Brasília, DF | Novembro de 2024

Relatório de recomendação

MEDICAMENTO Nº 952

Ixequizumabe no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS
Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70.058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-2848
Site: https://www.gov.br/conitec/pt-br
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório
Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA)
Cláudia Lima Vieira
Grace Anne Azevedo Doria
Alícia Dorneles Dornelles
Cecília de Oliveira Carvalho Faria
Arthur Minas Alberti
Julia Milke
Fernando Silvestre Azambuja
Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Monitoramento do Horizonte Tecnológico
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SECTICS/MS
Viviane Del Lama Cardoso Salas
Aline do Nascimento
Ana Carolina de Freitas Lopes

Propriedade Intelectual (patente)
Munique Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA (ISC/UFBA)
Anny Bandeira
Igor Myron
Jorge Iriart
Mônica Nunes

Perspectiva do paciente
COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS
Clarice Moreira Portugal
Aérica de Figueiredo Pereira Meneses
Andrea Brígida de Souza
Andrija Oliveira Almeida

Luiza Nogueira Losco
Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão
Nathália Siqueira Sardinha da Costa - CGATS/DGITS/SECTICS/MS
Daniel da Silva Pereira Curado - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação
Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS
Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão
Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS
Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm 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 Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, 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 qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas 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 ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto n° 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos

e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em 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.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, 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.

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma do tratamento dos pacientes com psoríase. 18
Figura 2. Fluxograma do processo de elegibilidade. 27
Figura 3. Ilustração do desempenho dos diferentes tratamentos nos desfechos PASI90 e eventos adversos graves. 33
Figura 4. Ilustração do desempenho dos diferentes tratamentos nos desfechos PASI e eventos adversos graves 36
Figura 5. Representação do modelo econômico utilizado 43
Figura 6. Plano de custo-efetividade com todas as estratégias comparadas de acordo com o demandante. 49
Figura 7. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística. 50
Figura 8. Tecnologias citadas na Consulta Pública nº 58/2024. 66

Lista de Quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia. 21
Quadro 2. Preço da tecnologia. 23
Quadro 3. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e “study design” [desenho de estudo]) elaborada pelo grupo demandante em comparação ao NATS. 24
Quadro 4. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas. 32
Quadro 5. tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe. 57
Quadro 6 - Características dos participantes da CP nº 58/2024 60
Quadro 7. Estudos anexados e motivos de exclusão 69

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características do dossiê anterior e do presente dossiê de incorporação do ixequizumabe para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe. 20
Tabela 2. Principais características dos estudos incluídos pelo NATS. 28
Tabela 3. Desfechos PASI75, PASI90 e PASI100 na comparação ixequizumabe versus secuquinumabe, risanquizumabe e ustequinumabe. 34
Tabela 4. Eventos adversos sérios e eventos adversos gerais do ixequizumabe versus secuquinumabe, risanquizumabe e ustequinumabe. 35
Tabela 5. Certeza de evidência para o desfecho de eficácia e segurança 38
Tabela 6. Componentes da questão de pesquisa 41

Tabela 7. Probabilidades de resposta utilizadas no modelo econômico. 44
Tabela 8. Probabilidades de descontinuação utilizadas no modelo econômico. 44
Tabela 9. Dados de utilidade utilizados no modelo econômico. 45
Tabela 10. Custos dos comparadores de acordo com o demandante. 45
Tabela 11. Custos dos tratamentos de acordo com o demandante 46
Tabela 12. Custo de manejo dos pacientes em manutenção com medicamento biológicos. 46
Tabela 13. Parâmetros variados na análise de sensibilidade probabilística. 48
Tabela 14. Resultados do modelo econômico realizado pelo demandante. 48
Tabela 15. Resultado da análise de custo-utilidade realizado pelo NATS sendo o risanquizumabe considerado como referência 50
Tabela 16. Resultado da análise de custo-utilidade realizado pelo NATS sendo o secuquinumabe considerado como referência: 50
Tabela 17. Características da análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante 51
Tabela 18. Número de pacientes únicos 52
Tabela 19. População projetada – Cenário base. 53
Tabela 20. População projetada – Cenário alternativo. 53
Tabela 21. *Market-share* cenário atual. 53
Tabela 22. *Market-share* cenário projetado. 54
Tabela 23. Resultado impacto orçamentário – cenário base (R$). Realizado pelo demandante 54
Tabela 24. Resultado impacto orçamentário – cenário alternativo (R$). Realizado pelo demandante 54
Tabela 25. Resultado análise impacto orçamentário realizado pelo NATS (R$). Cenário base 55
Tabela 26. Resultado análise impacto orçamentário realizado pelo NATS (R$). Cenário alternativo 55
Tabela 27. Avaliação econômica inicial: 72
Tabela 28. Avaliação econômica pós consulta pública: 72
Tabela 29. Análise de impacto orçamentário inicial: 73
Tabela 30. Análise de impacto com novo preço pós CP e Market-share mais conservador (cenário 1) 73
Tabela 31. Análise de impacto com novo preço pós CP e *Market-share* mais agressivo (cenário 2) 73

SUMÁRIO

Sumário

Lista de Figuras 6

Lista de Quadros 6

Lista de Tabelas 6

SUMÁRIO 8

1. APRESENTAÇÃO 11

2. CONFLITOS DE INTERESSE 11

3. RESUMO EXECUTIVO 12

4. INTRODUÇÃO 15

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença 15

4.2 Tratamento recomendado 16

4.3 Recomendação anterior da Conitec 19

4.3.1 Principais diferenças do relatório atual com o relatório anterior 20

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA 21

5.1 Contraindicações 22

5.2 Precauções e advertências 22

5.3 Eventos adversos 23

5.4 Preço proposto para incorporação 23

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS 24

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante 24

6.2 Avaliação crítica da demanda 26

6.3 Busca e seleção de estudos realizadas pelo NATS 26

6.4 Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS 28

6.5 Risco de viés dos estudos selecionados realizado pelo NATS 30

6.6 Efeitos desejáveis da tecnologia 32

6.6.1 PASI75, PASI90, PASI100 e PGA 32

6.6.2 Qualidade de vida 35

6.7 Efeitos indesejáveis da tecnologia 35
6.7.1 Eventos adversos 35
6.8 Certeza geral das evidências (GRADE) realizada pelo NATS 37
6.9 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis 40
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS 41
7.1 Avaliação de custo-efetividade pelo demandante 41
7.1.1 Estrutura do modelo 42
7.1.2. Parâmetros clínicos 44
7.1.3. Parâmetros de utilidade 45
7.1.4. Parâmetros de custos 45
7.1.6. Análises de sensibilidade probabilística 49
7.1.7. Resultados 49
7.1.8 Análise de sensibilidade probabilística 50
7.2 Análise crítica de custo-efetividade pelo NATS 51
7.3 Análise do impacto orçamentário pelo demandante 52
7.3.1 Métodos 53
7.3.1.1 Intervenção 53
7.3.1.2 Comparadores 53
7.3.1.3 Perspectiva 53
7.3.1.4 Horizonte temporal 53
7.3.1.5 Dados de custo 54
7.3.1.6 População alvo 54
7.3.1.7 Market-share 55
7.4 Resultados 56
7.4.1 Impacto orçamentário – cenário base 56
7.4.2 Impacto orçamentário – cenário alternativo 56
7.5. Análise crítica do impacto orçamentário realizada pelo NATS 56
8. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS 57

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO 58

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS 59

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE 60

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC 61

13. CONSULTA PÚBLICA 61

13. 1 METODOLOGIA 61

13.2 RESULTADOS DA CONSULTA PÚBLICA 61

13.2.1 OPINIÕES SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC 63

13.2.1.1 Efetividade do medicamento 63

13.2.1.2 Melhora da qualidade de vida 64

13.2.1.3 Alto custo 64

13.2.1.4 Mais opções terapêuticas 65

13.2.1.5 EXPERIÊNCIA COM A TECNOLOGIA EM AVALIAÇÃO 65

13.2.2 EXPERIÊNCIA COM OUTRAS TECNOLOGIAS 67

13.2.3 CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS 70

15. DECISÃO 76

16. REFERÊNCIAS 77

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação crítica das evidências científicas apresentadas pelo demandante Eli Lilly sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do ixequizumabe para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe no Sistema Único de Saúde (SUS). Este relatório foi elaborado pelo Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ixequizumabe.

Indicação: Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe.

Demandante: Elly Lilly do Brasil Ltda.

Introdução: A psoríase é uma doença sistêmica inflamatória crônica e autoimune, não contagiosa, com manifestações cutâneas, ungueais e articulares, caracterizada por lesões avermelhadas e descamativas. Essas lesões podem variar em gravidade e extensão, desde pequenas áreas localizadas até grandes superfícies corporais. Ademais, podem apresentar coceira, dor, queimação, descamação assim como edema e rigidez nas articulações. Mesmo em casos de psoríase com envolvimento mínimo da superfície corporal, a doença pode ter um impacto significativo funcional, social e psicológico com maior risco de problemas psiquiátricos como ansiedade, depressão e ideações suicidas, que podem também impactar negativamente o curso da doença. A psoríase é uma condição crônica para a qual não há cura disponível até o momento. Os casos graves, correspondendo a 20% a 30%, frequentemente exigem terapia sistêmica, incluindo os produtos biológicos. Atualmente, no SUS, existem três opções terapêuticas para a população de adultos com psoríase moderada a grave, em segunda etapa após falha, toxicidade ou contraindicação ao adalimumabe, sendo eles o ustequinumabe (anticorpo monoclonal que se liga às IL-12 e IL-23), secuquinumabe (um anticorpo monoclonal IgG1 humano que se liga a IL-17A) e o risanquizumabe (anticorpo monoclonal IgG1 humanizado que inibe seletivamente a IL-23). No entanto, a troca de biológico se tornou comum na prática clínica, pois nem todos os pacientes respondem de forma satisfatória ao tratamento.

Pergunta: O uso de ixequizumabe no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe é eficaz e seguro quando comparado a ustequinumabe, risanquizumabe e secuquinumabe?

Evidências clínicas: Foram incluídas três revisões sistemáticas (RS) com meta-análise em rede, sendo uma delas presente na análise do demandante. Foi utilizado o AMSTAR-2 para avaliar a qualidade metodológica das revisões e o GRADE para avaliar a certeza da evidência. Na fase de indução, em relação à obtenção de Índice de Área e Severidade da Psoríase (PASI) 75, as três revisões indicam que o ixequizumabe é mais eficaz que o ustequinumabe, enquanto apenas duas mostraram benefícios adicionais para o ixequizumabe quando comparado ao secuquinumabe. Na comparação com risanquizumabe não houve diferença estatística. A certeza no corpo de evidências para este desfecho é baixa ou moderada. Quanto ao PASI90, o ixequizumabe se mostrou mais eficaz que o secuquinumabe e o ustequinumabe nas três revisões. Novamente não houve diferença estatística na comparação com risanquizumabe. A certeza no corpo de evidências para este desfecho é baixa ou moderada. Apenas uma das RS avaliou o PASI100, sugerindo que o ixequizumabe é novamente mais eficaz que o secuquinumabe e ustequinumabe. A certeza no corpo de evidências para este desfecho é moderada. Sobre o período de manutenção, dados oriundos de uma comparação direta sugerem que o ixequizumabe é mais eficaz que o ustequinumabe, em relação ao PASI90 e PASI75. Para o desfecho Avaliação Global pelo Médico (PGA), avaliado apenas por uma das RS, o ixequizumabe se mostrou mais eficaz que o ustequinumabe, sem diferença estatística para as demais comparações. A certeza no corpo de evidências para este desfecho é baixa ou moderada. O desfecho qualidade de vida foi avaliado apenas por uma das RS. A única comparação que apresentou diferença significativa foi ixequizumabe *vs* ustequinumabe, favorecendo o comparador: DMP= - 0,36 (IC95% -0,61 a -0,11), com certeza no corpo de evidências baixa ou moderada. No que se refere à ocorrência de eventos adversos (EA) graves no período de indução, não houve diferenças significativas nas comparações com secuquinumabe e ustequinumabe. Já a ocorrência de EA gerais foi maior para ixequizumabe que para risanquizumabe. A certeza no corpo de evidências para este desfecho é moderada ou baixa. Por último, o abandono de tratamento por evento adverso mostrou diferenças significativas para todas as comparações realizadas, com maior frequência para risanquizumabe, e a certeza no corpo de evidências foi considerada moderada.

Avaliação econômica: Em relação à avaliação econômica, o demandante propôs uma análise de custo-utilidade do ixequizumabe, em comparação ao ustequinumabe, risanquizumabe e secuquinumabe, que são os outros tratamentos de segunda linha disponíveis no SUS. O modelo utilizado pelo demandante possui uma estrutura híbrida, combinando uma árvore de decisão, seguido por um modelo de Markov (para o período de manutenção, ciclos anuais), considerando um horizonte temporal *life time*. Utilizando o valor proposto pelo demandante (R$ 1.220,21), a análise de custo-utilidade em

relação aos comparadores resultou em uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R$ 324.580,72/ano de vida ajustado pela qualidade (QALY). O NATS refez as análises e obteve o mesmo resultado para RCUI para a comparação com ustequinumabe. Ao considerar o par de comparação risanquizumabe-ixequizumabe, verifica-se a RCUI de R$ 1.169.953,33/QALY, visto que, apesar do menor custo, há também uma menor efetividade do ixequizumabe. Considerando a comparação ixequizumabe-secuquinumabe, calculou-se RCUI de R$ 275.625,00/QALY. Em todos os pares de comparação, a razão de custo-utilidade ultrapassa o limiar de R$ 40 mil/QALY, indicando cenários não custo-efetivos para utilização do ixequizumabe.

Análise do impacto orçamentário: A população elegível foi estimada por meio de demanda aferida em consulta ao DATASUS para contabilizar o número de pacientes recebendo risanquizumabe, ustequinumabe e secuquinumabe, de 2019 a 2023. Os pacientes por tratamento para os próximos anos foram estimados no cenário base utilizando uma tendência linear, e para o cenário alternativo os pacientes foram projetados utilizando o crescimento populacional. O horizonte temporal foi 5 anos. Em relação ao *market-share*, foi considerado que ixequizumabe iniciaria o primeiro ano com 8% de participação, aumentando para 10%, 13%, 17% e 19%. Na análise do demandante, para o cenário base, o custo incremental seria de R$ 1,5 milhões no primeiro ano após incorporação, chegando em um acumulado total em 5 anos de aproximadamente R$ 17,58 milhões. O resultado do cenário alternativo seria de R$ 958 mil no primeiro ano após incorporação, chegando em um acumulado total em 5 anos de aproximadamente R$ 14,24 milhões. O NATS refez as análises considerando um cenário mais agressivo, em que o *market-share* do ixequizumabe seria de 10%, 12%, 15%, 20% e 25% nos primeiros anos. Sendo assim, no cenário base o custo incremental no primeiro ano após incorporação seria de R$ 1,88 milhões, e ao final de 5 anos de aproximadamente R$ 21,53 milhões. Enquanto no cenário alternativo o custo incremental seria de R$ 1,2 milhões aproximadamente e chegando em um acumulado total em 5 anos de aproximadamente R$ 19,01 milhões.

Recomendações internacionais: Nas agências *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) do Canadá, no *National Institute of Health and Care Excellence* (NICE) da Inglaterra, no *Scottish Medicines Consortium* da Escócia, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) – Austrália e na agência francesa *Haute Autorité de Santé*, o ixequizumabe foi recomendado, porém sob as seguintes condições: resposta inadequada às terapias sistêmicas convencionais, contraindicação ou intolerância. Além dessas condições, o NICE apenas recomenda caso a empresa fabricante forneça o desconto combinado. Não foi encontrado nenhum registro nas agências *Health Technology Assessment and Assessment of Social Services* (SBU) da Suécia e na *Pharmaceutical Management Agency* (Pharmac) da Nova Zelândia.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foi identificada uma tecnologia a fim de compor o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe. A tecnologia identificada foi: apremilaste (Inibidor PDE4), registrado na FDA e EMA e recomendado pela NICE e CADTH.

Considerações finais: Em relação às evidências de eficácia, o ixequizumabe se mostrou mais eficaz do que secuquinumabe e ustequinumabe em alguns dos desfechos avaliados, com certeza no corpo de evidência foi sempre baixa ou moderada. Na comparação com risanquizumabe, não foram observadas diferenças em nenhum dos desfechos de eficácia avaliados. Os medicamentos apresentaram perfis de segurança semelhantes, com o ixequizumabe apresentando um pequeno aumento de EA gerais em relação ao risanquizumabe, com certeza no corpo de evidências moderada. Quanto à avaliação econômica, a razão de custo-efetividade está acima do limiar de custo-efetividade estabelecido pela Conitec. Para a comparação com risanquizumabe, apesar de apresentar um custo menor, o ixequizumabe tem uma eficácia também menor.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 38/2024 esteve aberta de 03/06/2024 a 12/06/2024 e 24 pessoas se inscreveram. No relato, a participante mencionou que faz uso do medicamento desde 2020 e que obteve melhora significativa do seu quadro clínico, mais especificamente a total remissão dos sintomas, e de sua qualidade de vida com o advento da tecnologia avaliada. Os bons resultados do ixequizumabe foram contrapostos aos de outros medicamentos. A esse respeito, foram citados os eventos adversos relacionados ao metotrexato e a falha terapêutica do adalimumabe.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 132ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 08 de agosto de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do ixequizumabe no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância,

hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe. Os membros consideraram que o ixequizumabe não demonstrou vantagens clínicas que justificassem o seu valor incremental frente aos medicamentos atualmente disponíveis no SUS para esta população.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 58 foi realizada entre os dias 17 de setembro e 7 de outubro de 2024, recebendo o total de 457 contribuições, das quais 441 (96,6%) foram favoráveis à incorporação da tecnologia no SUS, oito (1,7%) afirmaram ser desfavoráveis e oito (1,7%) não tinham opinião formada. Todas as contribuições foram submetidas à análise de conteúdo temática. Os participantes da consulta pública destacaram a segurança e efetividade do ixequizumabe com melhora na qualidade de vida dos pacientes e na adesão ao tratamento, apresentando poucos eventos adversos. O medicamento representa, também, uma opção de tratamento quando há falhas terapêuticas. Em relação às outras tecnologias experimentadas, os participantes relataram que, embora muitos medicamentos, já incorporados ao SUS, apresentem efeito imediato e grande efetividade, há falhas terapêuticas no seu uso com o tempo e alguns apresentaram eventos adversos graves. No tópico "evidências científicas" foram enviados 12 anexos que reforçavam a eficácia do ixequizumabe, mas que não atendiam a pergunta PICO. Houve nova proposta de preço pelo demandante após CP, que resultou em RCEI menores.

Nova proposta de preço: O demandante enviou nova proposta de redução de preço para R$ 1.117,00 durante a CP nº 58/2024. Com o novo preço e utilizando o modelo econômico anterior, a RCUI foi R$ 238.704,90/QALY e o impacto orçamentário demonstrou potencial economia de R$ 1.333.262 milhões no 1º ano e R$ 7.381.214 milhões acumulado em 5 anos.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 135ª Reunião Ordinária, no dia 08 de novembro de 2024, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação de Ixequizumabe no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe. Os membros reafirmaram que o ixequizumabe não demonstrou vantagens clínicas que justificassem o seu valor incremental frente aos medicamentos atualmente disponíveis no SUS para esta população, mesmo após as atualizações das análises econômicas e impacto orçamentário, em virtude do novo preço proposto pelo demandante. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 949/2024.

