoríase.

No ClinicalTrials utilizou-se o termo “psoriasis”. No Cortellis™, empregou-se a seguinte estratégia de busca: *‘Indications & Therapy (Active Indications (Psoriasis)) AND Current Development Status (Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)’*.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os estudos de eficácia que testaram o medicamento que é objeto de análise desta demanda por incorporação: secuquinumabe. Da mesma forma, não se considerou o adalimumabe, contemplado no PCDT da Psoríase, como primeira etapa da terapia biológica em pacientes adultos. Assim como o risanquizumabe, que teve recentemente decisão favorável à incorporação, pela Conitec (22,36).

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency (EMA)* e *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* (38–40).

Diante do exposto, além do ixequizumabe, registrado na Anvisa desde 2017, foram detectadas no horizonte **nove** tecnologias potenciais para primeira linha de tratamento da psoríase moderada a grave (Quadro 5).

Quadro 5 - Medicamentos potenciais para primeira linha de tratamento da psoríase moderada a grave.

| Nome do princípio ativo | Mecanismo de ação | Via de administração | Estudos de eficácia | Aprovação para 1ª linha de tratamento da psoríase moderada a grave |
|-------------------------|--------------------------------------|----------------------|--|--|
| Apremilaste | Inibição da fosfodiesterase 4 | Oral | • Fase 3 ^a | <u>ANVISA</u> Registrado (2018) <u>EMA</u> Registrado (2015) <u>FDA</u> Registrado (2014) |
| Bimequizumabe | Inibição de IL-17A e IL-17F | Subcutânea | • Fase 3 ^a | <u>ANVISA, EMA, FDA</u> Sem registro |
| Brodalumabe | Antagonista de IL-17A | Subcutânea | • Fase 3 ^a • Fase 4 ^{b,c} | <u>ANVISA</u> Sem registro <u>EMA e FDA</u> Registrado (2017) |
| Certolizumabe pegol | Antagonista de TNF-α | Subcutânea | • Fase 3 ^a | <u>ANVISA</u> Registrado (2019) <u>EMA e FDA</u> Registrado (2018) |
| Deucravacitinibe | Inibidor de JAK-2 | Oral | • Fase 3 ^c | <u>ANVISA, EMA, FDA</u> Sem registro |
| Guselcumabe | Inibição de IL-23 | Subcutânea | • Fase 3 ^a | <u>ANVISA</u> Registrado (2018) <u>EMA e FDA</u> Registrado (2017) |
| Miriquizumabe | Antagonista de IL-23 | Subcutânea | • Fase 3 ^a | <u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro |
| Piclidenoson | Agonista de receptor de adenosina A3 | Oral | • Fase 3 ^b | <u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro |
| Tildraquizumabe | Inibidor de IL-23 | Subcutânea | • Fase 3 ^a | <u>ANVISA</u> Sem registro <u>FDA e EMA</u> Registrado (2018) |

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov (38–42).

Atualizado em: 20/10/2020.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; JAK – Janus Kinase; IL – interleucina; TNF-α – fator de necrose tumoral alfa.

^a O estudo está concluído;

^b O estudo está recrutando pacientes;

^c O estudo está ativo, mas não está recrutando pacientes.

O apremilaste é um inibidor da fosfodiesterase 4 (PDE 4), que modula a produção de mediadores pró-inflamatórios (incluindo PDE 4, TNF alfa, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23, IFN gama, leucotrienos e óxido nítrico) (41). Dentre outras indicações, esse medicamento possui registro no FDA para o tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave que são candidatas a fototerapia. Nas agências Anvisa e EMA, está indicado para o tratamento da psoríase em placas crônica moderada a grave em adultos que não responderam ou que têm uma contraindicação ou são