Decisão: não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o ixequizumabe para tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe, publicada no Diário Oficial da União, número 247, Seção 1, página 295, em 24 de dezembro de 2024.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED*	Apresentação de 80mg/mL sol. injetável contendo 1 seringa preenchida vidro transparente 1mL: R$ 5.580,41 (PMVG 18%)
Preço final proposto para incorporação	Apresentação de seringa preenchida: R$ 1.117,00
Desconto sobre preço CMED*	Desconto de 79,98% em relação ao PMVG 18%
Custo de tratamento por paciente**	R$ 20.106,00 no 1º ano e R$ 14.520,95 a cada ano subsequente
RCEI final	R$ 238.704,90/QALY
População estimada	11.030 pacientes no 1º ano pós incorporação e 11.396 pacientes no 5º ano
Impacto orçamentário	Potencial economia de R$ 1.333.262 no 1º ano e R$ 7.381.214 acumulado em 5 anos

*Preço CMED vigente em 09/07/2024. ** Considerado o custo de aquisição do medicamento.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A psoríase é uma doença sistêmica inflamatória crônica e autoimune, não contagiosa, com manifestações cutâneas, ungueais e articulares, caracterizada por lesões avermelhadas e descamativas. Essas lesões podem variar em gravidade e extensão, desde pequenas áreas localizadas até grandes superfícies corporais. Ademais, podem apresentar coceira, dor, queimação, descamação assim como edema e rigidez nas articulações. Apresenta-se de forma cíclica, com sintomas que desaparecem e reaparecem periodicamente. Apesar de possuir predisposição genética, fatores ambientais e estresse podem ser importantes agravantes (1–3).

A complexidade da psoríase vai além das manifestações cutâneas, pois pode também estar associada a comorbidades como artrite psoriásica, doenças cardiovasculares e distúrbios psicossociais, impactando significativamente a qualidade de vida dos pacientes (1,4). Do ponto de vista epidemiológico, a psoríase afeta aproximadamente 125 milhões de pessoas da população mundial e a prevalência global varia entre <1 a 11% de adultos. Mulheres e homens são acometidos igualmente e embora a psoríase possa se manifestar em qualquer idade, há uma maior incidência em adultos acima de 18 anos (1,5).

No Brasil, os dados disponíveis do Censo Dermatológico da Sociedade Brasileira de Dermatologia mostram que 5 milhões de brasileiros vivem com o diagnóstico (6). Romiti e colaboradores (2017) demonstraram, em estudo de prevalência realizado por consulta telefônica, que, de 3.002 pessoas consultadas, 117 (1,31%) reportaram ter diagnóstico de psoríase, havendo distribuição semelhante para ambos os sexos (homens 50,4% e mulheres 49,6%) (7).

A patogênese da psoríase é complexa e não totalmente elucidada. No entanto, já se conhece que ocorre uma ativação excessiva de partes do sistema imunológico adaptativo na patogênese da psoríase (8). Inicialmente, ocorre participação de uma variedade de tipos de células, incluindo células dendríticas plasmocitóides, queratinócitos, células T *natural killer* e macrófagos, que secretam citocinas que ativam células dendríticas mieloides. Uma vez ativada, as células dendríticas mieloides secretam IL-12 e IL-23, fundamentais na diferenciação, na sobrevivência e proliferação de células T, por meio de citocinas. Essas citocinas levam a proliferação de queratinócitos, aumento da expressão de angiogênicos e moléculas de adesão endotelial e infiltração de células imunes na pele lesionada (1,9).

Ademais, a herança genética desempenha um papel importante na origem da psoríase, sendo determinada por múltiplos genes e aumentando o risco em até 10 vezes para familiares diretos (8). No entanto, o desencadeamento da recorrência pode incluir fatores como clima frio, infecções causadas por estreptococo e pelo vírus da imunodeficiência humana, estresse, além de certos medicamentos como bloqueadores adrenérgicos, antimaláricos, lítio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, sais de ouro, interferon alfa, corticosteroides sistêmicos e anti-inflamatórios não esteroidais, entre outros (1,6).

O diagnóstico da psoríase é predominantemente clínico, com biópsia utilizada apenas em situações de casos atípicos ou incertezas diagnósticas (10). A forma mais comum da doença, conhecida como psoríase crônica em placas

(psoríase vulgar), afeta até 90% dos casos e se caracteriza por placas bem definidas, avermelhadas e escamosas, que variam de áreas localizadas a uma disseminação generalizada (1,10). Estas placas simétricas são frequentemente encontradas nos cotovelos, joelhos, couro cabeludo e região lombossacra, enquanto a face raramente é afetada (10,11).

Existem algumas maneiras de avaliar a gravidade da psoríase. Uma delas é determinar a extensão da área total da superfície corporal afetada (ASC), classificando o envolvimento como leve (< 3%), moderado (entre 3% e 10%) e grave (>10%). Além disso, a gravidade pode ser avaliada clinicamente de forma subjetiva através da Avaliação Global pelo Médico (PGA), que utiliza uma escala de 0 a 6 para descrever os diferentes graus da doença, desde remissão completa até casos graves (Escore 6 - Psoríase grave; Escore 5 - Psoríase moderada a grave; Escore 4 - Psoríase moderada; Escore 3 - Psoríase leve a moderada; Escore 2 - Psoríase leve; Escore 1 - Psoríase quase em remissão; e Escore 0 - Remissão completa) (12).

Embora menos comum na prática clínica, uma medida de eficácia é o Índice de Área e Severidade da Psoríase (PASI). Este índice é amplamente utilizado em estudos clínicos para avaliar a eficácia do tratamento. O PASI divide o corpo em quatro regiões principais (membros inferiores, membros superiores, tronco e cabeça), avaliando os parâmetros de eritema, infiltração e descamação, e calculando um escore que reflete a extensão e a severidade da psoríase em cada região. Os valores do PASI variam de 0 (sem doença) a 72 (máxima gravidade), classificando a doença como leve (PASI ≤ 10) ou moderada a grave (PASI > 10). De acordo com o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de psoríase, PASI 75 é o desfecho de escolha dos estudos clínicos e representa melhora ou redução de 75% ou mais do escore PASI basal (1,6,10,13).

Mesmo em casos de psoríase com envolvimento mínimo da superfície corporal, a doença pode ter um impacto significativo funcional, social e psicológico com maior risco de problemas psiquiátricos como ansiedade, depressão e ideações suicidas, que podem também impactar negativamente o curso da doença (13). Os sintomas cutâneos como prurido, sangramento, descamação e problemas nas unhas são também frequentemente citados como fatores que contribuem para esse impacto. Além disso, indivíduos com formas mais graves da doença enfrentam um risco aumentado de desenvolver comorbidades sérias como doenças cardiovasculares, linfoma e câncer de pele não melanoma (1).

4.2 Tratamento recomendado

A psoríase é uma condição crônica para a qual não há cura disponível até o momento. Portanto, os pacientes permanecem com vínculo vitalício nos estabelecimentos de saúde com o objetivo de buscar alternativas que mantenham a remissão dos sinais e sintomas por mais tempo possível. Dentre as alternativas terapêuticas, o uso de medicamentos tópicos, fototerapia e fármacos sistêmicos combinados tem sido uma estratégia para obter melhora clínica rápida e controle da doença em longo prazo (6,10).

A forma mais comum é a psoríase crônica em placas, que ocorre em 80% a 90% dos casos, e é caracterizada principalmente pela descamação (1,6). De acordo com o PCDT de psoríase, aproximadamente 80% dos pacientes

apresentam formas leves a moderadas da doença, as quais geralmente respondem bem ao tratamento tópico (10). Já os casos graves, correspondendo a 20% a 30%, frequentemente exigem terapia sistêmica, incluindo os produtos biológicos por terem demonstrado uma maior eficácia em comparação com os medicamentos orais ou fototerapia (1).

A escolha do tratamento ocorre conforme a classificação da psoríase em leve, moderada ou grave. Inicialmente, medicamentos de uso tópico nas lesões são os escolhidos e novos podem ser adicionados conforme necessidade e individualização referente as comorbidades presentes nos pacientes (1,10). Os medicamentos tópicos utilizados mais comuns são ceratolíticos, emolientes, corticoides tópicos e inibidores da calcineurina (1,6,10). A fototerapia é definida como terapia com radiações ultravioleta A e B (R-UVA e UVB) indicada no controle das dermatoses, seguindo normas e critérios e com variações metodológicas (frequência, uso de emoliente, controle da dose, aferição do equipamento) e aderência do paciente (14).

Com os avanços recentes na compreensão das vias de sinalização envolvidas na patogênese da psoríase, pode revelar papéis chave para o eixo interleucina IL-23/IL-17 na patogênese da condição da psoríase. Isso permitiu o desenvolvimento de tratamentos biológicos que visam especificamente essas citocinas. Dentre eles, podemos destacar o adalimumabe, etanercepte, risanquizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe, disponíveis no SUS para tratamento da psoríase moderada a grave (1,15). Estudos controlados comparados ao placebo em pacientes que já haviam falhado na obtenção de resposta com a terapia padrão mostraram que o etanercepte, adalimumabe, ustequinumabe, secuquinumabe e risanquizumabe alcançaram altas taxas de resposta na redução do PASI e DLQI neste grupo de pacientes (15–17).

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga ao TNF-alfa. Estudos clínicos randomizado de fase III, comparando a eficácia do adalimumabe com placebo no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, observou melhora nas taxas de resposta durante o tratamento (18). No Brasil, o adalimumabe está indicado como primeira etapa de segunda linha após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao uso da terapia padrão (i.e., metotrexato, acitretina e ciclosporina) (10).

O ustequinumabe é um anticorpo monoclonal que se liga à subunidade p40 compartilhada pelas interleucinas (IL) 12 e IL-23. Assim, inibe a bioatividade dessas ILs, interrompendo as vias das citocinas relacionadas a Th1 e Th17, que são centrais na fisiopatologia da psoríase (19).

O secuquinumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humano que se liga a IL-17A. O estudo de ERASURE, um ensaio clínico randomizado (ECR), avaliou a eficácia do secuquinumabe versus placebo em pacientes com psoríase moderada a grave. Esta pesquisa demonstrou que na semana 12 de tratamento, houve significativa melhora através da taxa do PASI75 versus placebo (20).

O risanquizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado que inibe seletivamente a IL-23. Em pacientes com psoríase em placas moderada a grave, risanquizumabe demonstrou eficácia superior em comparação com placebo (21,22).

No Brasil, o tratamento para a psoríase em placas segue o Relatório de Recomendações vigente conforme o PCDT Nº 651 de Agosto de 2021. Neste, o uso do adalimumabe está indicado como primeira etapa de segunda linha após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao uso da terapia padrão (i.e., metotrexato, acitretina e ciclosporina), e o secuquinumabe, ustequinumabe ou risanquizumabe na segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe. Na Figura 1, é exibido o fluxograma de tratamento do paciente com psoríase (10).

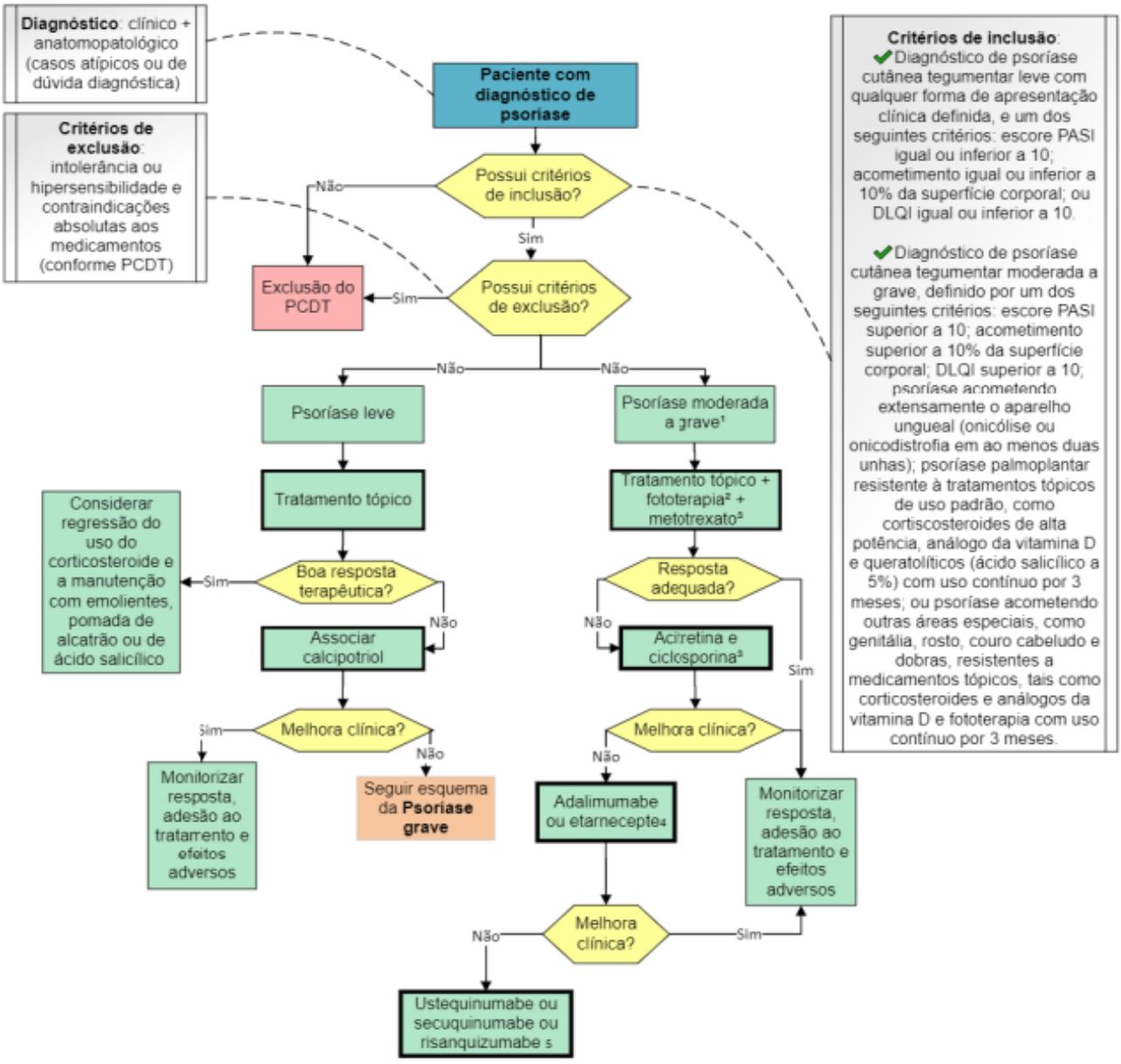

Figura 1. Fluxograma do tratamento dos pacientes com psoríase.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para psoríase (10).

4.3 Recomendação anterior da Conitec

É válido pontuar que o demandante já submeteu o ixequizumabe anteriormente para o tratamento de pacientes adultos com psoríase moderada a grave, que tenham apresentado falha terapêutica, contraindicação ou intolerância ao adalimumabe. No entanto, no relatório n º 545/2020 (23), os membros da Conitec recomendaram a não incorporação no SUS do ixequizumabe. Considerou-se que, apesar do ixequizumabe estar associado a benefícios incrementais em termos de efetividade no tratamento da condição clínica em análise, sua eficiência (custo-efetividade) era inferior aos tratamentos já disponíveis no SUS com base no preço proposto pelo fabricante.

Em relação à análise das evidências, na submissão anterior o demandante incluiu três revisões sistemáticas (RS) e o elaborador da análise crítica à época encontrou versão mais recente de uma das RS publicadas por Sbidian e colaboradores (24), e uma RS de Xu e colaboradores (25), não incluídas no parecer original. Na presente submissão, foram incluídas pelo demandante 11 publicações, sendo que quatro eram RS com meta-análise em rede e as sete restantes referentes a dois ECR.

Para a análise econômica, na submissão anterior o demandante encaminhou um estudo de "análise de custo por resposta" ou "custo por respondedor", que foi considerada inadequada pela Conitec. O elaborador da avaliação crítica desenvolveu e disponibilizou um modelo híbrido de árvore de decisão (período de indução) acoplado a um modelo de Markov (período de manutenção). Na submissão atual, o demandante utilizou o modelo disponibilizado incluindo, além dos comparadores da submissão anterior (ustequinumabe e secuquinumabe), o risanquizumabe, que foi incorporado ao SUS posteriormente à primeira submissão.

Na submissão anterior, o preço proposto para incorporação era de R$ 1.225,73, desonerado de impostos (0% de PIS/COFINS e 0% de ICMS), assumindo que o medicamento seria enquadrado em lista positiva modelo. Enquanto na submissão atual, o custo proposto para incorporação de ixequizumabe representa um desconto de 78,13% sobre o PMVG 18%, resultando em um custo por apresentação de R$ 1.220,21.

Sobre o impacto orçamentário, na submissão anterior, houve divergência entre os valores apresentados pelo demandante e do elaborador da avaliação crítica. O demandante apresentou estimativa de economia de R$ 14.322.953,00. No entanto, após atualizações, estimou-se impacto incremental de R$ 4.052.249,89 ao longo de cinco anos. Na presente submissão, o demandante apresentou impacto incremental de R$ 17.634.484 no cenário base (em que considera o crescimento populacional como tendência linear) e de R$ 14.273.612 ao considerar o cenário alternativo (projetado a partir do crescimento populacional).

4.3.1 Principais diferenças do relatório atual com o relatório anterior

O NATS elaborou a tabela 1, que traz as principais características da submissão anterior e da atual. Dessa forma, as principais alterações na submissão atual são relativas à inclusão de evidências clínicas não apresentadas anteriormente, além de nova proposta de preço unitário em relação à submissão anterior.

Tabela 1. Características do dossiê anterior e do presente dossiê de incorporação do ixequizumabe para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe.

Itens	Submissão anterior	Submissão atual
Tecnologia	Ixequizumabe (Solução injetável de dose-única [80 mg/mL] com caneta aplicadora)	
Posologia	160 mg por injeção subcutânea (duas injeções de 80 mg) na semana 0, seguida por uma injeção de 80 mg nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12 e então, 80 mg a cada 4 semanas	
Pergunta de pesquisa	O uso de ixequizumabe e eficaz, seguro e custo-efetivo para a segunda etapa de tratamento biológico de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, quando comparado as terapias sistêmicas biológicas aprovadas pela Conitec nessa etapa de tratamento (ustequinumabe e secuquinumabe)?	O uso de ixequizumabe no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) ou contraindicação ao adalimumabe é eficaz e seguro quando comparado a ustequinumabe, risanquizumabe e secuquinumabe?
Evidências clínicas	Seis referências que remetiam aos relatos de 3 revisões sistemáticas e o seguimento de 1 estudo clínico	Onze artigos, sendo quatro revisões sistemáticas com meta-análise, seis artigos que reportaram dados do ECR IXORA-S, e um ECR que comparou ixequizumabe a secuquinumabe.
Preço para incorporação	Preço unitário[a] – R$ 1.225,73	Preço unitário[b] – R$ 1.220,21.
Avaliação econômica	Análise de custo por resposta ou custo por respondedor Comparadores: ustequinumabe e secuquinumabe	Custo-efetividade através de modelo híbrido: Árvore de Decisão e Modelo de Markov Comparadores: ustequinumabe, risanquizumabe e secuquinumabe
Impacto orçamentário	Horizonte de 5 anos População estimada pelo banco de dados do SUS Estimativa de pacientes por ano: - ano 1: 7.096 - ano 2: 7.744 - ano 3: 8.152 - ano 4: 8.559 - ano 5: 9.087 Total de pacientes em 5 anos: 40.638	Horizonte de 5 anos População estimada pelo banco de dados do SUS Estimativa de pacientes por ano: - ano 1: 17.311 (cenário base) - ano 1: 11.030 (cenário alternativo) - ano 2: 19.793 (cenário base) - ano 2: 11.127 (cenário alternativo) - ano 3: 22.189 (cenário base) - ano 3: 11.221 (cenário alternativo)

	Impacto incremental: após atualização dos custos realizada pelo elaborador da revisão crítica R$ 4.052.249,89	- ano 4: 24.458 (cenário base) - ano 4: 11.309 (cenário alternativo) - ano 5: 26.683 (cenário base) - ano 5: 11.396 (cenário alternativo) Total de pacientes em 5 anos: 125.173 (cenário base) ou 67.012 (cenário alternativo) Impacto incremental: Demandante: R$ 17,63 milhões (cenário base); NATS: economia de recurso de R$ 142,5 milhões.