intolerantes a outra terapia sistêmica (38–40). Em 2016, as agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* e *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* avaliaram e recomendaram o medicamento apremilaste, mediante algumas condições (43,44). O NICE recomendou o apremilaste como uma opção para o tratamento da psoríase em placas crônica em adultos cuja doença não respondeu a outras terapias sistêmicas, incluindo ciclosporina, metotrexato e PUVA (psoraleno e luz ultravioleta-A), ou quando esses tratamentos são contraindicados ou não tolerados, somente se: a) a doença for grave, conforme definido por um PASI total de 10 ou mais e um Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (*Dermatology Life Quality Index - DLQI*) de mais de 10; b) o tratamento deverá ser interrompido se não obtiver resposta adequada em 16 semanas e define essa como uma redução de 75% na pontuação PASI (PASI 75) desde o início do tratamento ou uma redução de 50% na pontuação PASI (PASI 50) e uma redução de 5 pontos no DLQI desde o início do tratamento; c) a empresa oferecer o medicamento com o desconto acordado no esquema de acesso do paciente (43). O CADTH recomendou o uso do apremilaste para pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave que são candidatos à fototerapia ou terapia sistêmica, com resposta inadequada documentada, contraindicação ou intolerância a terapias sistêmicas convencionais, como metotrexato e ciclosporina; pacientes que de alguma forma não podem receber o tratamento com um produto biológico e que têm uma contraindicação (especificamente: infecções graves ou repetidas atribuíveis a produtos biológicos, infecção por hepatite B crônica ou malignidade ativa); os pacientes devem ser tratados em consulta com um médico dermatologista; o tratamento deve ser descontinuado se uma resposta PASI 75 não for demonstrada após 16 semanas de tratamento; e mediante redução de preço (44).

O bimequimabe é um anticorpo monoclonal humanizado, do tipo IgG1, que neutraliza as interleucinas IL-17A e IL-17F, com o potencial tratamento intravenoso da psoríase. Até a última atualização desta seção, ainda não havia sido registrado em nenhuma das agências reguladoras pesquisadas (38–40,42). Os estudos de fase 3 concluídos compararam o bimequimabe com o adalimumabe, diante disso as agências FDA e EMA estão analisando conceder o registro de aprovação da comercialização do medicamento. Ademais, em junho de 2018, o Comitê Pediátrico da EMA adotou um parecer positivo concordando com um plano de investigação pediátrica de bimequimabe para psoríase (39,41).

O brodalumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, do tipo IgG2 que se liga ao receptor IL-17A. No FDA está registrado para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos candidatos à terapia sistêmica ou fototerapia e que não apresentaram resposta ou perderam a resposta a outras terapias sistêmicas (40,41). Na EMA, está indicado para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos candidatos à terapia sistêmica (39). O NICE recomendou o brodalumabe como uma opção para o tratamento da psoríase em placas em adultos, somente se: a) a doença for grave, conforme definido por um PASI total de 10 ou mais e um DLQI de mais de 10; b) não houver resposta a outras terapias sistêmicas, incluindo ciclosporina, metotrexato e PUVA, ou essas opções sejam contraindicadas ou não toleradas; c) o tratamento deverá ser interrompido se não obtiver resposta adequada em 12 semanas e define essa como uma redução de 75% na pontuação PASI (PASI 75) desde o início do tratamento ou uma redução de 50% na pontuação



PASI (PASI 50) e uma redução de 5 pontos no DLQI desde o início do tratamento; d) a empresa fornecer o medicamento com o desconto acordado no esquema de acesso do paciente (45). O CADTH recomendou o uso do brodalumabe 210 mg para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave que são candidatos a terapia sistêmica ou fototerapia, se os seguintes critérios e condições forem atendidos: a) reembolsar de maneira semelhante a outros produtos biológicos reembolsados para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave; b) o tratamento deve ser descontinuado se não apresentar uma resposta após 12 a 16 semanas; c) custo do tratamento com brodalumabe não deve exceder o custo da terapia biológica mais barata incorporada para psoríase em placas (46).

O certolizumabe pegol, que já possuía registro na Anvisa para outras indicações clínicas, obteve autorização para acrescentar na bula o uso em pacientes com psoríase moderada a grave, apenas em 2019. Mesmo ano em que o NICE emitiu a recomendação de seu uso somente se: a) a doença for grave, conforme definido por um PASI total de 10 ou mais e um DLQI de mais de 10; b) não houver resposta a outras terapias sistêmicas, incluindo ciclosporina, metotrexato e fototerapia, ou essas opções são contraindicadas ou não toleradas; c) a menor dosagem de manutenção de certolizumabe pegol deve ser de 200 mg a cada 2 semanas, após a dosagem de indução; d) o tratamento deverá ser interrompido se não obtiver resposta adequada em 16 semanas e define essa como uma redução de 75% na pontuação PASI (PASI 75) desde o início do tratamento ou uma redução de 50% na pontuação PASI (PASI 50) e uma redução de 5 pontos no DLQI desde o início do tratamento; e) a empresa fornecer o medicamento conforme o arranjo comercial (47). Em 2020, a agência CADTH também avaliou o uso do certolizumabe pegol em pacientes com psoríase em placas moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica, desde que atenda aos seguintes critérios: a) o tratamento deve ser interrompido se não for demonstrada resposta em 16 semanas a resposta PASI 75; b) o paciente deve estar sob os cuidados de um médico dermatologista; c) o custo do tratamento com certolizumabe pegol deve resultar em economia de custos em comparação com o custo do tratamento com a terapia biológica alternativa menos cara reembolsada para o tratamento, já incorporado, da psoríase em placas moderada a grave (48).