Legenda: [a]Valor desonerado de impostos (0% de PIS/COFINS e 0% de ICMS), assumindo que o medicamento seria enquadrado em lista positiva modelo. [b]Valor com desconto de 78,13% sobre o PMVG 18%. EA = evento adverso. ECR = ensaio clínico randomizado.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O ixequizumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 que se liga com alta afinidade e especificidade à IL-17A, uma citocina pró-inflamatória. Níveis elevados de IL-17A têm sido relacionados na patogênese de uma variedade de doenças autoimunes. Na psoríase, o ligante IL-17A desempenha um papel importante na condução do excesso de proliferação e ativação de queratinócitos. A neutralização da IL-17A pelo ixequizumabe inibe essas ações (25). A descrição técnica da tecnologia em questão é apresentada no Quadro 1.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Ixequizumabe
Apresentação	Solução injetável de dose única em seringa preenchida contendo 80 mg de ixequizumabe em 1 mL (80 mg/mL). Há embalagens com 1, 2 ou 3 seringas preenchidas, e para cada uma delas há a opção de caneta aplicadora.
Detentor do registro	Eli Lilly do Brasil Ltda®
Fabricante	Eli Lilly and Company (EUA)
Indicação aprovada na Anvisa	Pacientes adultos, com psoríase em placas moderada a grave, e que são elegíveis à terapia sistêmica ou fototerapia. Pacientes pediátricos acima de 6 anos de idade e com peso maior que 50 Kg, com psoríase em placas moderada a grave, e que são elegíveis à terapia sistêmica ou fototerapia. Em monoterapia ou em associação com o metotrexato, é indicado para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs).

	Espondiloartrite axial radiográfica/espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos, que não tenham respondido adequadamente à terapia convencional. Pacientes adultos com espondiloartrite axial não radiográfica ativa com sinais objetivos de inflamação, que não tenham respondido adequadamente à terapia convencional.
Indicação proposta	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe.
Posologia e forma de administração	A dose recomendada é 160 mg por injeção subcutânea (duas injeções de 80 mg) na semana 0, seguida por uma injeção de 80 mg nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12 e então, 80 mg a cada 4 semanas. Deve-se considerar a interrupção do tratamento em pacientes que não apresentaram resposta após 16 a 20 semanas de tratamento. Alguns pacientes com resposta inicialmente parcial podem posteriormente melhorar com o tratamento continuado além de 20 semanas. Ixequizumabe é para administração subcutânea. Após o treinamento sobre a técnica de injeção subcutânea, o paciente pode se auto aplicar.
Patente	PI0619792-2 (produto; vigência prevista até 05/12/2026); BR112014021308 9 (formulação; vigência prevista até 01/03/2033)*

*Para mais informações, consultar o apêndice 1. Fonte: dossiê do demandante.

5.1 Contraindicações

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade grave conhecida ao ixequizumabe ou a qualquer um dos excipientes (26).

5.2 Precauções e advertências

- Infecções: o tratamento com ixequizumabe está associado a um aumento da taxa de infecções, e deve ser usado com cautela em pacientes com infecção crônica ou infecção ativa clinicamente importante, tais como os tratados para HIV, HBV e HCV;

- Tuberculose: ixequizumabe não deve ser administrado a pacientes com tuberculose ativa;

- Hipersensibilidade: há relatos de reações graves de hipersensibilidade, incluindo alguns casos de anafilaxia, angioedema e urticária;

- Doença inflamatória intestinal: casos novos ou exacerbações da doença de Crohn e colite ulcerativa foram relatados. Recomenda-se precaução ao prescrever ixequizumabe para pacientes com doença inflamatória intestinal;

- Imunizações: considerar a conclusão de todas as imunizações adequadas à idade de acordo com as diretrizes atuais de imunização antes do início da terapia com ixequizumabe, que não deve ser utilizado com vacinas vivas;

- Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade: estudos não-clínicos não foram realizados para avaliar o potencial carcinogênico ou mutagênico do ixequizumabe;

- Uso durante a gravidez e amamentação (Categoria B): Não existem dados suficientes em humanos para estabelecer a segurança de ixequizumabe durante a gravidez. Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de ixequizumabe durante a gravidez. Mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com ixequizumabe e durante pelo menos 10 semanas após o tratamento (26).

5.3 Eventos adversos

No ensaio clínico controlado, duplo cego, de fase 3 (SPIRIT-P2), em pacientes tratados com ixequizumabe 160 mg por injeção subcutânea, seguida de 80 mg a cada 4 semanas, os eventos adversos relacionados ao tratamento mais comuns (≥5%) foram infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, sinusite, reação no local da injeção e dor orofaríngea, os dois últimos com frequência significativamente superior ao placebo (27). Quanto aos eventos adversos de interesse especial, infecção é o evento mais frequente, principalmente a infecção por *Candida*. Reação no local da injeção e reações alérgicas ou hipersensibilidade foram observadas em 11% e 7% dos indivíduos, respectivamente, ambos com significância estatística em relação ao placebo. Eventos hepáticos, malignidade e depressão ocorreram em menor número de indivíduos (2%) (26).

5.4 Preço proposto para incorporação

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas via painel de preços e, além disso, na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Cmed). Foram considerados os menores preços de compras públicas, bem como o preço do ixequizumabe sugerido para incorporação pelo demandante na proposta submetida à avaliação da Conitec (Quadro 2).

Quadro 2. Preço da tecnologia.

Medicamento	Preço proposto pelo demandante	PMVG 18%[1]	Preço praticado em compras públicas[2]
Ixequizumabe 80mg/mL sol. injetável contendo 1 seringa preenchida vidro transparente 1mL	R$ 1.220, 21	R$ 5.580,41	R$ 5.416,29

[1]Tabela CMED publicada em 04/06/2024; [2]Preço unitário de menor valor das compras realizadas no seguinte período: 10/12/2022 a 10/06/2024, via BPS, Base de Dados SIASG.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar criticamente as evidências científicas apresentadas pelo demandante Elly Lilly sobre eficácia e segurança do ixequizumabe para tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe, visando avaliar a incorporação do medicamento no SUS.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante considerou a seguinte pergunta de pesquisa em sua avaliação: “O uso de ixequizumabe no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) ou contraindicação ao adalimumabe é eficaz e seguro quando comparado a ustequinumabe, risanquizumabe e secuquinumabe?”.

O grupo responsável pela elaboração deste relatório considera que a pergunta foi formulada de maneira apropriada. No Quadro 3, é apresentada a comparação da pergunta PICOS realizada pelo demandante e pelo grupo elaborador.

Quadro 3. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e “study design” [desenho de estudo]) elaborada pelo grupo demandante em comparação ao NATS.

PICO	Demandante	NATS
P - População	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) ou contraindicação ao adalimumabe	
I – Intervenção	Ixequizumabe	
C - Comparação	Ustequinumabe, risanquizumabe e secuquinumabe	
O – Desfechos	Medidas de PASI e PGA, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde	Desfechos primários: PASI75, PASI90 e segurança (eventos adversos) Secundários: PASI100, PGA, qualidade de vida relacionada à saúde
S- Desenho de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e ensaios clínicos randomizados*

*ECR seriam incluídos caso nenhuma RS atendesse aos critérios da PICOS. EA = evento adverso. PASI = Índice de Área e Severidade da Psoríase. PGA = Avaliação Global pelo Médico.

No aspecto metodológico, para identificar as evidências, o demandante realizou busca nas bases *Medline* (via Pubmed), *Embase*, *Cochrane Library* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) em dezembro de 2023. Também foram citadas buscas complementares em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias

em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google®. O demandante relata ter realizado buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas.

Como critérios de inclusão, foram consideradas RS com ou sem meta-análise e ECR; estudos que incluíssem pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe em uso de ixequizumabe; e comparação direta ou indireta com ustequinumabe, risanquizumabe e secuquinumabe. Adicionalmente, o demandante reportou não ter utilizado filtros de data ou de idiomas. O demandante apresentou os critérios de exclusão por ele aplicados: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de fase I e fase II, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos observacionais, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

Foi apresentado o fluxograma com os resultados do processo de busca e elegibilidade, informando que, após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 1.279 citações foram localizadas. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 25 citações foram selecionadas para leitura na íntegra. Destas, 11 publicações foram selecionadas e incluídas, sendo quatro RS com meta-análise em rede e sete publicações relativas a dois ECR. O primeiro ECR tinha como comparador o ustequinumabe e, no segundo, o comparador era o secuquinumabe.

A avaliação do risco de viés apresentada pelo demandante utilizou a ferramenta RoB 2.0 para análise dos ECR e AMSTAR-2 para RS, o que pode ser considerado adequado. No RoB 2.0, para o ECR IXORA-S (13), o risco de viés foi considerado baixo. Para o ECR publicado por AlMutari e colaboradores (28), o risco de viés foi alto. O demandante menciona que os fatores que contribuíram para isso foram a ausência de informação sobre perda de seguimento e também não foram fornecidos detalhes sobre o processo de alocação dos pacientes. Para avaliação da qualidade metodológica das RS, o demandante considerou todas como grau de confiança criticamente baixo, com exceção da RS publicada por Sbidian e colaboradores (15), que foi considerada com qualidade baixa.

Em relação à avaliação da certeza da evidência, o demandante utilizou a ferramenta adequada, GRADE, considerando os desfechos PASI50, PASI75, PASI90 e PASI100, PGA, QVRS e segurança para cada comparação. Para todas as comparações do ixequizumabe (ustequinumabe, risanquizumabe e secuquinumabe), o PASI50 foi classificado como baixa qualidade de evidência, PASI75, PASI90 e PASI100 como muito baixa qualidade de evidência. Já PGA e segurança ficaram como moderada qualidade de evidência, e por fim, QVRS foi classificada como baixa qualidade de evidência. O demandante pontuou ainda que as RS não estabeleciam como critério de inclusão ECR com pacientes diagnosticados com psoríase em placas moderada a grave e que também estavam em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe.

O demandante concluiu que o uso de ixequizumabe mostrou-se eficaz e seguro no tratamento pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) ou contraindicação ao adalimumabe.

6.2 Avaliação crítica da demanda

Em relação à análise crítica do dossiê do demandante, considerou-se que a pergunta de pesquisa foi adequada, os comparadores foram corretos, assim como os desfechos. Quanto ao aspecto metodológico, as bases de dados utilizadas para as buscas foram adequadas e suficientes.

Cabe ressaltar que nenhum estudo incluído correspondeu à população estabelecida na PICOS, pois todos os estudos incluíam pacientes com psoríase em placas moderada a grave que nunca haviam utilizado tratamento biológico. Assim sendo, são estudos com evidência indireta.

As ferramentas para avaliação do risco de viés e da certeza da evidência não foram consideradas apropriadas. O demandante deveria ter utilizado o GRADE com abordagem própria de meta-análise em rede (NMA), ao invés do GRADE tradicional. O NATS refez o GRADE utilizando a abordagem adequada.

O NATS também conduziu uma nova busca utilizando termos de vocabulários controlados e termos de vocabulário não controlado, assim como não foram aplicados filtros para data e nem para idioma. No processo de seleção, o NATS incluiu 10 RS com meta-análise em rede, enquanto o demandante incluiu quatro. O NATS decidiu, porém, prosseguir com duas RS, sendo uma delas também incluída pelo demandante, uma vez que foram incluídas publicações mais atualizadas e/ou completas dos mesmos autores.

6.3 Busca e seleção de estudos realizadas pelo NATS

Com base na pergunta PICOS (Quadro 3), foram realizadas buscas nas bases de dados: *Cochrane Library*, *MEDLINE* (via *Pubmed*), LILACS (via BVS) e EMBASE. A busca foi realizada em 27 de maio de 2024, foram utilizados termos de vocabulários controlados de acordo com a base pesquisada (Emtree para Embase, MeSH para Medline e Cochrane Library e DeCS para Lilacs), e termos de vocabulário não controlado. Não foram aplicados filtros para data e nem para idioma. A estratégia de busca incluiu filtros validados para RS e ECR. No apêndice 2, é apresentada a estratégia de busca utilizada em cada uma das bases de dados selecionadas, bem como os números de resultados.

O processo de elegibilidade dos estudos foi realizado em duas etapas, por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na triagem dos estudos por avaliação de título e resumo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI® (29). Na segunda etapa, foi realizada a avaliação por texto completo. Os conflitos foram discutidos até que se chegasse a um consenso quando necessário.

Foram encontradas 955 citações de estudos, destas 111 eram duplicatas. Após a exclusão das duplicatas e elegibilidade por título e resumo, restaram 97 publicações para a avaliação por texto completo, das quais nove não puderam ser avaliadas pela indisponibilidade do texto completo ou por terem o texto em outro idioma (que não o inglês, espanhol ou português). Após a segunda etapa de elegibilidade, foram incluídos 19 estudos. Na Figura 2, é resumido o processo de identificação, triagem e avaliação de elegibilidade.

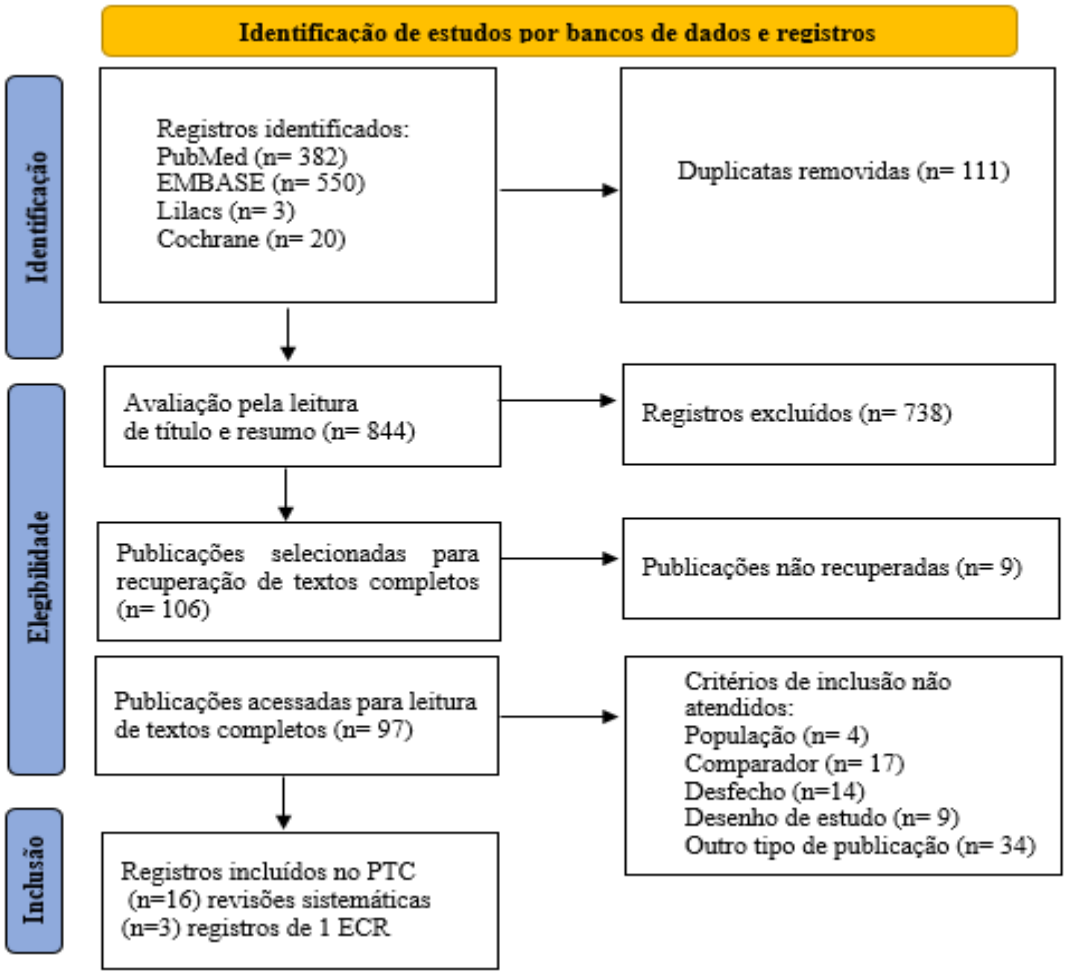

Figura 2. Fluxograma do processo de elegibilidade.

Fonte: elaboração própria.

A busca realizada pelo NATS identificou um número inferior de citações, provavelmente em virtude da utilização de filtros validados para RS e ECR. No entanto, o NATS incluiu evidências diferentes daquelas que o demandante incluiu ao final do processo. O demandante selecionou quatro RS com meta-análise em rede, sendo elas: Sawyer e colaboradores (30); Armstrong e colaboradores (31); Blauvelt e colaboradores (32); e Sbidian e colaboradores (15). O NATS, além de selecionar estas, incluiu também: Mahil e colaboradores (33); Bai e colaboradores (34); Xu e colaboradores (35); Fahrbach e colaboradores (36); Tada e colaboradores (37) e Warren e colaboradores (38).

As RS de Warren e colaboradores (38), Sawyer e colaboradores (30); Armstrong e colaboradores (1), Armstrong e colaboradores (31), Jabbar-Lopez e colaboradores (39) e Loos e colaboradores (40) foram selecionadas pelo NATS. Entretanto, como também foram incluídas neste relatório publicações mais atualizadas e/ou completas dos mesmos autores, optou-se por não as incluir na síntese narrativa. As três publicações de ECR foram inicialmente selecionadas pois estavam na pergunta PICOS, porém, ECR somente seriam incluídos no relatório caso nenhuma RS respondesse à pergunta PICOS, o que não ocorreu.

6.4 Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS

Cabe destacar que nenhum dos estudos incluídos neste relatório teve como critério de inclusão pacientes em segunda linha de tratamento. Algumas RS inclusive mencionam que alguns estudos primários incluíam pacientes virgens de tratamento. As principais características das RS incluídas neste relatório estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Principais características dos estudos incluídos pelo NATS.

Estudo	População	Delineamento	Intervenção e comparadores	Desfechos
Sawyer e cols., 2019 (30)	Adultos com psoríase em placas moderada a grave	Revisão sistemática com meta-análise em rede de ECR fase III	Ixequizumabe, ustequinumabe, secuquinumabe e risanquizumabe	Eficácia: PASI75, PASI90 e PASI100 em 12 semanas
Armstrong e cols., 2022 (31)	Adultos com psoríase em placas moderada a grave	Revisão sistemática com meta-análise em rede de ECR fases II, III e IV	Ixequizumabe, ustequinumabe, secuquinumabe e risanquizumabe	Eficácia: PASI75, PASI90 e PASI100 e segurança em 48-56 semanas
Blauvelt e cols., 2022 (32)	Adultos com psoríase em placas moderada a grave	Revisão sistemática com meta-análise em rede de ECR fase III	Ixequizumabe, ustequinumabe, secuquinumabe e risanquizumabe	Eficácia: PASI90 e PASI100 em 48-56 semanas
Sbidian e cols., 2023 (15)	Adultos com psoríase em placas moderada a grave	Revisão sistemática com meta-análise em rede de ECR fases II e III	Ixequizumabe, ustequinumabe, secuquinumabe e risanquizumabe	Eficácia: PASI75, PASI90, PGA, qualidade de vida; Segurança em 8 a 24 semanas
Mahil e cols., 2020 (33)	Adultos com psoríase em placas moderada a grave	Revisão sistemática com meta-análise em rede de ECR	Ixequizumabe, ustequinumabe, secuquinumabe e risanquizumabe	Eficácia: PASI75, PASI90 e PGA; Segurança em 19 a 16 semanas
Bai e cols., 2019 (34)	Adultos com psoríase em placas moderada a grave	Revisão sistemática com meta-análise em rede de ECR fases II e III	Ixequizumabe, ustequinumabe, secuquinumabe e risanquizumabe	Eficácia: PASI75, PASI100 e PGA; Segurança em 12 a 16 semanas
Xu e cols., 2021 (35)	Adultos com psoríase em placas moderada a grave	Revisão sistemática com meta-análise em rede de ECR	Ixequizumabe, ustequinumabe, secuquinumabe e risanquizumabe	Eficácia: PASI75, PASI90 e PGA; Segurança em 16 semanas
Fahrbach e cols., 2021 (36)	Adultos com psoríase em placas moderada a grave	Revisão sistemática com meta-análise em rede de ECR fases II, III e IV	Ixequizumabe, ustequinumabe, secuquinumabe e risanquizumabe	Eficácia: PASI50, PASI75, PASI90, PASI100, PGA; Segurança em 10 a 16 semanas

Tada e cols., 2020 (37)	Adultos com psoríase em placas moderada a grave	Revisão sistemática com meta-análise em rede de ECR	Ixequizumabe, ustequinumabe, secuquinumabe e risanquizumabe	Eficácia: PASI75, PASI90 ePASI100 em 10 a 16 semanas
Warren e cols., 2020a (38)	Adultos com psoríase em placas moderada a grave	Revisão sistemática com meta-análise em rede de ECR fase III	Ixequizumabe, ustequinumabe, secuquinumabe e risanquizumabe	Eficácia: PASI75, PASI90 e PASI100 em 2 a 12 semanas

Observação: nenhum estudo fez análise para pacientes em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe. ECR = ensaio clínico randomizado. PASI = Índice de Área e Severidade da Psoríase. PGA = Avaliação Global pelo Médico.

Sawyer e colaboradores (30) incluíram, em sua meta-análise em rede, 64 ECR, totalizando 34.816 pacientes com psoríase em placas moderadas a grave. O objetivo foi comparar tratamentos com medicamentos biológicos com tratamentos não biológicos no período de indução, e os desfechos consistiam em proporção de pacientes que atingiram PASI50, PASI75 e PASI100. Os pacientes dos ECR tinham PASI ao início do estudo variando de 8 a 13, média de idade entre 40 e 57 anos. Três ECR contidos na RS incluíram pacientes virgens de tratamento. Fora esses, houve variação no percentual de pacientes que já haviam recebido tratamento sistêmico previamente (23 a 98%).

A RS com meta-análise em rede de Armstrong e colaboradores (31) é uma atualização de outra RS realizada anteriormente. Os autores incluíram ECR fase II, III e IV, em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave cujos desfechos de eficácia fossem PASI75, PASI90, PASI100 e de segurança (qualquer evento adverso, eventos adversos sérios e eventos adversos que levassem a descontinuação do tratamento). Todos os desfechos eram referentes ao período de manutenção (48 a 56 semanas). Foram incluídos 15 ECR que tinham como intervenção tratamentos com anti-IL23 (guselcumabe e risanquizumabe), anti-IL17 (ixequizumabe, bimequizumabe, brodalumabe e secuquinumabe), anti-TNF (adalimumabe e etanercepte) e anti-IL12/23 (ustequinumabe).

Blauvet e colaboradores 2022 (32) conduziram uma meta-análise em rede com 18 ECR fase III que avaliavam tratamentos com biológicos em 52 semanas em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave. Os desfechos de eficácia foram PASI90 e PASI100. A RS não reportou a idade dos pacientes.

No estudo realizado por Bai e colaboradores (34), analisou-se eficácia e segurança dos medicamentos brodalumabe, secuquinumabe, ixequizumabe, ustequinumabe, guselcumabe e risaquizumabe em curto prazo em 19.840 pacientes adultos com psoríase moderada a grave ao incluir 28 ECR. Nessa RS com meta-análise em rede, os desfechos de eficácia foram PASI75, PASI100 e PGA e os de segurança foram um ou mais eventos adversos (EA), um ou mais EA sério e descontinuação do tratamento por EA.

Xu e colaboradores (35) compararam eficácia e segurança do tratamento com 14 biológicos em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em sua RS com meta-análise em rede. O estudo analisou 60 ECR cujos 34.020

pacientes tinham média de idade de 43 anos e os desfechos mensurados foram PASI90, PASI75, PGA, EA e infecção em 16 semanas (período de indução).

A RS com meta-análise em rede conduzida por Fahrbach e colaboradores (36) incluiu 73 ECR fase II, III e IV que comparavam os tratamentos com biológicos na fase de indução para 30.314 pacientes adultos com psoríase em placa moderada a grave. Os desfechos eram, dentre outros, proporção de pacientes que atingiram PASI50, PASI75, PASI90, PASI100, PGA e EA.

Warren e colaboradores (38) realizaram atualização de uma RS com meta-análise em rede conduzida anteriormente. O presente estudo incluiu 33 ECR fase III que comparavam a resposta ao tratamento com biológicos em pacientes adultos com psoríase em placa moderada a grave através da proporção de pacientes que atingiram PASI75, PASI90, e PASI100 até a 12ª semana de tratamento.

No estudo de Sbidian e colaboradores (15), os autores atualizaram uma RS com meta-análise em rede previamente conduzida de ECR fase II e III, tendo como objetivo comparar eficácia e segurança dos tratamentos sistêmicos não biológicos e tratamentos sistêmicos biológicos em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave. Os desfechos primários foram proporção de pacientes que atingiram PASI90 na fase de indução e ocorrência de EA graves nesse momento. Os desfechos secundários consistiam nos seguintes: proporção de pacientes que atingiram PASI75 na fase de indução, PGA 0 ou 1 na fase de indução, qualidade de vida, EA gerais, e proporção de pacientes que atingiram PASI75 e PASI90 em 52 semanas. A meta-análise incluiu ao todo 171 ECR, com total de 62.339 participantes. Os pacientes tinham entre 27 e 56,5 anos, idade média igual 44,6 anos. O PASI ao início dos estudos era 20,4 (variando entre 9,5 e 39). A duração média da psoríase era de 16,5 anos (variando entre 4,5 e 21,5).

A publicação de Mahil e colaboradores (33) se trata da atualização de uma RS com meta-análise em rede cujo objetivo era comparar os tratamentos biológicos uns com os outros, com metotrexato, ou placebo em pacientes com psoríase em placas moderada a grave. Os desfechos de interesse foram PASI90, PGA, PASI75 e segurança, todos com 10 a 16 semanas. A RS avaliou ao todo 63 estudos com 31.899 participantes. Segundo os autores, 66% dos ECR incluíam pacientes com exposição prévia a biológicos.

Finalmente, a RS com meta-análise em rede realizada por Tada e colaboradores (37) avaliou 41 ECR e mensurou os seguintes desfechos: PASI75, PASI90 e PASI100 no período de indução. A meta-análise incluiu 19.248 pacientes com psoríase em placas moderada a grave, com média de idade variando entre 39,2 e 53,9 anos e com escore PASI médio ao início do estudo variando entre 16 e 33,1.

6.5 Risco de viés dos estudos selecionados realizado pelo NATS

Para a avaliação do risco de viés das RS, foi utilizada a ferramenta AMSTAR 2 (41), que possui 16 questões para avaliar a qualidade metodológica das RS, sendo as questões um, dois, quatro, sete, nove, onze, treze e quinze consideradas críticas. Para ser considerada com alta qualidade, a RS deve ter no máximo uma resposta negativa para

perguntas não críticas. Na avaliação, nenhuma RS foi considerada com alta qualidade ou mesmo com qualidade moderada (mais de uma resposta negativa em itens considerados não críticos). A RS conduzida por Sawyer e colaboradores (30) foi classificada como com qualidade criticamente baixa (mais de uma resposta "não" para itens considerados críticos), pois as questões dois (relativa ao protocolo) e quatro (sobre estratégia de busca) ficaram com "sim parcialmente", as questões nove e sete foram marcadas com "não" (lista de estudos excluídos e justificativa para exclusão e à utilização do risco de viés dos estudos individuais).

Ademais, a RS de Armstrong e colaboradores (31) também foi classificada pelo AMSTAR 2 como revisão com qualidade criticamente baixa. Nesta RS, todas as questões críticas tiveram como resposta "não". A RS realizada por Blauvelt e colaboradores (32) também teve sua classificação como qualidade criticamente baixa. A resposta das questões sete, nove, treze e quinze foram "não". A RS publicada por Bai e colaboradores (34) também foi considerada com qualidade criticamente baixa, pois não foi encontrado protocolo e os autores não apresentaram lista de estudos excluídos. Além disso, os autores não relataram avaliar heterogeneidade. O estudo de Xu e colaboradores 2021 (35) também foi avaliado como com qualidade criticamente baixa, dado que somente as questões críticas quatro e quinze estavam adequadas. Na RS publicada por Fahrbach e colaboradores (36), apenas as questões nove e onze foram consideradas apropriadas, dessa forma, foi classificada como criticamente baixa. Finalmente, o estudo de Warren e colaboradores (38) teve sua qualidade diminuída por problemas referentes ao protocolo, lista de estudos excluídos e sobre o impacto de possível risco de viés.

Entre as RS incluídas, Sbidian e colaboradores (15), Mahil e colaboradores (33) e Tada e colaboradores (37) tiveram suas RS consideradas como revisões de baixa qualidade. No estudo de Sbidian e colaboradores (15), o motivo foi a questão crítica treze: autores não levaram em consideração o risco de viés dos estudos individuais na discussão e interpretação dos resultados da meta-análise em rede. Na RS de Mahil e colaboradores (33) e na de Tada e colaboradores (37), não foram disponibilizadas as listas de estudos excluídos.

Assim sendo, para este relatório, foram incluídas na síntese de evidências as RS com melhor classificação. Portanto, foram selecionadas as RS de Sbidian e colaboradores (15), de Tada e colaboradores (37) e de Mahil e colaboradores (33). O resumo da avaliação da qualidade metodológica das RS, de acordo com as respostas no AMSTAR 2, é apresentado no Quadro 4.

Quadro 4. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas.

Estudo	1*	2*	3	4*	5	6	7*	8	9*	10	11*	12	13*	14	15*	16	Qualidade geral
Sawyer e colaboradores	S	PS	N	PS	S	S	N	PS	N	S	S	S	S	N	S	S	Criticamente Baixa
Armstrong e colaboradores	S	N	PS	N	S	S	N	S	N	N	N	S	N	N	N	S	Criticamente Baixa

Blauvelt e colaboradores	S	S	N	PS	S	S	N	S	N	S	S	S	N	N	N	S	Criticamente Baixa
Bai e colaboradores	S	N	S	PS	S	S	N	N	S	N	S	S	S	N	S	S	Criticamente Baixa
Xu e colaboradores	S	N	N	**S**	S	N	N	PS	N	S	N	N	N	S	S	N	Criticamente Baixa
Fahrbach e colaboradores	S	N		N	N	N	N	S	S	S	S	N	N	S	N	N	Criticamente Baixa
Sbidian e colaboradores	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	Baixa
Mahil e colaboradores	S	S	PS	N	S	N	N	N	S	S	S	N	N	N	N	S	Baixa
Tada e colaboradores	S	S	N	S	S	S	N	N	S	S	S	S	N	N	S	N	Baixa
Warren e colaboradores	S	N	N	N	N	S	N	N	N	S	S	S	S	N	N	N	Criticamente Baixa

Fonte: elaboração própria; *questões consideradas críticas.

6.6 Efeitos desejáveis da tecnologia

6.6.1 PASI75, PASI90, PASI100 e PGA

No estudo de Sbidian e colaboradores (15), os autores atualizaram uma RS com meta-análise em rede previamente conduzida, tendo como objetivo comparar eficácia e segurança dos tratamentos sistêmicos não biológicos, anti-TNF, anti-IL12/23, anti-IL17 e anti-IL23 em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave. Os desfechos primários eram proporção de pacientes que atingiram PASI90 na fase de indução e ocorrência de eventos adversos graves, também na fase de indução. Os desfechos secundários consistiam em proporção de pacientes que atingiram PASI75 na fase de indução, PGA 0 ou 1 também na fase de indução, qualidade de vida, EAs gerais e proporção de pacientes que atingiram PASI75 e PASI90 em 52 semanas (Tabela 2).

Nessa RS, em relação à fase de indução, o ixequizumabe foi superior no desfecho PASI90: para ixequizumabe *vs* secuquinumabe: RR=1,13 (IC95% 1,06 a 1,23) e ixequizumabe vs ustequinumabe: RR=1,58 (IC95% 1,45 a 1,72). No entanto, não houve diferença significativa entre ixequizumabe vs risanquizumabe: RR=1,05 (IC95% 0,94 a 1,17). Com relação ao PASI75, não houve diferença entre ixequizumabe e secuquinumabe: RR=1,06 (IC95% 0,91 a 1,22); nem na comparação entre ixequizumabe *vs* risanquizumabe: RR=1,06 (IC95% 0,91 a 1,24); enquanto na comparação entre ixequizumabe *vs* ustequinumabe houve diferença: RR=1,22 (IC95% 1,07 a 1,4), dados apresentados na Tabela 2. Para atingir o PASI 90, de acordo com SUCRA (*surface under the cumulative ranking curve*), os medicamentos mais eficazes, quando comparados ao placebo, foram os seguintes (todas as evidências foram classificadas como de alta qualidade):

ixequizumabe [RR=27,35 (IC95% 23,15 a 32,29)], risanquizumabe [RR 26,16 (IC 95% 22,03 a 31,07)], secuquinumabe [RR: 24,12 (IC95% 20,57 a 28,28)], e por fim, ustequinumabe [RR=17,33 IC95% 14,76 a 20,35)].

Sobre a fase de manutenção, para PASI90, a RS encontrou, na comparação entre ixequizumabe e ustequinumabe, RR= 1,30 (IC95% 1,11 a 1,52), e para PASI75 RR= 1,16 (IC95% 1,05 a 1,29). Quanto ao PGA, não houve diferença na comparação entre ixequizumabe e risanquizumabe [RR=1,08 (IC95% 0,9 a 1,28)] e nem entre ixequizumabe e secuquinumabe [RR=1,0 (IC95% 0,94 a 1,27)], enquanto na comparação entre ixequizumabe *vs* ustequinumabe houve diferença [RR=1,40 (IC95% 1,21 a 1,62)].

Na Figura 3, é apresentada a relação entre o desempenho dos tratamentos no desfecho de efetividade (PASI 90) e segurança (EAs graves), em que as melhores opções em ambos os aspectos se encontram mais próximas do canto superior direito. De acordo com essa análise, dos medicamentos de interesse, o risanquizumabe apresentou melhor desempenho.

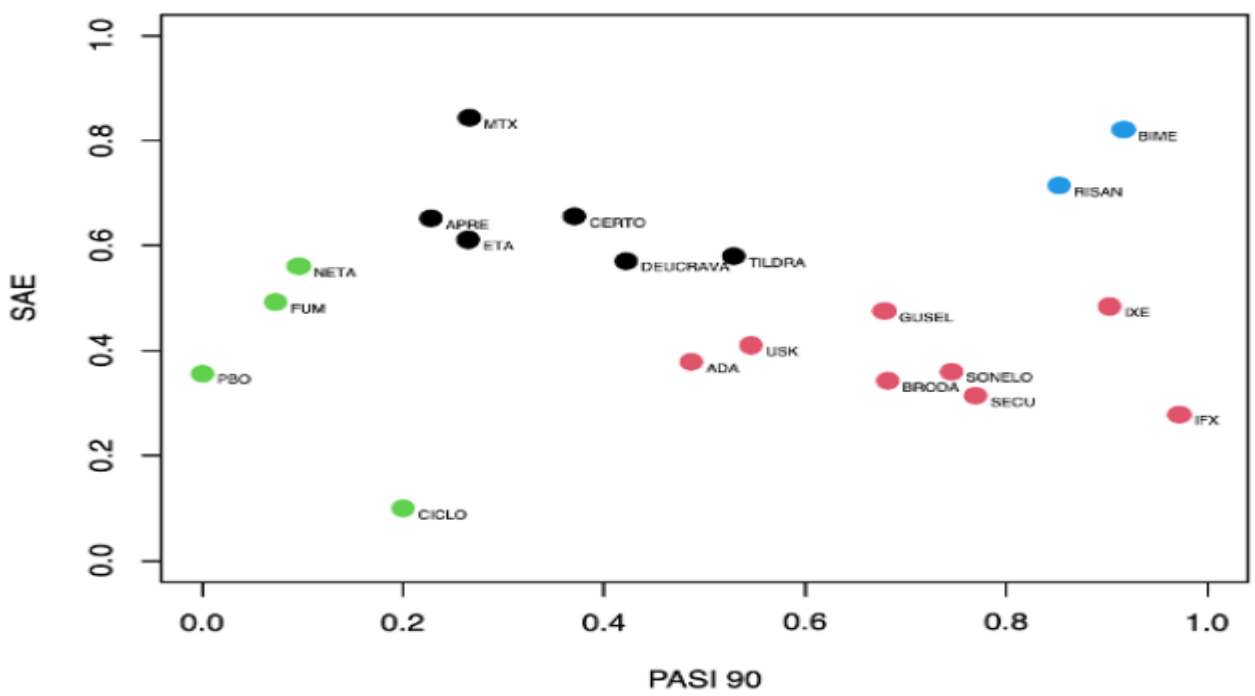

Figura 3. Ilustração do desempenho dos diferentes tratamentos nos desfechos PASI90 e eventos adversos graves.

Fonte: Sbidian e colaboradores, 2023 (15)

A respeito da fase de manutenção (52 semanas), somente se tem análise advinda de comparação direta entre ixequizumabe e ustequinumabe e, para os desfechos PASI90 e PASI75, foram obtidos do ECR IXORA-S, com diferenças significativas entre os tratamentos. Em relação ao PASI90, o RR foi de 1,30 (IC95% 1,11 a 1,52) e para o PASI75 o RR= 1,16 (IC95% 1,05 a 1,29). Assim, nessa análise, o ixequizumabe foi mais eficaz em atingir o PASI.

No estudo de Tada e colaboradores (37), foram incluídos estudos que avaliaram os desfechos no período de indução. Nessa meta-análise, ao contrário das outras aqui apresentadas, utilizou-se diferença de risco como medida de

efeito. O PASI90 não teve diferença significativa na comparação ixequizumabe *vs* risanquizumabe: DR=-0,02 (IC95% -0,11 a 0,06), enquanto houve diferença entre ixequizumabe *vs* secuquinumabe [DR: 0,09 (IC95% 0,01 a 0,17)] e ixequizumabe *vs* ustequinumabe [DR: 0,25 (IC95% 0,19 a 0,32)]. Sobre PASI100, não houve diferença significativa entre ixequizumabe *vs* risanquizumabe [DR: 0,03 (IC95% -0,02 a 0,08)]. Houve diferença entre ixequizumabe *vs* secuquinumabe [DR: 0,07 (IC95% 0,02 a 0,11)]. Por último, também foi encontrada diferença entre ixequizumabe e ustequinumabe [DR: 0,19 (IC95% 0,16 a 0,23)] (Tabela 3). No SUCRA, para os desfechos PASI75 e PASI100, o risanquizumabe apresentou maior probabilidade de ser o segundo melhor tratamento e o ixequizumabe mostrou maior probabilidade de ser o terceiro melhor tratamento. O biológico que teve maior probabilidade de ser o melhor tratamento foi o brodalumabe, que está fora do escopo deste relatório. O secuquinumabe teve maior probabilidade de ser o quinto melhor tratamento e o ustequinumabe teve maior probabilidade em ser o oitavo melhor tratamento.