O deucravacitinibe (BMS-986165), é um inibidor do receptor da tirosina quinase 2 pseudoquinase, que está em fase de pesquisa para o potencial tratamento oral de doenças autoimunes, principalmente psoríase. Até a última atualização desta seção, ainda não havia sido registrado em nenhuma das agências reguladoras pesquisadas (38–41). Em julho de 2018, foram iniciados dois estudos de fase III (POETYK-PSO-1 e POETYK-PSO-2), cujo comparador ativo é o apremilaste (42).

O guselcumabe é um anticorpo humanizado que se liga à subunidade p19 da interleucina IL-23. Nas agências reguladoras pesquisadas nesta análise, está registrado para o tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica ou fototerapia (38–41). Em 2018, o NICE avaliou e recomendou o guselcumabe como uma opção para o tratamento da psoríase em placas em adultos, conforme condições iguais às descritas na recomendação do medicamento certolizumabe pegol, exceto pelo item “c” (49). Já a recomendação do

CADTH, foi para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica ou fototerapia, com os critérios semelhantes ao do brodalumabe, exceto que o tratamento com guselcumabe deve ser descontinuado se não apresentar uma resposta após 16 semanas (50).

O mirikizumabe também é um anticorpo humanizado de alta afinidade contra a subunidade p19 de IL-23, que está em fase de pesquisa clínica para o potencial tratamento da psoríase. Até a última atualização desta seção, ainda não havia sido registrado em nenhuma das agências reguladoras pesquisadas (38–41). Em 2018 foram iniciados dois ensaios clínicos de fase III (OASIS-1 e OASIS-2) para avaliar a eficácia e segurança do mirikizumabe em que o comparador ativo utilizado é o secuquinumabe (42). No mesmo ano, o Comitê Pediátrico da EMA adotou um parecer positivo concordando com um plano de investigação pediátrica para o tratamento da doença de Crohn, psoríase e colite ulcerosa (39).

O piclidenoson é um agonista do receptor de adenosina A3 (A3AR), que inibe a produção de citocinas inflamatórias, de uso oral, que está sendo investigado para o tratamento da psoríase e artrite reumatoide (41). Até a última atualização desta seção, ainda não havia sido registrado em nenhuma das agências reguladoras pesquisadas (38–40). Em 2018, foi iniciado um ensaio clínico de fase III, em pacientes com psoríase moderada a grave, cujo comparador ativo foi o apremilaste. A conclusão desse estudo está prevista para dezembro de 2020 (42).

O tildaquizumabe é outro anticorpo monoclonal humanizado, do tipo IgG1, que se liga à subunidade p19 de IL-23. Nas agências EMA e FDA, está registrado para o tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica ou fototerapia. Até a última atualização desta seção, ainda não havia sido registrado na Anvisa (38–41). Em 2019 o NICE avaliou e recomendou o tildaquizumabe como uma opção para o tratamento da psoríase em placas em adultos, apenas se: a) a doença for grave, conforme definido por um PASI total de 10 ou mais e um DLQI de mais de 10; b) não houver resposta a outras terapias sistêmicas, incluindo ciclosporina, metotrexato e fototerapia, ou essas opções são contraindicadas ou não toleradas; c) o tratamento deverá ser interrompido se não obtiver resposta adequada entre 12 e 28 semanas e define essa como uma redução de 75% na pontuação PASI (PASI 75) desde o início do tratamento ou uma redução de 50% na pontuação PASI (PASI 50) e uma redução de 5 pontos no DLQI desde o início do tratamento; d) a empresa oferecer o tildaquizumabe com o desconto acordado no esquema de acesso do paciente (51). A agência canadense CADTH recebeu a demanda para avaliação do tildaquizumabe no ano passado, contudo, até a última atualização desta seção, estava em fase de análise (52).