Por fim, na RS de Mahil e colaboradores (33) os desfechos de eficácia analisados foram PASI90, PASI75, PGA nas semanas 10 a 16 utilizando OR como medida de efeito. Como resultado, para PASI75, na comparação de ixequizumabe *versus* secuquinumabe o OR foi 1,78% (IC95% 1,07 a 2,97), para ixequizumabe *versus* ustequinumabe o OR foi 4,21 (IC95% 2,84 a 6,24), tendo ambas as comparações diferenças significativas entre os tratamentos. Para risanquizumabe, a comparação foi risanquizumabe *versus* ixequizumabe e não houve diferença significativa entre eles [OR 0,64 (IC95% 0,35 a 1,16)]. Sobre PASI90 também só houve diferenças significativas nas comparações de ixequizumabe *versus* secuquinumabe e ustequinumabe: OR 1,54 (IC95% 1,05 a 2,24) e OR 3,75 (IC95% 2,74 a 5,14), respectivamente. Para risanquizumabe *versus* ixequizumabe não teve diferença significativa: OR 0,92 (IC95% 0,58 a 1,47). O SUCRA para PASI90 nesta RS teve o ixequizumabe com maior probabilidade de ser o melhor tratamento (33,5%; sem intervalo de confiança), seguido por risanquizumabe (32,5%; sem intervalo de confiança), secuquinumabe (0,1%; sem intervalo de confiança) e, por fim, ustequinumabe (0%).

Na Tabela 3, são sumarizados os achados de eficácia PASI75, PASI90 e PASI100 das RS para as intervenções de interesse no período de indução:

Tabela 3. Desfechos PASI75, PASI90 e PASI100 na comparação ixequizumabe *versus* secuquinumabe, risanquizumabe e ustequinumabe.

Comparação	RS de Sbidian RR (IC95%)	RS Tada DR (IC95%)	RS de Mahil (33) OR (IC95%)
PASI75 vs risanquizumabe	1,06 (0,91 a 1,24)	0,03 (-0,02 a 0,08)	0,64 (0,35-1,16)**
PASI75 vs ustequinumabe	1,22 (1,07 a 1,4)*	0,19 (0,16 a 0,23)*	4,21 (2,84-6,24)*
PASI90 vs secuquinumabe	1,13 (1,06 a 1,23)*	0,09 (0,01 a 0,17)*	1,54 (1,05-2,24)*
PASI90 vs risanquizumabe	1,05 (0,94 a 1,17)	-0,02 (-0,11 a 0,06)	0,92 (0,58-1,47)**
PASI90 vs ustequinumabe	1,58 (1,45 a 1,72)*	0,25 (0,19 a 0,4)*	3,75 (2,74-5,14)*

PASI100 vs secuquinumabe	NA	0,08 (0,02 a 0,15)*	NA
PASI100 vs risanquizumabe	NA	-0,01 (-0,08 a 0,06)	NA
PASI100 vs ustequinumabe	NA	0,21 (0,16 a 0,27)*	NA

NA: não apresentado; DR: diferença de risco; OR: *Odds Ratio;* *apresentou diferença significativa; **para esta comparação, a análise foi inversa, ou seja, risanquizumabe *versus* ixequizumabe

6.6.2 Qualidade de vida

Sobre qualidade de vida, a única RS que analisou foi a conduzida por Sbidian e colaboradores (15), e não foi encontrada diferença significativa entre ixequizumabe e risanquizumabe [DMP=0,03 (IC95% -0,30 a 0,36)], nem entre ixequizumabe e secuquinumabe [DMP= -0,32 (IC95% -0,76 a 0,12)]; a única comparação que apresentou diferença significativa foi entre ixequizumabe *vs* ustequinumabe: DMP= - 0,36 (IC95% -0,61 a -0,11).

6.7 Efeitos indesejáveis da tecnologia

6.7.1 Eventos adversos

Na RS com meta-análise em rede de Sbidian e colaboradores (15), para o desfecho ocorrência de EAs graves (morte, eventos com risco de morte, hospitalização e eventos adversos que requerem intervenção para prevenir danos ou deficiências permanentes) no período de indução, os resultados não mostraram diferença significativas: ixequizumabe *vs* risanquizumabe: RR=1,32 (IC95% 0,75 a 2,32); ixequizumabe *vs* secuquinumabe: RR=0,86 (IC95% 0,54 a 1,7); ixequizumabe *vs* ustequinumabe: RR=0,94 (IC95% 0,58 a 1,54). Quanto aos EAs gerais, não houve diferença significativa entre ixequizumabe e secuquinumabe: RR=1,03 (IC95% 0,94 a 1,14) e nem para ixequizumabe vs ustequinumabe: RR=1,08 (IC95% 0,99 a 1,18); já para ixequizumabe *vs* risanquizumabe, houve diferença significativa: RR=1,14 (IC95% 1,02 a 1,27), sendo, nesta análise, o risanquizumabe mais seguro do que o ixequizumabe.

Tabela 4. Eventos adversos sérios e eventos adversos gerais do ixequizumabe *versus* secuquinumabe, risanquizumabe e ustequinumabe.

Comparação	RR (IC95%)
EAs sérios vs secuquinumabe	0,86 (0,54 a 1,7)
EAs sérios vs risanquizumabe	1,32 (0,75 a 2,32)
EAs sérios vs ustequinumabe	0,94 (0,58 a 1,54)
EAs gerais vs secuquinumabe	1,03 (0,94 a 1,14)

EAs gerais vs risanquizumabe	1,14 (1,02 a 1,27)*
EAs gerais vs ustequinumabe	1,08 (0,99 a 1,18)

*Com significância estatística. EA=eventos adversos. Fonte: Sbidian e cols. (15).

Na figura 4, é demonstrado o desempenho dos tratamentos analisados em relação à segurança (EA, EA sério e descontinuação por EA) e à eficácia (PASI75, PASI90 e PASI100). O risanquizumabe se encontra no canto superior direito, tendo o melhor desempenho.

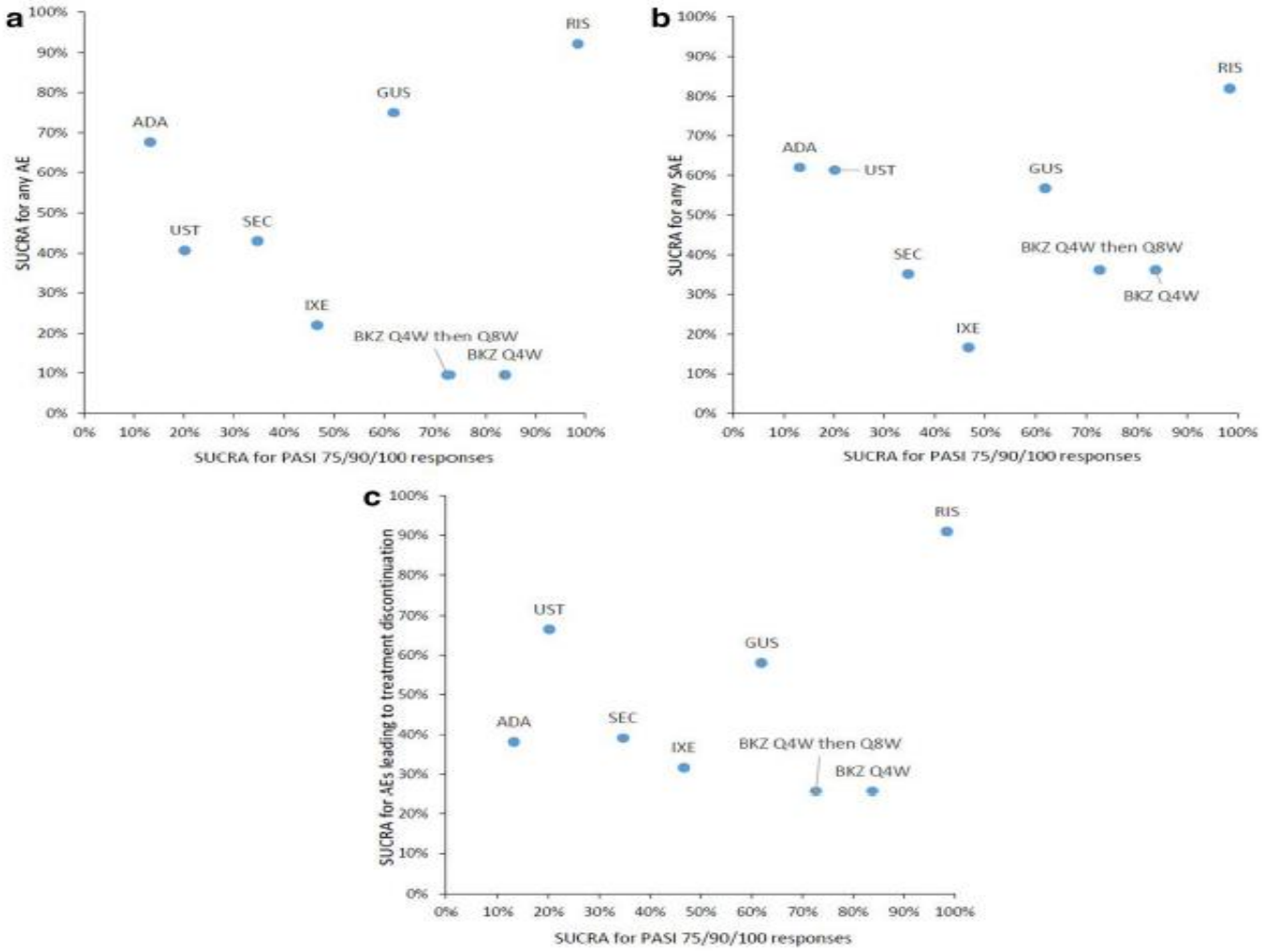

Figura 4. Ilustração do desempenho dos diferentes tratamentos nos desfechos PASI e eventos adversos graves

Fonte: Sbidian e cols. (15)

A RS conduzida por Mahil e colaboradores (33) avaliou como desfecho de segurança o abandono do tratamento devido a eventos adversos (tolerabilidade). Todas as comparações tiveram diferenças significativas: Ixequizumabe *versus* secuquinumabe, OR 2,89 (IC95% 1,09 a 7,65), ixequizumabe *versus* ustequinumabe, OR 3,56 (IC95% 1,59 a 7,98). Para risanquizumabe, a comparação foi inversa, ou seja, risanquizumabe *versus* ixequizumabe, OR 0,11 (IC95% 0,03 a 0,46). A

figura 5 mostra o desempenho dos diferentes medicamentos nos desfechos PASI90/PGA e tolerabilidade. Nesta análise, risanquizumabe e ustequinumabe tiveram melhor desempenho que o ixequizumabe. O SUCRA para o desfecho tolerabilidade foi maior para risanquizumabe (71,9%; sem intervalo de confiança), seguido de secuquinumabe (1,7%; sem intervalo de confiança), ustequinumabe (0,8%; sem intervalo de confiança) e, por último, ixequizumabe (0%).

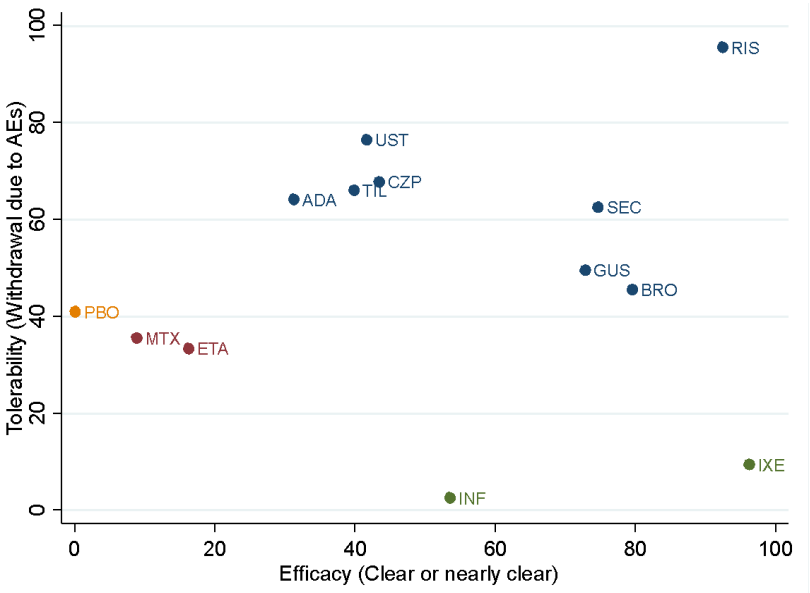

Figura 5. Ilustração do desempenho dos diferentes tratamentos nos desfechos PASI90 e tolerabilidade

Fonte: Mahil e cols. (33)

6.8 Certeza geral das evidências (GRADE) realizada pelo NATS

Com o objetivo de avaliar a confiança no conjunto de evidências foi utilizada a ferramenta GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (42). Foram incluídos nesta análise os desfechos PASI75, PASI90 e PASI100, PGA e segurança (EAs gerais, EAs graves). O NATS utilizou o GRADE com abordagem para NMA, como mencionado. Foram incluídas nesta análise as RSs de Mahil e colaboradores (33), Sbidian e colaboradores (15) e Tada e colaboradores (37).

A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE variou entre certeza moderada a baixa para os desfechos avaliados. Os principais motivos para redução da qualidade foram evidência indireta (foram incluídos pacientes independentemente de exposição prévia a biológicos) e imprecisão (o intervalo de confiança perpassa o valor nulo e/ou apresenta elevada amplitude). A certeza de evidência foi avaliada por desfecho para cada comparação entre a intervenção e o comparador utilizado, como pode ser observado nas Tabelas 5.

Também foi avaliada a certeza de evidência para os desfechos de qualidade de vida e PGA presentes apenas no estudo de Sbidian e colaboradores (15), para PASI100 (presente apenas na RS de Tada e colaboradores (37)) e eventos adversos, avaliado por Sbidian e colaboradores (15). Abandono do tratamento por evento adverso foi avaliado apenas

por Mahil e colaboradores (33). A certeza de evidências foi avaliada para cada comparação entre a intervenção e três comparadores (ustequinumabe, secuquinumabe e risanquizumabe), considerada baixa, por evidência indireta e imprecisão, e está disponível na Tabela 5.

Os desfechos considerados pelo GRADE como baixa certeza da evidência foram os seguintes: PASI75 e qualidade de vida e PGA nas comparações com secuquinumabe e risanquizumabe e PASI90 para comparação com risanquizumabe. Para segurança (eventos adversos), a certeza da evidência foi considerada como baixa nas comparações do ixequizumabe com ustequinumabe e secuquinumabe. Os demais desfechos e comparações foram considerados como moderada certeza da evidência (tabela 5).

Tabela 5. Certeza de evidência para o desfecho de eficácia e segurança

Desfecho PASI75

Total de estudos: 22 ECRs	**Sumário das evidências**	**Certeza da evidência**
Ustequinumabe (apenas 1 evidência direta)	As RS com meta-análise em rede de Sbidian, de Tada e de Mahil avaliaram este desfecho. Na RS de Sbidian, o RR=1,22 (IC95% 1,07 a 1,40); na RS de Tada, a DR=0,19 (IC95% 0,16 a 0,23); na RS de Mahil, o OR=4,21 (IC95% 2,84-6,24).	⊕⊕⊕◯ Moderada[a,b]
Secuquinumabe (apenas evidência indireta)	As RS de Sbidian, de Tada e de Mahil avaliaram PASI75. Na RS de Sbidian, o RR=1,06 (IC95% 0,91 a 1,22). Na RS de Tada, a DR=0,07 (IC95% 0,02 a 0,11). Na RS de Mahil, o OR=1,78 (IC95 1,07 a 2,97).	⊕⊕◯◯ Baixa[a,b,c]
Risanquizumabe (apenas evidência indireta)	As RS de Sbidian, de Tada e de Mahil avaliaram PASI75. Na RS de Sbidian, o RR=1,06 (IC95% 0,91 a 1,24). Na RS de Tada, a DR=0,03 (IC95% -0,02 a 0,08). Na RS de Mahil, o OR=0,64 (IC95% 0,35 a 1,16).	⊕⊕◯◯ Baixa[a,b,c]

Desfecho PASI90

Total de estudos: 22 ECRs	**Sumário das evidências**	**Certeza da evidência**
Ustequinumabe (apenas 1 evidência direta)	Na RS com meta-análise em rede de Sbidian, o RR foi 1,58 (IC95% 1,45 a 1,72). Na RS de Tada, a DR foi 0,25 (IC95% 0,19 a 0,40). Na RS de Mahil, o OR foi 3,75 (IC95% 2,74 a 5,14).	⊕⊕⊕◯ Moderada[a,b]
Secuquinumabe (apenas evidência indireta)	Na RS de Sbidian, o RR foi 1,13 (IC95% 1,06 a 1,23); na RS de Tada, a DR foi 0,09 (IC95% 0,01 a 0,17); na RS de Mahil, o OR foi 1,54 (IC95% 1,05 a 2,24)	⊕⊕⊕◯ Moderada[a,b]
Risanquizumabe (apenas evidência indireta)	Na RS de Sbidian, o RR foi 1,05 (IC95% 0,94 a 1,17), na RS de Tada, a DR foi - 0,02 (IC95% -0,11 a 0,06), e na RS de Mahil, o OR foi 0,92 (IC95% 0,58 a 1,47).	⊕⊕◯◯ Baixa[a,b,c]

Desfecho PASI100

Total de estudos: 22 ECRs	Sumário das evidências	Certeza da evidência
Ustequinumabe (apenas 1 evidência direta)	Apenas a RS realizada por Tada analisou PASI100, a DR foi 0,21 (IC95% 0,16 a 0,27).	⊕⊕⊕◯ Moderada[a,b]
Secuquinumabe (apenas 1 evidência direta)	Apenas a RS realizada por Tada analisou PASI100, a DR foi 0,08 (IC95% 0,02 a 0,15).	⊕⊕⊕◯ Moderada[a,b]
Risanquizumabe (apenas evidência indireta)	Apenas a RS realizada por Tada analisou PASI100, a DR foi –0,01 (IC95% -0,08 a 0,06).	⊕⊕⊕◯ Moderada[a,b]

PGA

Total de estudos: 22 ECRs	Sumário das evidências	Certeza da evidência
Ustequinumabe (apenas 1 evidência direta)	Apenas a RS conduzida por Sbidian analisou PGA, o RR foi 1,40 (IC95% 1,21 a 1,62).	⊕⊕⊕◯ Moderada[a,b]
Secuquinumabe (apenas 1 evidência direta)	Apenas a RS conduzida por Sbidian analisou PGA, o RR foi 1,0 (IC95% 0,94 a 1,27).	⊕⊕◯◯ Baixa[a,b,c]
Risanquizumabe (apenas evidência indireta)	Apenas a RS conduzida por Sbidian analisou PGA, o RR foi 1,08 (IC95% 0,90 a 1,28).	⊕⊕◯◯ Baixa[a,b,c]

Qualidade de vida

Total de estudos: 22 ECRs	Sumário das evidências	Certeza da evidência
Ustequinumabe (apenas 1 evidência direta)	Apenas a RS conduzida por Sbidian analisou qualidade de vida, a DMP=-0,36 (IC95% -0,61 a -0,11).	⊕⊕⊕◯ Moderada[a,b]
Secuquinumabe (apenas 1 evidência direta)	Apenas a RS conduzida por Sbidian analisou qualidade de vida, a DMP=-0,32 (IC95% -0,76 a 0,12).	⊕⊕◯◯ Baixa[a,b,c]
Risanquizumabe (apenas evidência indireta)	Apenas a RS conduzida por Sbidian analisou qualidade de vida, a DMP=0,03 (IC95% -0,30 a 0,36).	⊕⊕◯◯ Baixa[a,b,c]

Segurança (Eventos Adversos gerais)

Total de estudos: 22 ECRs	Sumário das evidências	Certeza da evidência
Ustequinumabe (apenas 1 evidência direta)	Apenas a RS conduzida por Sbidian analisou EA gerais, o RR: 1,08 (IC95% 0,99 a 1,1).	⊕⊕◯◯ Baixa[a,b,c]
Secuquinumabe (apenas 1 evidência direta)	Apenas a RS conduzida por Sbidian analisou EA, o RR: 1,03 (IC95% 0,94 a 1,14).	⊕⊕◯◯ Baixa[a,b,c]
Risanquizumabe (apenas evidência indireta)	Apenas a RS conduzida por Sbidian analisou qualidade de vida, o RR: 1,14 (IC95% 1,02 a 1,27).	⊕⊕⊕◯ Moderada[a,b]

Abandono de tratamento por evento adverso

Total de estudos: 22 ECRs	Sumário das evidências	Certeza da evidência
Ustequinumabe (apenas 1 evidência direta)	Apenas a RS conduzida por Mahil analisou abandono tratamento, o OR: 3,56 (IC95% 1,59 a 7,98).	⊕⊕⊕◯ Moderada[a,b]
Secuquinumabe (apenas 1 evidência direta)	A RS conduzida por Mahil encontrou o OR: 2,89 (IC95% 1,09 a 7,65).	⊕⊕⊕◯ Moderada[a,b]
Risanquizumabe (apenas evidência indireta)	A RS conduzida por Mahil encontrou o OR: 0,11 (IC95% 0,03 a 0,46).	⊕⊕⊕◯ Moderada[a,b]

Legendas: ECR: Ensaio Clínico Randomizado; IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo; DR: diferença de risco; OR: *Odds Ratio*; DMP: diferença média padronizada.

Explicações: a. Evidência indireta com população divergente da PICO, pois inclui pacientes independente de exposição prévia a biológicos. b. Imprecisão, pois o IC perpassa o valor nulo e/ou apresenta elevada amplitude.

6.9 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

De acordo com as evidências de eficácia elencadas neste relatório, na fase de indução, o ixequizumabe foi superior ao secuquinumabe e ao ustequinumabe no desfecho PASI90 [RR=1,13 (IC95% 1,06 a 1,23) e RR=1,58 (IC95% 1,45 a 1,72) respectivamente], sem diferença significativa em relação ao risanquizumabe. No que diz respeito ao PASI75, somente houve diferença significativa entre ixequizumabe e ustequinumabe [RR=1,22 (IC95% 1,07 a 1,4)]. Para qualidade de vida, a única comparação que apresentou diferença significativa foi entre ixequizumabe e ustequinumabe [DMP= - 0,36 (IC95%

-0,61 a -0,11)]. Quanto aos EA gerais, houve diferença significativa apenas entre ixequizumabe e risanquizumabe [RR=1,14 (IC95% 1,02 a 1,27)], favorecendo o comparador.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação de custo-efetividade pelo demandante

O demandante conduziu uma análise de custo-utilidade do ixequizumabe, em comparação a outros tratamentos de segunda linha (ustequinumabe, secuquinumabe e risanquizumabe) no contexto do SUS. Para tal, empregou a seguinte questão de pesquisa: "Qual é a custo-utilidade do ixequizumabe no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe?", estruturada conforme Tabela 6.

Tabela 6. Componentes da questão de pesquisa

População-alvo	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) ou contraindicação ao adalimumabe.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Ixequizumabe
Comparadores	Ustequinumabe, Secuquinumabe, Risanquizumabe
Horizonte temporal	*Life-time*
Medida de efetividade	PASI≥75, Anos de vida ajustados pela qualidade
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Estimativa de custos	Custos relacionados à aquisição de medicamentos
Moeda	Real (R$)
Análise de sensibilidade	Apenas análise de sensibilidade probabilística

Fonte: dossiê do demandante.

De acordo com a bula, as apresentações do ustequinumabe são:

- Solução injetável de 45 mg/0,5 mL em embalagem com 1 frasco-ampola ou 1 seringa preenchida;
- Solução injetável de 90 mg/1,0 mL em embalagem com 1 seringa preenchida.

O uso é subcutâneo e a dose recomendada do ustequinumabe é 45 mg administrada nas semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas. Além disso, a interrupção do tratamento deve ser considerada em pacientes que não apresentem qualquer resposta ao tratamento até as 28 semanas. Alternativamente, a dose de 90 mg pode ser usada em pacientes com peso corpóreo maior que 100 kg, nos mesmos intervalos de tempo (19).

Quanto ao secuquinumabe, a bula mostra duas apresentações:

- 150 mg/mL solução injetável – embalagens contendo 1 ou 2 canetas preenchidas;
- 300 mg/2mL solução injetável – embalagem contendo 1 caneta preenchida.

A dose recomendada é de 300 mg por injeção subcutânea, com administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal. Alguns pacientes com peso corporal igual ou superior a 90 kg podem obter um benefício adicional ao receber 300 mg a cada 2 semanas. Cada dose de 300 mg é administrada na forma de uma injeção subcutânea de 300 mg ou duas injeções subcutâneas de 150 mg (43).

Em relação ao risanquizumabe, há duas apresentações indicadas na bula:

- 75 mg em seringa com 0,83 mL de dose única pronta para uso: embalagem com 2 seringas prontas para uso com 0,83 mL de solução injetável e 2 envelopes com lenço umedecido em álcool;
- 150 mg em caneta preenchida pronta para uso com 1 mL de dose única: embalagem com 1 caneta pronta para uso com 1 mL de solução injetável.

A dose recomendada do risanquizumabe é de 150 mg, administradas por injeção subcutânea na semana 0, semana 4 e a cada 12 semanas, iniciando após a 2ª dose (44) (44).

7.1.1 Estrutura do modelo

O modelo utilizado pelo demandante possui estrutura híbrida, combinando uma árvore de decisão seguido por um modelo de Markov. A efetividade das tecnologias foi calculada por meio dos dados de resposta terapêutica (PASI) e dos anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) a partir da fase de indução, que consiste na etapa representada pela árvore de decisão e, posteriormente da fase de manutenção, que consiste na etapa do modelo de Markov, em que o paciente é acompanhado ao longo de toda a vida (Figura 5).

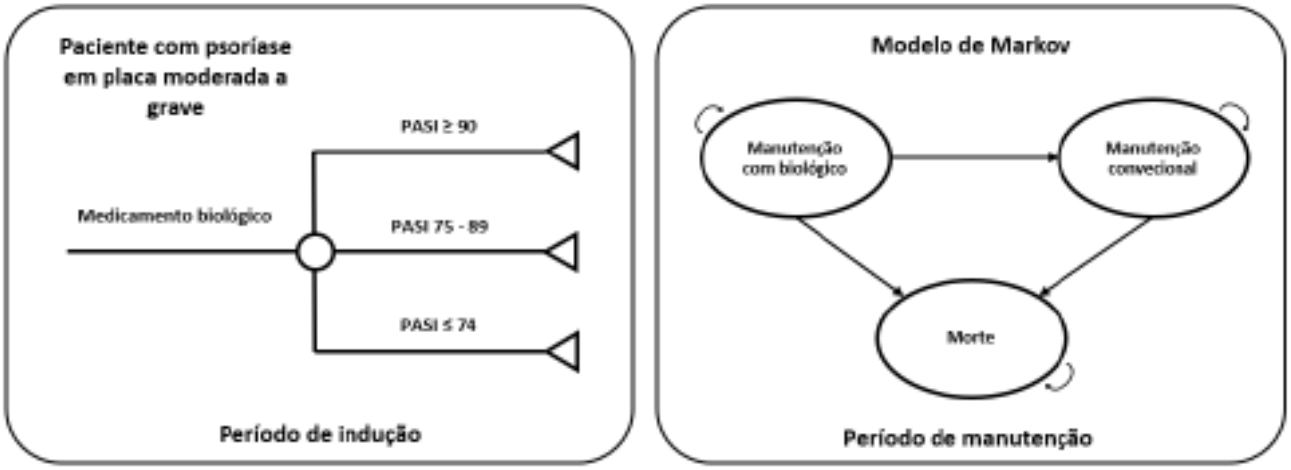

Figura 5. Representação do modelo econômico utilizado

Fonte: Dossiê do demandante

De forma breve, o Índice de Área e Severidade da Psoríase (PASI) é uma medida de eficácia. Este índice avalia os parâmetros de eritema, infiltração e descamação no corpo, e calcula um escore que reflete a extensão e a severidade da psoríase em cada região. O desfecho PASI 90 significa melhora de 90% do escore PASI inicial, enquanto que o desfecho PASI 75 indica redução de 75% em relação ao escore PASI inicial (10).

No dossiê, o demandante afirma ter adotado modelo utilizado no Relatório de Recomendação nº 535/2020 (23), que adotou os seguintes pressupostos:

- Todos os indivíduos iniciam o tratamento aos 45 anos, o que é consistente com os dados de meta-análise utilizados;
- Após a falha terapêutica, não é considerada a possibilidade de tratamento com outro medicamento biológico; O demandante ressalta que tal pressuposto não invalida esta análise, dado que o objetivo deste modelo não seria de avaliar possíveis linhas e sequências de tratamento, mas sim o ranqueamento dos medicamentos biológicos mais custo-efetivos;
- Os níveis de resposta obtidos durante o período de indução são mantidos até a descontinuação do tratamento. Segundo o demandante, tal pressuposto é suportado por dados de longo prazo que sugerem uma taxa alta de manutenção da resposta com tratamentos biológicos na psoríase. Da mesma forma, após o período de indução, não é prevista a transição entre os níveis de melhora do PASI. Contudo, a saída dos níveis é prevista nas taxas de descontinuação;
- Seguindo modelos prévios, assumiu-se que a taxa de descontinuação dos medicamentos mais novos (ixequizumabe, secuquinumabe e risanquizumabe) seria a mesma do ustequinumabe;

- Todos os indivíduos são afetados pela mesma probabilidade de morte da população geral brasileira de acordo com a idade, independentemente dos estados de saúde e da estratégia de tratamento.

7.1.2. Parâmetros clínicos

Para a efetividade das intervenções, o demandante utilizou os dados apresentados na meta-análise em rede realizada por Sbidian e colaboradores (15). As probabilidades de transição em três meses estão apresentadas na Tabela 7.

Tabela 7. Probabilidades de resposta utilizadas no modelo econômico.

Tratamento	PASI≥90	PASI 75-89	PASI≤74
Ixequizumabe	0,6749	0,1765	0,1486
Risanquizumabe	0,7302	0,1611	0,1087
Secuquinumabe	0,5382	0,2123	0,2495
Ustequinumabe	0,4417	0,2584	0,2999

Fonte: dossiê do demandante.

O modelo também adota os dados de descontinuação utilizados nas análises anteriores, descritos por ICER, 2018 (45). As probabilidades de descontinuação utilizadas no modelo estão apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8. Probabilidades de descontinuação utilizadas no modelo econômico.

Medicamento	Descontinuação (%)	Limite inferior	Limite superior	Desvio padrão	Referência
Ixequizumabe (ano 1)	0,160	0,120	0,200	0,020	ICER, 2018
Ixequizumabe (ano 2+)	0,050	0,025	0,100	0,019	ICER, 2018
Risanquizumabe (ano 1)	0,160	0,120	0,200	0,020	ICER, 2018
Risanquizumabe (ano 2+)	0,050	0,025	0,100	0,019	ICER, 2018
Secuquinumabe (ano 1)	0,160	0,120	0,200	0,020	ICER, 2018
Secuquinumabe (ano 2+)	0,050	0,025	0,100	0,019	ICER, 2018
Ustequinumabe (ano 1)	0,160	0,120	0,200	0,020	ICER, 2018

Ustequinumabe (ano 2+)	0,050	0,025	0,100	0,019	ICER, 2018

Fonte: dossiê do demandante.

7.1.3. Parâmetros de utilidade

Segundo o demandante, os dados de utilidade utilizados no modelo são os mesmos dados utilizados no modelo proposto no Relatório de Recomendação nº 535/2020 (23). Na Tabela 9, são apresentados os valores de utilidade utilizados no modelo econômico.

Tabela 9. Dados de utilidade utilizados no modelo econômico.

Resposta	Valor	Limite inferior	Limite superior	Desvio padrão	Referência
PASI < 75	0,765	0,748	0,786	0,010	Davison e cols., 2018
PASI > 75	0,858	0,840	0,876	0,009	Zimmermann e cols., 2017

Fonte: dossiê do demandante.

7.1.4. Parâmetros de custos

Os custos de aquisição dos medicamentos utilizados pelo demandante são referentes aos menores custos negociados recentemente pelo Ministério da Saúde. Os custos utilizados e o racional de cálculo utilizado no modelo estão apresentados na Tabela 10. Inicialmente, o custo proposto para incorporação de ixequizumabe foi R$ 1.415,13. Após a submissão, o demandante propôs um novo valor de custo, com um desconto de 78,13% sobre o PMVG 18%, resultando em um custo por apresentação de R$ 1.220,21. Na Tabela 10, são demonstrados os custos dos comparadores utilizados pelo demandante.

Tabela 10. Custos dos comparadores de acordo com o demandante.

Medicamento	Apresentação	Valor mínimo	Referência	Código
Ustequinumabe	45 mg	R$ 3.208,85	BPS SIASG (31/07/22 - 31/01/24)	BR0400563, BR0455395
Risanquizumabe	75 mg	R$ 2.425,51	BPS SIASG (31/07/22 - 31/01/24)	BR0465427
Secuquinumabe	150 mg	R$ 566,63	BPS SIASG (31/07/22 - 31/01/24)	BR0437083, BR0465481 e BR0465482

Fonte: Dossiê do demandante

Em seguida, na tabela 11, são apresentados os cálculos de doses até resposta, doses de manutenção no primeiro ano, doses de manutenção do segundo ano, e os custos relacionados a essas doses. Por fim, além dos custos de aquisição dos medicamentos, foi considerado o custo de manejo dos pacientes em manutenção com biológicos, conforme a Tabela 12.

Tabela 11. Custos dos tratamentos de acordo com o demandante

Medicamento	Apresentação	Período de resposta (semanas)	Doses até a resposta	Doses de manutenção (ano 1)	Doses de manutenção (ano 2+)	Custo unitário	Custo até resposta	Custo manutenção (ano 1)	Custo manutenção (ano 2+)
Ixequizumabe	80 mg	12	8	10	13	R$ 1.220,21	R$ 9.761,70	R$ 12.202,12	R$ 15.862,76
Risanquizumabe	75 mg	12	4	8	8	R$ 2.425,51	R$ 9.702,04	R$ 19.404,08	R$ 19.404,08
Secuquinumabe	150 mg	12	14	20	26	R$ 566,63	R$ 7.932,82	R$ 11.332,60	R$ 14.732,38
Ustequinumabe	45 mg	12	2	4	4	R$ 3.208,85	R$ 6.417,70	R$ 12.835,40	R$ 12.835,40

Fonte: Dossiê do demandante.

Tabela 12. Custo de manejo dos pacientes em manutenção com medicamento biológicos.

Itens	% uso	Quantidade	Valor unitário	Valor total	Referência	Código
Consulta	100%	5	R$ 10,00	R$ 50,00	SIGTAP (02/24)	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	5	R$ 4,11	R$ 20,55	SIGTAP (02/24)	02.02.02.038-0
Gama GT	100%	5	R$ 3,51	R$ 17,55	SIGTAP (02/24)	02.02.01.046-5
TGO	100%	5	R$ 2,01	R$ 10,05	SIGTAP (02/24)	02.02.01.064-3
TGP	100%	5	R$ 2,01	R$ 10,05	SIGTAP (02/24)	02.02.01.065-1
Fosfatase alcalina	100%	5	R$ 2,01	R$ 10,05	SIGTAP (02/24)	02.02.01.042-2

Bilirrubina total e frações	100%	5	R$ 2,01	R$ 10,05	SIGTAP (02/24)	02.02.01.020-1
Ureia	100%	1	R$ 1,85	R$ 1,85	SIGTAP (02/24)	02.02.01.069-4
Sódio	100%	1	R$ 1,85	R$ 1,85	SIGTAP (02/24)	02.02.01.063-5
Potássio	100%	1	R$ 1,85	R$ 1,85	SIGTAP (02/24)	02.02.01.060-0
Magnésio	100%	1	R$ 2,01	R$ 2,01	SIGTAP (02/24)	02.02.01.056-2
Cálcio	100%	1	R$ 1,85	R$ 1,85	SIGTAP (02/24)	02.02.01.021-0
Cloreto	100%	1	R$ 1,85	R$ 1,85	SIGTAP (02/24)	02.02.01.026-0
Total				**R$ 139,56**		

Fonte: Dossiê do demandante.

7.1.6. Análises de sensibilidade probabilística

Para a análise de sensibilidade probabilística realizada pelo demandante, os parâmetros variados estão apresentados na Tabela 13.

Tabela 13. Parâmetros variados na análise de sensibilidade probabilística.

Parâmetros	Distribuição	Base	DP
PASI 75 - 89 - ixequizumabe	Log Normal	0,1765	0,0072
PASI 75 - 89 - risanquizumabe	Log Normal	0,1611	0,0108
PASI 75 - 89 - secuquinumabe	Log Normal	0,2123	0,0071
PASI 75 - 89 - ustequinumabe	Log Normal	0,2584	0,0083
Descontinuação ixequizumabe (ano 1)	Beta	0,1600	0,0204
Descontinuação ixequizumabe (ano 2+)	Beta	0,0500	0,0191
Descontinuação risanquizumabe (ano 1)	Beta	0,1600	0,0204
Descontinuação risanquizumabe (ano 2+)	Beta	0,0500	0,0191
Descontinuação secuquinumabe (ano 1)	Beta	0,1600	0,0204
Descontinuação secuquinumabe (ano 2+)	Beta	0,0500	0,0191
Descontinuação ustequinumabe (ano 1)	Beta	0,1600	0,0204
Descontinuação ustequinumabe (ano 2+)	Beta	0,0500	0,0191
Utilidade - PASI < 75	Log Normal	0,7650	0,0097
Utilidade - PASI > 75	Log Normal	0,8580	0,0092
Custo manejo paciente em manutenção com biológico	Gamma	139,5600	27,9120

Fonte: Dossiê do demandante

7.1.7. Resultados

Segundo o demandante, a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) do tratamento com ixequizumabe foi R$ 324.580,72/QALY. Os valores são apresentados na tabela abaixo (tabela 13).

Tabela 14. Resultados do modelo econômico realizado pelo demandante.

Alternativa	Custos	QALY	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Ustequinumabe	R$ 83.097,77	11,88	-	-	-

Secuquinumabe	R$ 99.594,04	11,92	R$ 16.496,27	0,04	R$ 417.290,34
Risanquizumabe	R$ 156.742,64	12,03	R$ 73.644,87	0,15	R$ 490.676,01
Ixequizumabe	R$ 121.644,04	12,00	R$ 38.546,27	0,12	R$ 324.580,72

Fonte: dossiê do demandante

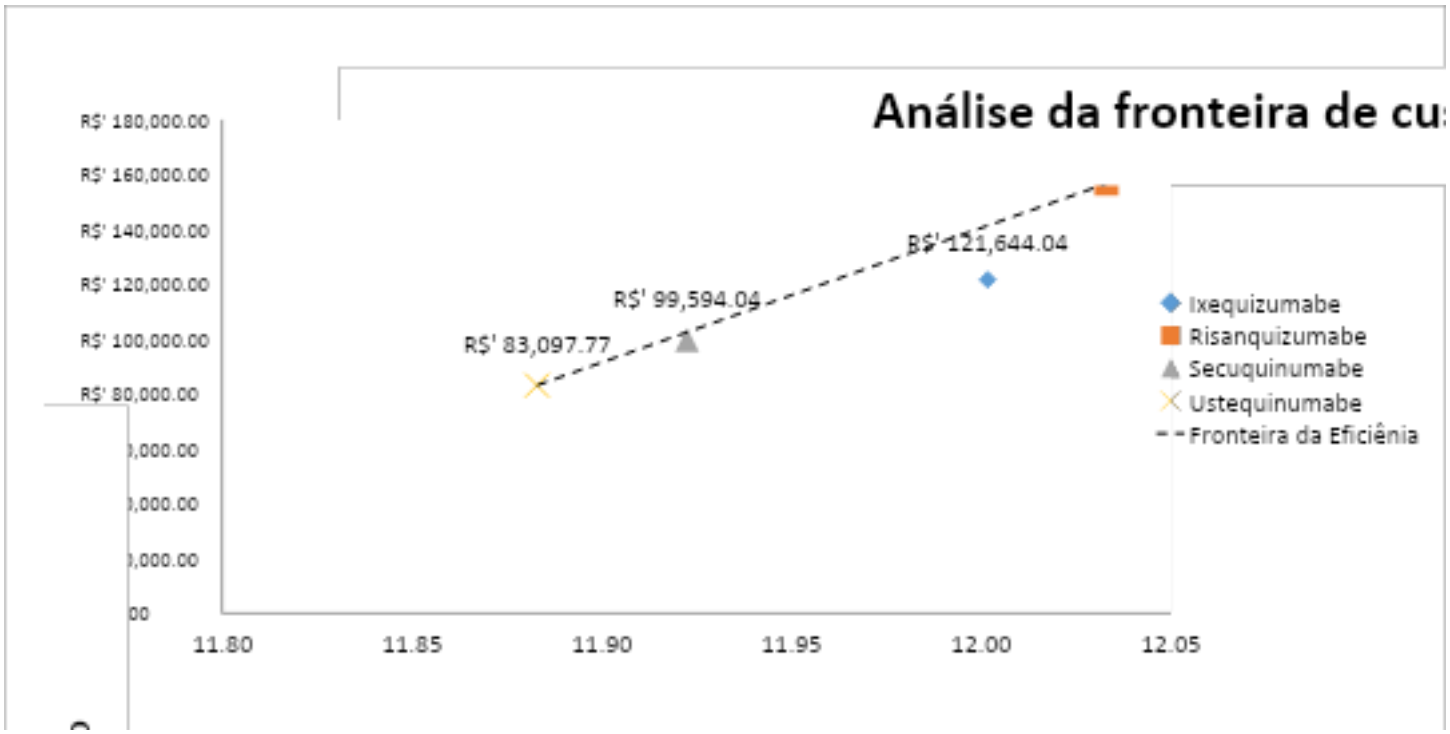

Figura 6. Plano de custo-efetividade com todas as estratégias comparadas de acordo com o demandante.