Ressalta-se que as pesquisas também apontaram haver no horizonte, medicamentos biossimilares, de diversas empresas, registrados em outros países e em fase 3 de pesquisa clínica, do adalimumabe, etanercepte, infliximabe e ustequinumabe, para o tratamento da psoríase moderada a grave (41,42).

Quanto às informações sobre patentes, é importante informar que em 19/02/2019, o Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) deferiu o pedido nº PI 0513078-6 do secuquinumabe, depositado em 04/08/2005, portanto, a patente estará vigente no Brasil até 19/02/2029 (53).

10 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca por avaliações de secuquimabe, para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave, por outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), tais como *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) e *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC).

Como síntese dessa consulta, o NICE, CADTH, SMC e PBS recomendaram o uso de secuquimabe para pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave que tiveram falha terapêutica, intolerância ou contraindicação às terapias sistêmicas padrão (como ciclosporina, metotrexato e fototerapia), desde que o custo anual do tratamento com secuquimabe não exceda o custo anual do tratamento com biológico de menor custo disponível para o tratamento da psoríase (54–57). No caso da PHARMAC, a recomendação favorável ao tratamento com secuquimabe para psoríase não foi acompanhada de restrições à sua disponibilização (58). Além disso, a INFARMED recomendou o uso de secuquimabe no tratamento da psoríase, mas não em primeira linha terapêutica (59).

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos desfechos de eficácia avaliados na metanálise em rede de Sbidian e col. (2020) (26), tais como PASI 90, PASI 75 e PGA, foi observada diferença estatisticamente significativa entre secuquimabe e adalimumabe, favorecendo secuquimabe. Na avaliação dos desfechos de eventos adversos graves e eventos adversos não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre ambos os tratamentos. Assim, com base nesta evidência, indica-se que secuquimabe possui eficácia superior e segurança semelhante a adalimumabe no tratamento da psoríase. Entretanto, esta evidência considerou a utilização dos medicamentos biológicos nas mais variadas condições, e não necessariamente como primeira etapa de biológicos, isto é, em pacientes virgens de tratamento com biológicos. Dessa forma, não se sabe se os resultados de Sbidian e col. (2020) subestimaram ou superestimaram os reais efeitos de secuquimabe e adalimumabe no subgrupo de pacientes que os utilizam pela primeira vez, dentre todos os biológicos disponíveis para tratamento da psoríase. Na avaliação por meio da ferramenta GRADE, observou-se que com todos os desfechos houve alta certeza da evidência.

Por meio do modelo do NATS/INC (sem modificações estruturais), verificou-se que o uso de secuquimabe no tratamento da psoríase representa uma RCEI de R\$ 192.348,62/QALY, quando comparado ao adalimumabe. A partir da análise de sensibilidade probabilística foi possível observar que em 100% das simulações secuquimabe apresentou custo de tratamento e efetividade superiores ao adalimumabe, para o tratamento da psoríase. No caso de se utilizar o

mesmo parâmetro adotado pelo demandante, referente a uma disposição a pagar de até 2 PIB per capita/QALY ganho (R\$ 69.000/QALY, considerando o PIB per capita de 2019), secuquinumabe não seria custo-efetivo.

A AIO reproduzida pela Secretaria-Executiva da Conitec considerando apenas a primeira etapa de biológicos no tratamento da psoríase no SUS, utilizando os mesmos parâmetros e premissas do demandante, estimou um impacto orçamentário incremental de R\$ 1.342.931,70 no primeiro ano, R\$ 2.204.261,58 no segundo ano e R\$ 3.501.414,06 no terceiro, se mantendo constante até o quinto ano, com a ampliação de uso de secuquinumabe na primeira etapa de biológicos para psoríase. Ao final dos cinco anos de ampliação de uso de secuquinumabe, estimou-se um impacto orçamentário incremental acumulado de R\$ 14.051.435,46. Quando comparado aos resultados do demandante (aproximadamente R\$ 8,9 milhões ao longo de 5 anos), observou-se um incremento de 57% no valor estimado.

Assim, a partir das evidências avaliadas, indica-se que secuquinumabe possui eficácia superior e segurança semelhante ao adalimumabe, no tratamento de pacientes com psoríase. Entretanto essa observação deve ser interpretada com cautela, já que não há comparações entre adalimumabe e secuquinumabe estratificando pacientes virgens de medicamentos biológicos. Além disso, o tratamento com secuquinumabe apresentou uma RCEI superior, quando comparado ao adalimumabe, e um impacto orçamentário incremental significativo para o tratamento da psoríase, devendo ser considerada a sustentabilidade do SUS. No caso de uma potencial ampliação de uso de secuquinumabe para psoríase no SUS será necessária a atualização do PCDT de psoríase. Por fim, em uma comparação indireta, indica-se que secuquinumabe é menos custo-efetivo que risanquizumabe, recentemente incorporado para o tratamento da psoríase no SUS.

12 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 92ª Reunião Ordinária, no dia 04 de novembro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável à ampliação de uso do secuquinumabe como primeira etapa de terapia biológica para o tratamento da psoríase em pacientes adultos no SUS. Os membros da Conitec consideraram que apesar das novas evidências sobre secuquinumabe indicarem maior eficácia frente ao adalimumabe, risanquizumabe já foi incorporado recentemente para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave. Dessa forma, o entendimento tido pela Conitec em sua última apreciação do tema não foi alterado.

13 REFERÊNCIAS

1. Schaefer I, Rustenbach SJ, Zimmer L, Augustin M. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. *Dermatology*. 2008;217(2):169–72.
2. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Kremers HM. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(3):394–401.
3. Upala S, Sanguankeo A. Effect of lifestyle weight loss intervention on disease severity in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes*. 2015;39(8):1197–202.
4. Romiti R, Amone M, Menter A, Miot HA. Prevalence of psoriasis in Brazil - a geographical survey. *Int J Dermatol*. 2017;56(8):e167–8.
5. Augustin M, Krüger K, Radtke MA, Schwippel I, Reich K. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology*. 2008;216(4):366–72.
6. Ferrándiz C, Bordas X, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandía A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(1):20–3.
7. Aslanian FMNP, Lisboa FFCB, Iwamoto A, Carneiro SCS. Clinical and epidemiological evaluation of psoriasis: clinical variants and articular manifestations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(1):141–2.
8. Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol*. 2007;16(10):779–98.
9. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(5):829–35.
10. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006;296(14):1735–41.
11. Kremers HM, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE. Heart disease in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(2):347–54.
12. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJG, Neumann HAM. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis*. 2007;190(1):1–9.
13. Azfa RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(4):416–22.
14. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004;9(2):136–9.
15. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Jr ABF, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(3):401–7.
16. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263–71.
17. Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, Kerkhof PCM van de, Chimenti S, Lotti T, et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol*. 2006;155(4):729–36.
18. Chen X, Yang M, Cheng Y, Liu GJ, Zhang M. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broadband ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;23(10):CD009481.

19. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(4):643–59.
20. Romiti R, Maragno L, Arnone M, Takahashi MDF. Psoríase na infância e na adolescência. *An Bras Dermatol*. 2009;84(1):9–22.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta N° 10, de 06 de setembro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase [Internet]. 2019. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes/Portaria_SAES_SCTIE_10_2019.pdf
22. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Relatório de recomendação n° 534: Risanquizumabe para tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave. 2020.
23. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Relatório de Recomendação n° 477 da Conitec: Secuquinumabe (Cosentyx®) para Psoríase moderada a grave [Internet]. 2019. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_SECUQUINUMABE_PSORASE_SECRETARIO_2019_PORTARIA.pdf
24. Novartis Biociências S.A. Bula do medicamento Cosentyx® [Internet]. [cited 2020 Aug 11]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351101731201491/?substancia=25708>
25. Brasil. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Listas de preços de medicamentos [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 19]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>
26. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde - BPS [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 19]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>
27. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):CD011535.
28. Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J, et al. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 2020;156(3):258–69.
29. Warren RB, See K, Burge R, Zhang Y, Brnabic A, Gallo G, et al. Rapid Response of Biologic Treatments of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Comprehensive Investigation Using Bayesian and Frequentist Network Meta-analyses. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 2020;10:73–86. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13555-019-00337-y>
30. Yasmeen N, Sawyer LM, Malottki K, Levin LÅ, Didriksen Apol E, Jemec GB. Targeted therapies for patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response at 1 year. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2020;1–15. Available from: <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1743811>
31. Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, Yasmeen N, Wright E, Sohr A, et al. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220868.
32. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. 20014. 1–134 p.