Fonte: dossiê do demandante.

7.1.8 Análise de sensibilidade probabilística

Após conduzidas 1.000 simulações de Monte Carlo, segundo o demandante, foi possível observar que as tecnologias apresentaram seus resultados sobrepostos. Importante notar que existe maior sobreposição entre ustequinumabe e secuquinumabe e entre ixequizumabe e risanquizumabe (Figura 7).

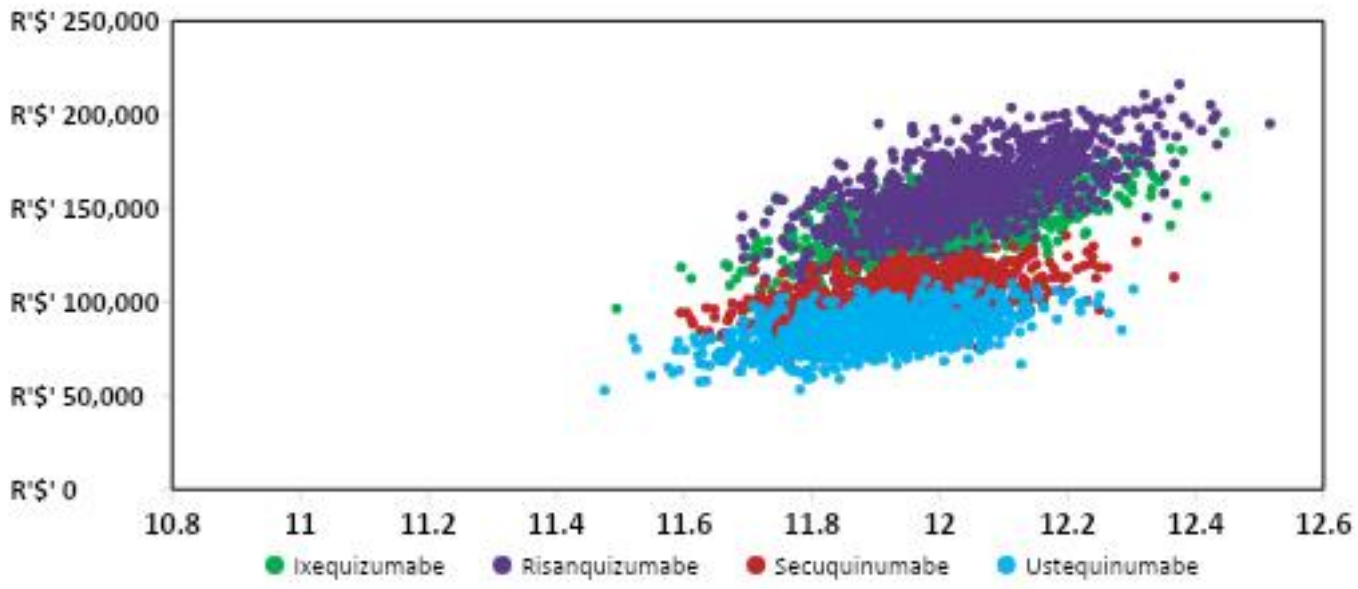

Figura 7. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística.

Fonte: Dossiê do demandante

7.2 Análise crítica de custo-efetividade pelo NATS

A escolha do modelo econômico foi considerada adequada pelo NATS. Cabe ressaltar que o demandante utilizou o modelo construído pelo elaborador da análise crítica da submissão anterior do ixequizumabe em 2020 (relatório nº535/2020) (23). A diferença para a presente submissão, além dos custos de aquisição dos medicamentos, é a inclusão do risanquizumabe como comparador, que foi incorporado ao SUS após a submissão anterior de ixequizumabe.

Os comparadores escolhidos estão de acordo com a prática clínica no SUS e são recomendados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Psoríase. O custo de aquisição dos medicamentos, o número de doses para resposta, manutenção e os custos dos tratamentos foram considerados adequados.

O resultado da análise realizada pelo NATS foi igual ao resultado encontrado pelo demandante na comparação com ustequinumabe, usado como referência. Uma vez que a análise do demandante considerou apenas a comparação com ustequinumabe, de maneira adicional, o NATS calculou as RCUIs do ixequizumabe versus os comparadores risanquizumabe e secuquinumabe. Na tabela 15, é demonstrada a RCUI, sendo o risanquizumabe a referência e, na tabela 16, sendo o secuquinumabe a referência.

Tabela 15. Resultado da análise de custo-utilidade realizado pelo NATS sendo o risanquizumabe considerado como referência

Ixequizumabe *versus* risanquizumabe	Custos	QALY	Custo incremental	Efetividade incremental	RCUI

Risanquizumabe	R$ 156.742,64	12,03	-	-	-
Ixequizumabe	R$ 121.644,04	12,00	-R$ 35.098,60	-0,03	R$ 1.169.953,33

Tabela 16. Resultado da análise de custo-utilidade realizado pelo NATS sendo o secuquinumabe considerado como referência:

Ixequizumabe *versus* secuquinumabe	Custos	QALY	Custo incremental	Efetividade incremental	RCUI
Secuquinumabe	R$ 99.594,04	11,92	-	-	-
Ixequizumabe	R$ 121.644,04	12,00	R$ 22.050,00	0,08	R$ 275.625,00

Ao considerar o par de comparação risanquizumabe-ixequizumabe, verifica-se a RCUI de R$ 1.169.953,33/QALY, visto que apesar do menor custo, há também uma menor efetividade do ixequizumabe. Considerando a comparação ixequizumabe-secuquinumabe, calculou-se RCUI de R$ 275.625,00/QALY. Em todos os pares de comparação, a razão de custo-utilidade ultrapassa o limiar de R$ 40 mil/QALY, indicando cenários não custo-efetivos para utilização do ixequizumabe.

7.3 Análise do impacto orçamentário pelo demandante

Uma análise de impacto orçamentário foi desenvolvida em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) pelo demandante, para estimar o impacto econômico resultante da incorporação de ixequizumabe no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) ou contraindicação ao adalimumabe no SUS. As principais características da análise estão listadas na Tabela 17.

Tabela 17. Características da análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante

População-alvo	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) ou contraindicação ao adalimumabe.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Ixequizumabe
Comparadores	Ustequinumabe Risanquizumabe Secuquinumabe
Horizonte temporal	*5 anos*

Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos relacionados às tecnologias
Moeda	Real (R$)
Tipo de modelo	Modelo estático em Excel
Análise de sensibilidade	Análise de cenários

Fonte: Dossiê do demandante

7.3.1 Métodos

7.3.1.1 Intervenção

A intervenção considerada na análise foi o ixequizumabe.

7.3.1.2 Comparadores

Os comparadores utilizados na análise são:

1 – Ustequinumabe, 45 mg administrada nas Semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas.

2 – Secuquinumabe, 300 mg por injeção subcutânea, com administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal.

3 – Risanquizumabe, 150 mg (duas injeções de 75 mg) administradas por injeção subcutânea na semana 0, semana 4 e a cada 12 semanas, iniciando após a 2ª dose.

7.3.1.3 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS.

7.3.1.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal foi de 5 anos, seguindo as Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário, publicado pelo Ministério da Saúde.

7.3.1.5 Dados de custo

Os dados de custo utilizados na análise de impacto orçamentário do demandante foram os mesmos dados reportados na seção 7.1.4 parâmetros de custos. Vale pontuar que para a análise de impacto orçamentário não foram considerados os custos de acompanhamento dos pacientes.

7.3.1.6 População alvo

A população elegível ao uso de ixequizumabe foi estimada por demanda aferida. O demandante realizou análise no DATASUS para contabilizar o número de pacientes únicos recebendo dispensações de risanquizumabe, ustequinumabe e secuquinumabe, de 2017 a 2023. Para isso, foram utilizados os seguintes códigos de APAC: 06.04.69.004-5 (risanquizumabe); 06.04.69.003-7 (ustequinumabe) e 06.04.69.002-9 (secuquinumabe). Por fim, foi aplicado um filtro de idade (≥18 anos) e por CID (L40.0; L40.1; L40.2; L40.3; L40.4; L40.8 e L40.9).

Tabela 18. Número de pacientes únicos

Medicamento	2019	2020	2021	2022	2023
Ustequinumabe	0	816	3.269	4.967	4.544
Risanquizumabe	0	0	0	1.078	1.777
Secuquinumabe	103	1.521	3.138	4.756	4.501

Fonte: Dossiê do demandante

Com base nos valores obtidos, os pacientes únicos por tratamento para os próximos anos foram estimados no cenário base utilizando uma tendência linear (Tabela 19), posteriormente os pacientes foram projetados utilizando o crescimento populacional em cenário alternativo (Tabela 20).

Tabela 19. População projetada – Cenário base.

2024	2025	2026	2027	2028	2029
14.739	17.311	19.793	22.189	24.458	26.683

Fonte: Dossiê do demandante

Tabela 20. População projetada – Cenário alternativo.

2024	2025	2026	2027	2028	2029

0,99%	0,92%	0,88%	0,84%	0,79%	0,77%
10.929	11.030	11.127	11.221	11.309	11.396

Fonte: Dossiê do demandante

7.3.1.7 Market-share

Com base nos dados levantados por demanda aferida apresentados anteriormente, o *market-share* do cenário atual foi calculado de acordo com o número de pacientes únicos com cada medicamento no ano de 2023. Para o cenário projetado, foi considerado que ixequizumabe iniciaria o primeiro ano com 8% de participação, aumentando para 10%, 13%, 17% e 19% a cada ano. Na Tabela 21, é apresentado o *market-share* do cenário atual e, na tabela 22, é apresentado o *market-share* do cenário projetado.

Tabela 21. *Market-share* cenário atual.

Medicamento	2025	2026	2027	2028	2029
Ixequizumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Ustequinumabe	42,0%	42,0%	42,0%	42,0%	42,0%
Risanquizumabe	16,4%	16,4%	16,4%	16,4%	16,4%
Secuquinumabe	41,6%	41,6%	41,6%	41,6%	41,6%

Fonte: Dossiê do demandante

Tabela 22. *Market-share* cenário projetado.

Medicamento	2025	2026	2027	2028	2029
Ixequizumabe	8%	10%	13%	17%	19%
Ustequinumabe	38,6%	37,8%	36,5%	34,9%	34,0%
Risanquizumabe	15,1%	14,8%	14,3%	13,6%	13,3%
Secuquinumabe	38,3%	37,4%	36,2%	34,5%	33,7%
Total	**100%**	**100%**	**100%**	**100%**	**100%**

7.4 Resultados

7.4.1 Impacto orçamentário – cenário base

De acordo com o demandante, a estimativa de impacto orçamentário do cenário base é de R$ 1,5 milhões no primeiro ano após incorporação, chegando em um acumulado total em 5 anos de aproximadamente R$ 17,58 milhões. Os resultados detalhados estão apresentados na Tabela 23.

Tabela 23. Resultado impacto orçamentário – cenário base (R$). Realizado pelo demandante

Cenários	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Cenário atual	361.388.522	306.345.302	341.037.981	373.601.640	406.055.085	**1.788.428.530**
Cenário proposto	362.893.188	308.596.127	344.315.416	378.327.936	411.864.424	**1.805.997.090**
Incremental	**1.504.666**	**2.250.825**	**3.277.435**	**4.726.296**	**5.809.338**	**17.568.560**

Fonte: Dossiê do demandante

7.4.2 Impacto orçamentário – cenário alternativo

Como descrito anteriormente, o cenário alternativo considera a projeção de pacientes utilizando a projeção populacional. O resultado do cenário alternativo é de R$ 958 mil no primeiro ano após incorporação, chegando em um acumulado total em 5 anos de aproximadamente R$ 14,24 milhões. Os resultados detalhados estão apresentados na Tabela 24.

Tabela 24. Resultado impacto orçamentário – cenário alternativo (R$). Realizado pelo demandante

Cenários	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Cenário atual	230.262.798	164.198.188	165.553.842	166.826.301	168.094.454	**894.935.584**
Cenário proposto	231.221.513	166.293.909	168.777.107	171.337.290	171.547.697	909.177.516
Incremental	**958.715**	**2.095.721**	**3.223.265**	**4.510.988**	**3.453.243**	**14.241.932**

Fonte: Dossiê do demandante

7.5. Análise crítica do impacto orçamentário realizada pelo NATS

O NATS refez as análises considerando um cenário mais agressivo, em que o *Market-share* do ixequizumabe fosse: 10%, 12%, 15%, 20% e 25% nos primeiros anos. Para o cenário base, no primeiro ano haveria custos incrementais de R$ 1,88 milhões e, ao final de cinco anos, custo de R$ 21,53 milhões. Já no cenário alternativo, no primeiro ano haveria custos incrementais de R$ 1,19 milhões e, no final de cinco anos, custo de R$ 19,01 milhões (tabelas 25 e 26).

Tabela 25. Resultado análise impacto orçamentário realizado pelo NATS (R$). Cenário base

Cenários	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Cenário atual	361.388.522	306.345.302	341.037.981	373.601.640	406.055.085	1.788.428.530
Cenário proposto	363.269.354	309.051.307	344.826.253	379.157.262	413.657.001	1.809.961.177
Incremental	**1.880.832**	**2.706.005**	**3.788.272**	**5.555.622**	**7.601.916**	**21.532.647**

Tabela 26. Resultado análise impacto orçamentário realizado pelo NATS (R$). Cenário alternativo

Cenários	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Cenário atual	230.262.798	164.198.188	165.553.842	166.826.301	168.094.454	894.935.584
Cenário proposto	231.461.192	166.563.647	169.048.603	172.431.240	174.441.789	913.946.470
Incremental	**1.198.393**	**2.365.459**	**3.494.761**	**5.604.938**	**6.347.334**	**19.010.886**

8. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foram realizadas buscas nas agência de avaliação de tecnologias em saúde, sendo elas *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), do Canadá, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), da Inglaterra, *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia, agência Australiana *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), *Haute Autorité de Santé* (HAS) da França, *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services* (SBU) da Suécia; e *Pharmaceutical Management Agency* (Pharmac), da Nova Zelândia. O termo utilizado foi "ixekizumab".

Na agência canadense CADTH, o ixequizumabe foi recomendado, porém sob condições sendo limitado a pacientes com resposta inadequada documentada, contraindicação ou intolerância a terapias sistêmicas convencionais, como metotrexato e ciclosporina e devendo ser descontinuado caso o paciente não obtenha resposta ao tratamento em 12 semanas (46).

O NICE recomenda o ixequizumabe também sob condições. Pacientes com psoríase grave de acordo com PASI, caso a doença não responda aos tratamentos sistêmicos padrão (exemplo: ciclosporina, metotrexato e fototerapia), e caso a empresa fabricante forneça o desconto combinado (47). O *Scottish Medicines Consortium* recomenda para pacientes que falharam o tratamento sistêmico ou têm intolerância (48).

A PBAC recomenda desde que o paciente não tenha obtido uma resposta adequada, conforme demonstrado por PASI, a pelo menos 2 dos 6 tratamentos a seguir:

- Fototerapia (UVB ou PUVA) para 3 tratamentos por semana durante pelo menos pelo menos 6 semanas;

- Metotrexato em dose de pelo menos 10 mg semanalmente durante pelo menos 6 semanas;

- Ciclosporina em dose de pelo menos 2 mg por kg por dia durante pelo menos 6 semanas;

- Acitretina em dose de pelo menos 0,4 mg por kg por dia durante pelo menos 6 semanas;

- Apremilaste em de 30 mg duas vezes ao dia durante pelo menos 6 semanas;

- Deucravacitinibe em dose de 6 mg uma vez por dia durante pelo menos 6 semanas (49).

Já a agência francesa HAS recomenda o ixequizumabe para o tratamento de psoríase em placas nas formas moderadas a graves em adultos em caso de falha (eficácia insuficiente, contraindicação ou intolerância) após uma primeira linha de tratamento sistémico não biológico (metotrexato, ciclosporina ou acitretina) e possivelmente fototerapia (50).

Não foi encontrado nenhum registro nas agências *Health Technology Assessment and Assessment of Social Services* (SBU) da Suécia e na *Pharmaceutical Management Agency.*

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados de ensaios *ClinicalTrials.gov* e de tecnologias do *Cortellis™*, a fim de localizar tecnologias para o tratamento de pacientes adultos com psoríase moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe. A busca foi realizada em junho de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

i. *ClinicalTrials:* Plaque Psoriasis | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Adult (18 - 64), Older adult (65+) | Phase: 3, 4 | Interventional studies

ii. *Cortellis™:* Current Development Status (Indication (Plaque psoriasis) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status) AND Any Text ("adalimumab") *with filter(s) applied*: adalimumab

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando tecnologias resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT vigente da Psoríase (Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 18 - 14/10/2021). Bem como tecnologias que foram avaliadas recentemente pela Conitec, seja com recomendação favorável ou desfavorável à incorporação (quando houver e para a população que está em avaliação).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectou-se uma tecnologia para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe. (Quadro 5).

Quadro 5. tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a população em análise	Avaliação por agência de ATS
Apremilaste	Inibidor PDE4	Oral	Fase 4	**ANVISA:** sem registro **FDA:** 2014 **EMA:** 2015	**NICE e CADTH:** recomendação favorável

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br; www.fda.gov; https://www.nice.org.uk e https://www.cadth.ca. Atualizado em 14/06/2024.

Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; *EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration;* ATS: Avaliação de tecnologia em saúde; *Nice- National Institute for Clinical Excellence; Cadth- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;* PDE4: fosfodiesterase-4.

O apremilaste é um inibidor de fosfodiesterase 4(PDE4) de pequenas moléculas que modula a produção de mediadores pró-inflamatórios. A tecnologia é indicada para tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas candidatos à fototerapia ou terapia sistêmica. Atualmente, o produto não possui registro na ANVISA. Já o EMA e FDA possui registro vigente. O NICE e a CADTH emitiram recomendação favorável ao uso do medicamento.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em relação à eficácia, os dados obtidos a partir das RSs com meta-análise em rede incluídas neste relatório mostram que o ixequizumabe pode ser superior ao ustequinumabe e secuquinumabe, enquanto não tem diferença estatisticamente significante em relação ao risanquizumabe. Os medicamentos apresentam perfis de segurança sem diferença significativa, com exceção do ixequizumabe que apresenta um risco ligeiramente maior de EA gerais que o risanquizumabe. Cabe ressaltar que a certeza da evidência foi baixa ou moderada para todos os desfechos analisados. É importante sinalizar também que todas as evidências deste relatório são indiretas, pois não houve nenhum estudo que analisasse pacientes com psoríase em placa moderada a grave em segunda etapa de tratamento. Embora os estudos incluíssem esta população, esses incluíam também pacientes que nunca haviam recebido tratamento biológico anteriormente.