34. Hendrix N, Ollendorf DA, Chapman RH, Loos A, Liu S, Kumar V, et al. Cost-effectiveness of targeted pharmacotherapy for moderate to severe plaque psoriasis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(12):1210-1217C.
35. Instituto Nacional de Cardiologia - Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Custo-efetividade de medicamentos biológicos no tratamento da psoríase em placas moderada a grave. Mendeley Data. 2020. p. Versão 2.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta N° 10, de 06 de setembro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase. 2019.
37. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Draft Evidence Report: Targeted Immunomodulators for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. Condition Update [Internet]. 2018. Available from: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/11/ICER_Psoriasis_Update_Draft_Report_04272018.pdf
38. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Página Inicial da Anvisa [Internet]. [cited 2020 Oct 20]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/>
39. European Medicines Agency. Página Inicial da EMA [Internet]. [cited 2020 Oct 20]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
40. Food & Drug Administration. Página Inicial do FDA [Internet]. [cited 2020 Oct 20]. Available from: www.fda.gov
41. Clarivate Analytics - Cortellis. Drug Report [Internet]. [cited 2020 Oct 20]. Available from: www.cortellis.com
42. National Institutes of Health. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Oct 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
43. National Institute for Health and Care Excellence. Recommendation - Apremilast for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology appraisal guidance [TA419] [Internet]. 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta419>
44. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. SR0478: Apremilast for Moderate to Severe Plaque Psoriasis [Internet]. 2016. Available from: <https://www.cadth.ca/apremilast-6>
45. National Institute for Health and Care Excellence. Recommendation - Brodalumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology appraisal guidance [TA511] [Internet]. 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta511/chapter/1-Recommendations>
46. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. SR0547: Brodalumab for Moderate to Severe Plaque Psoriasis [Internet]. 2018. Available from: <https://www.cadth.ca/brodalumab>
47. National Institute for Health and Care Excellence. Recommendation - Certolizumab pegol for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology appraisal guidance [TA574] [Internet]. 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta574/chapter/1-Recommendations>
48. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. SR0587: Certolizumab pegol for Moderate to Severe Plaque Psoriasis [Internet]. 2020. Available from: <https://www.cadth.ca/certolizumab-pegol-19>
49. National Institute for Health and Care Excellence. Recommendation - Guselkumab for treating moderate to severe plaque psoriasis [Internet]. 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta521/chapter/1-Recommendations>
50. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. SR0530: Guselkumab for Moderate to Severe Plaque Psoriasis [Internet]. 2018. Available from: <https://www.cadth.ca/guselkumab>
51. National Institute for Health and Care Excellence. Recommendation - Tildrakizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology appraisal guidance [TA575] [Internet]. 2019. Available from:

- <https://www.nice.org.uk/guidance/ta575/chapter/1-Recommendation>
52. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. SR0624: Tildrakizumab for Moderate to Severe Plaque Psoriasis [Internet]. 2019. Available from: <https://www.cadth.ca/tildrakizumab>
 53. Instituto Nacional da Propriedade Intelectual. Página Inicial do INPI [Internet]. [cited 2020 Oct 20]. Available from: <https://www.gov.br/inpi/pt-br>
 54. National Institute for Health and Care Excellence. Recommendation - Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology appraisal guidance [TA350] [Internet]. 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta350>
 55. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. SR0407: Secukinumab for Moderate to Severe Plaque Psoriasis [Internet]. 2015. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0407_Cosentyx_Oct-30-15.pdf
 56. Scottish Medicines Consortium. SMC No. (1054/15) [Internet]. 2015. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2292/secukinumab_cosentyx_final_may_2015_amended_050615_for_website.pdf
 57. The Pharmaceutical Benefits Scheme. Public Summary Document – March 2015 PBAC Meeting: SECUKINUMAB [Internet]. 2015. Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/secukinumab-psd-march-2015.pdf>
 58. Pharmaceutical Management Agency. Record of the Dermatology Subcommittee meeting held at PHARMAC on 20 October 2017 [Internet]. 2017. Available from: <https://pharmac.govt.nz/assets/ptac-dermatology-subcommittee-minutes-2017-11.pdf>
 59. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Relatório de avaliação prévia do medicamento para uso humano em meio hospitalar: secukinumab [Internet]. 2016. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Cosentyx_secukinumab_PP_ParecerNet_082016.pdf/Ofce232e-0696-48a8-b821-6cc2fef6d7f6