Quanto à avaliação econômica, foram realizadas análises de custo-utilidade comparando todos os medicamentos. Utilizando o mesmo comparador que o demandante (ustequinumabe), a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foi igual a encontrada pelo demandante (R$ 324.580,72/QALY). Ao considerar o par de comparação risanquizumabe-

ixequizumabe, verifica-se a RCUI de R$ 1.169.953,33/QALY, visto que apesar do menor custo, há também uma menor efetividade do ixequizumabe. Considerando a comparação ixequizumabe-secuquinumabe, calculou-se RCUI de R$ 275.625,00/QALY. Em todos os pares de comparação, a razão de custo-utilidade ultrapassa o limiar de R$ 40 mil/QALY, indicando cenários não custo-efetivos para utilização do ixequizumabe. Em relação ao risanquizumabe, a evidência clínica corrobora com a percepção de que o medicamento parece ser uma alternativa mais segura e potencialmente mais eficaz que ixequizumabe.

A análise de impacto orçamentário foi refeita considerando um *market-share* mais agressivo do que o proposto pelo demandante. Como resultado, a análise de impacto orçamentário indicou que haveria custos incrementais caso o ixequizumabe fosse incorporado de aproximadamente R$ 1,88 milhões no primeiro ano após incorporação, chegando em um acumulado total em 5 anos de aproximadamente R$ 21,53 milhões. Caso fosse considerado o cenário alternativo (que considera o crescimento populacional utilizando a projeção populacional), haveria custos incrementais com a incorporação de R$ 1,19 milhões no primeiro ano e R$ 19,01 milhões ao final de 5 anos.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 38/2024 esteve aberta durante o período de 03/06/2024 a 12/06/2024 e recebeu 24 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

A representante inicia sua fala dizendo residir em Jaboticabal, SP, e não possuir qualquer vínculo com a indústria. Em seguida, afirma que tem psoríase moderada a grave desde 1988 e artrite psoriásica desde 2014. A participante começou a fazer uso de medicamentos biológicos em 2015. No entanto, não obteve a resposta esperada, dada a gravidade de sua condição, que prejudica muito a sua vida cotidiana.

O ixequizumabe foi indicado pelo reumatologista que a acompanha. O uso foi iniciado em outubro de 2020 devido à falha terapêutica do adalimumabe. À época, ela estava com muitas dores e manifestações na pele e, já na primeira aplicação, pôde observar uma redução significativa dos sinais e sintomas. A paciente diz ainda que não apresentou qualquer evento adverso, o que não ocorria quando ela fazia uso do metotrexato. Ela não possui dificuldade de acesso ao ixequizumabe, na medida em que ele é fornecido pelo plano de saúde.

Em relação à qualidade de vida, a participante observa que houve uma melhora muito significativa. Isso porque, segundo ela, seu quadro clínico permanece em total remissão desde que começou a usar a tecnologia avaliada, o que lhe permitiu ter “uma vida normal” (sic).

A única desvantagem diz respeito à aplicação, que é um pouco dolorida e gera inchaço. De todo modo, ao usar gelo sobre o local, as manifestações cessam no correr da semana posterior à aplicação. Nesse sentido, a paciente informa que ela mesma faz a aplicação do medicamento. Anteriormente, isso era feito em ambiente hospitalar, mas, conforme foi se sentindo mais segura, passou a fazer a aplicação em sua própria casa.

Foi perguntado o que gerou a necessidade de trocar o adalimumabe por outro medicamento. De acordo com a participante, o adalimumabe levou a uma remissão parcial do quadro clínico, mas, depois de seis meses, as placas em sua pele começaram a aumentar. Ainda se tentou manter o uso do adalimumabe, mas os resultados não mais se mostraram suficientes.

A seguir, questionou-se a paciente sobre o acesso ao medicamento e eventuais barreiras observadas. Novamente, ela informa que o plano de saúde autorizou o fornecimento do ixequizumabe e que até hoje tem acesso à tecnologia avaliada por essa via.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 132ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 08 de agosto de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do ixequizumabe no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe. Os membros consideraram que o ixequizumabe não demonstrou vantagens clínicas que justificassem o seu valor incremental frente aos medicamentos atualmente disponíveis no SUS para esta população.

13. CONSULTA PÚBLICA

13. 1 METODOLOGIA

A análise qualitativa das contribuições foi realizada por meio da análise de conteúdo temática. Na primeira etapa da análise, realizou-se a leitura dos dados, enquanto, na segunda fase, ocorreu a identificação dos núcleos temáticos e sua codificação, utilizando planilha Excel®. Na terceira fase, procedeu-se à análise geral e interpretação dos dados, comparando os resultados dos vários segmentos participantes da pesquisa

13.2 RESULTADOS DA CONSULTA PÚBLICA

A maior parte das contribuições nesta consulta pública são de mulheres cisgênero (71,3%; n=326), pessoas identificadas como brancas (74,6%; n=341) e da região Sudeste (66,1%; n=302). No que se refere aos segmentos de participantes, os profissionais de saúde (38,1%; n=175) constituíram a maioria, seguido por interessados no tema (27,2%; n=125) e pacientes (19%; n=87). Quanto à experiência com o ixequizumabe no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe, 149 pessoas (32,6%) responderam já terem tido experiência com esse medicamento e 218 pessoas (47,7%) afirmaram ter experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou

procedimento(s) para a doença. Das 457 contribuições, 441 (96,6%) foram favoráveis à incorporação das tecnologias no SUS, oito não tinham opinião formada e oito não eram favoráveis à incorporação.

Quadro 6 - Características dos participantes da CP nº 58/2024

Tipo de contribuição	N (%)
Paciente	84 (14,4)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	57 (12,5)
Profissional de saúde	175 (38,3)
Interessado no tema	125 (27,4)
Especialista no tema do protocolo	0
Empresa	4 (0,9)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	5 (1,1)
Instituição de ensino	0
Instituição de Saúde	0
Secretaria Estadual de Saúde	0
Secretaria Municipal de Saúde	0
Sociedade médica	0
Organização da Sociedade Civil	7 (1,5)
Outra	0
Total	457 (100,0)
Sexo	
Homem cisgênero, *identifica-se com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	124 (27)
Homem transgênero, *não se identifica com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	1 (0)
Mulher cisgênero, *identifica-se com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	326 (72)
Mulher transgênero, *não se identifica com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	0
Não-binária *sua identidade de gênero não se define a partir das categorias “homem” ou “mulher”	0
Intersexo *conformação genital ambígua e pode se identificar com o gênero intersexo	0
Outros	3 (1)
Total	454 (100)
Cor ou Etnia	
Amarelo	17 (4)
Branco	341 (75)
Indígena	1 (0)
Pardo	68 (15)
Preto	30 (7)
Total	457 (100)
Faixa etária	
menor 18	2 (0)
18 a 24	68 (16)
25 a 39	205 (48)
40 a 59	120 (28)
60 ou mais	31 (7)
Total	426 (100)
Regiões brasileiras/Outro país	
Norte	8 (2)
Nordeste	49 (11)

Sul	73 (16)
Sudeste	302 (66)
Centro-oeste	25 (5)
País estrangeiro	0
Total	457 (100)
Como ficou sabendo?	
Amigos, colegas ou profissionais de trabalho	167 (37)
Associação/entidade de classe	32 (7)
Diário Oficial da União	9 (2)
E-mail	13 (3)
Site da CONITEC	21 (5)
Redes sociais	166 (36)
Outro meio	49 (11)
Total	457 (100)

13.2.1 OPINIÕES SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Das quatrocentos e cinquenta e sete contribuições analisadas, 441 foram favoráveis à incorporação do medicamento em avaliação, sendo oito contrárias à recomendação de incorporação e oito sem opinião formada. Os argumentos apresentados nos comentários foram categorizados nos seguintes temas: a) Efetividade do medicamento; b) Melhora da qualidade de vida; c) Alto custo; d) Mais opções terapêuticas; e) Acesso.

13.2.1.1 Efetividade do medicamento

Argumento frequente nos comentários de muitos participantes, especialmente dos profissionais de saúde e interessados no tema, que mencionam o medicamento como efetivo, seguro e com melhor custo-benefício para pacientes com psoríase com placas moderadas e graves. Há relatos de experiência clínica de profissionais e de evidências encontradas em estudos acerca dos benefícios da tecnologia em avaliação para o tratamento de psoríase, o controle da doença e a melhora dos sintomas.

> É um medicamento eficaz e com custo-benefício melhor do que alguns imunobiológicos já vigentes. (Profissional de saúde)
>
> Ixequizumabe deve ser incorporado no SUS por vários motivos: Eficácia: O ixequizumabe tem mostrado ser altamente eficaz no tratamento da psoríase, ajudando a reduzir significativamente as lesões cutâneas e melhorando a qualidade de vida dos paciente (...) (Interessado no tema)
>
> Melhor medicamento para quem tem psoríase da forma grave, placas por todo corpo! Medicamento que age muito rápido! Em 4 semanas limpa o paciente. (Paciente)

Os familiares, amigos ou cuidadores dos pacientes relatam as condições de vida e a efetividade do medicamento, como no exemplo a seguir:

> O Taltz tem uma eficácia comprovada em proporcionar uma melhora rápida e sustentada nas lesões de pele, que são uma das principais causas de desconforto e impacto psicológico em pacientes com psoríase.

> Essa eficácia prolongada garante que os pacientes possam ter uma vida com menos crises e menos necessidade de tratamentos adicionais, impactando diretamente na sua saúde emocional e social (...) (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Um representante da empresa fabricante da tecnologia avaliada destacou a eficácia e economia do medicamento.

> Ixequizumabe é um medicamento seguro, com eficácia superior para cobrir necessidades ainda não atendidas daqueles pacientes que sofrem com psoríase. Além disso, pela contribuição, observa-se que a incorporação desse medicamento trará economia de recursos ao sistema pública de saúde. (...) (Empresa fabricante da tecnologia avaliada)

13.2.1.2 Melhora da qualidade de vida

Os contribuintes mencionam o acesso à tecnologia em avaliação como um importante recurso para a melhora da qualidade de vida dos pacientes com psoríase em placas moderadas a grave. Os argumentos levam em consideração os resultados benéficos do medicamento no controle da doença.

> Nova tecnologia determinante para qualidade de vida e manter estas pessoas aptas a continuarem produzindo, trabalhando e contribuir na sociedade. (Familiar, amigo ou cuidador)

> Chegada da terapia ao Sistema Único de Saúde propiciará uma melhor qualidade de vida aos pacientes, que verão uma diminuição das limitações que enfrentam atualmente devido à doença sem controle. (Profissional de saúde)

> Psoríase é uma doença muita impactante na vida social e profissional de qualquer pessoa! Um tratamento de qualidade devolverá a vida para quem sofre desta doença. (Interessado no tema)

Os participantes ainda ressaltam a ausência de qualidade de vida pelo estigma associado à doença e pelas dificuldades financeiras em tratá-la eficazmente:

> Sofro com Psoríase desde criança e nunca consegui um tratamento eficaz, e, cada vez mais, aparece gente com a mesma doença. Sofremos preconceitos e humilhação por isso nunca pude financeiramente arcar com os tratamentos pelo SUS. Acredito que, entrando esse tipo de tratamento, a qualidade de vida de nós, portadores dessa doença, irá melhorar muito nossa qualidade de vida. (Paciente)

13.2.1.3 Alto custo

De maneira geral, argumentam que a tecnologia em avaliação tem alto custo para os usuários. Ademais, segundo os respondentes, os cuidados envolvidos no tratamento da psoríase demandam um dispêndio financeiro que as famílias não conseguem acessar e/ou manter, abandonando o tratamento:

> Meu marido sofre com essa doença, porém o tratamento pelo sistema privado é muito caro. (Familiar, amigo ou cuidador)

> Por não ser um tratamento barato, nem todos têm acesso e com o SUS isso será possível, melhorando a qualidade de vida de diversas pessoas. (Empresa)
>
> Já vi relatos de pessoas que abandonaram o tratamento devido ao custo. Acredito que seja de extrema importância que todas as classes possam realizar um tratamento de qualidade. (Profissional de saúde)

13.2.1.4 Mais opções terapêuticas

Os participantes ressaltam que já existem opções terapêuticas para o tratamento da psoríase, mas a tecnologia em avaliação traria melhores benefícios de tratamento, com qualidade de vida e um olhar mais voltado para o caráter crônico da doença.

> Esse medicamento é necessário para atender mais pacientes e ampliar o leque de opções de tratamento para melhorar a qualidade de vida desses pacientes. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
>
> Este medicamento é respaldado pelos médicos. Apresenta eficácia, segurança e agrega valor à sociedade, pelo retorno dos pacientes a sua vida produtiva, reduzindo risco de outras doenças. A razão mais importante ao meu ver é agregar mais opções no rol de tratamento da psoríase grave, por ser doença crônica, estigmatizante, causadora de várias outras doenças. (Interessado no tema)
>
> Existem pacientes com psoríase grave com doença mal controlada por longos períodos que tendem a apresentar falha primária ou secundária aos tratamentos convencionais e até mesmo aos imunobiológicos disponíveis. Uma nova e eficaz opção terapêutica se faz necessária para este grupo de pacientes com quadros refratários, o que acaba impactando diretamente na qualidade de vida destes. (Profissional de saúde)

Houve participantes que não concordam com a implantação desse medicamento pelo SUS, pois isso geraria impacto financeiro.

> Minha opinião seria pela não incorporação pois já temos diversas tecnologias incorporadas no PCDT que, além de trazer um impacto financeiro significativo para o sistema, garante que o paciente com psoríase esteja bem assistido e bem tratado em sua jornada com a patologia. Os dados científicos informados não trazem uma alta relevância para incorporação e absorção do impacto extra. (Interessado no tema)

13.2.1.5 EXPERIÊNCIA COM A TECNOLOGIA EM AVALIAÇÃO

Especialmente os profissionais de saúde e pacientes com experiência no uso do ixequizumabe enfatizaram, como efeitos positivos, a segurança e a efetividade com rápida melhora dos sintomas, apresentando impacto na qualidade de vida dos pacientes e na adesão ao tratamento.

> Como médico, observei uma melhora expressiva nos parâmetros clínicos do paciente após o uso de [ixequizupromabe]. A [sintoma específico] foi significativamente reduzida e os marcadores inflamatórios retornaram aos valores de referência. Além disso, o paciente relatou melhora na qualidade de vida, com aumento da energia e diminuição da fadiga. Esses resultados estão em linha com os dados da literatura científica, que demonstram a eficácia e segurança desse tratamento. A farmacocinética favorável e o perfil de segurança do [medicamento] permitiram uma adesão ao tratamento prolongada, com poucos efeitos adversos. Considero esse tratamento um avanço significativo na área da dermatologia, oferecendo uma nova opção terapêutica eficaz e segura para os pacientes. (Profissional de saúde)

> Uma medicação com início de resposta muito rápido, com sustentabilidade de resposta e elevados índices de eficácia (em torno de 40% de PASI 100), abrangendo diversos domínios na psoríase: pele, unha, articulações periféricas, além do acometimento axial. Uma medicação muito segura, principalmente no Brasil, onde temos altos índices de tuberculose. (Profissional de saúde)

> (...) sustentada a longo prazo e alto índice de remissão nestas áreas de tratamento mais resistentes. Apresenta também bom perfil de segurança, muito superior aos anti - tnf. (Profissional de saúde)

Profissionais de saúde e pacientes ressaltaram a facilidade na aplicação do medicamento e a melhora na qualidade de vida dos pacientes.

> Melhora das lesões e da qualidade de vida e manutenção da melhora, facilidade com posologia. (Profissional de saúde)

> Participei da consulta pública como paciente e esclareci o quanto foi maravilhosa a minha melhora tanto da artrite quanto da psoríase, me devolvendo a qualidade de vida que não tinha há muito tempo. Fico extremamente sentida por não ter tido parecer favorável. (Paciente)

Participantes relataram a importância de ter opções terapêuticas e a eficácia do ixequizumabe em casos em que houve falha terapêutica com outros medicamentos.

> Melhora rápida naquelas áreas muito difíceis de tratar e duração da resposta ao tratamento por um longo período. Meu cunhado já estava desanimado e desacreditado, pois já havia passado por diversos tratamentos com antiflamatórios e com consentyx e não havia melhorado. Foi quando um médico da Santa Casa lhe prescreveu Taltz e tudo mudou. Melhora em apenas 1 semana fora a qualidade de vida. (Familiar ou cuidador).

Profissionais de saúde argumentaram que o ixequizumabe apresenta maior durabilidade na resposta terapêutica, necessita de número menor de exames e de doses, além de ter menor custo em comparação a outros medicamentos.

> Rápida e sustentada resposta clínica, segurança, menor quantidade de doses e custo em comparação a outros anti-IL17. (Profissional de saúde)

> Maior durabilidade de resposta em relação ao secuquinumabe, maior eficácia que secuquinumabe, adalimumabe e ustequinumabe e, por último, eficácia semelhante ao risanquizumabe com preço mais acessível. (Profissional de saúde)

Quanto aos efeitos negativos e dificuldades, tanto pacientes quanto profissionais de saúde relataram ausência ou pouca gravidade dos eventos adversos. Há relatos de dor durante a aplicação e candidíase. O principal efeito negativo foi a dificuldade de acesso devido ao alto custo.

> Alto custo. (Paciente)

> Poucos casos de dor no local da aplicação e poucos casos de candidíase, que foram tratados facilmente com nistatina e fluconazol. (Profissional de saúde)

> A maior dificuldade com a medicação é o acesso. Outro ponto que temos que ficar de olho é o possível desencadeamento de doença inflamatória intestinal, que, na verdade, é extremamente raro, assim como possíveis infecções por cândida. (Profissional de saúde)

> Maior risco de infecções, especialmente fúngicas, e necessidade de monitorização periódica. (Profissional de saúde)

13.2.2 EXPERIÊNCIA COM OUTRAS TECNOLOGIAS

Um total de 34 tecnologias foram relatadas como experienciadas em paralelo àquela em avaliação. Dentre elas, as mais comentadas foram: adalimumabe (n=103), secuquinumabe (n=90), risanquisumabe (n=68), ustequinumabe (n=65), guzelcumabe (n=59), metotrexato (n=59), etanecerpte (n=36) e inflixamabe (n=27). Aziodipina, azitrocimcina, dapsona, diproprionato de clobetasol, dupilumabe, espesolimabe, furoato de mometasona, leflunomida, propinonato e pulvaterapia só foram relatados uma única vez. É preciso registrar que grande parte informou utilizar mais de uma tecnologia.

Fonte: Consulta Pública nº 58/2024, Conitec.

Em relação aos pontos positivos da utilização dessas tecnologias, destacaram-se a efetividade, o acesso e a qualidade de vida. Já os aspectos negativos citados se relacionaram à resposta terapêutica, ao custo e à adesão. No geral, as tecnologias utilizadas no tratamento da psoríase demonstram alta efetividade, proporcionando controle significativo do quadro cutâneo e melhoria na qualidade de vida dos pacientes.

> Medicamentos altamente eficazes, alcançando um controle do quadro cutâneo, melhora muito a qualidade de vida dos nossos pacientes. (Profissional da saúde)
>
> Redução contundente das lesões e total desaparecimento de alguns focos. (Paciente)

As primeiras informações de efetividade dos medicamentos no tratamento da psoríase moderada a grave destacam benefícios em várias doenças inflamatórias, reduzindo riscos cardiovasculares, bem como proporcionando rápida melhora em áreas difíceis e resposta sustentada a longo prazo. Além disso, há relatos da efetividade em pacientes refratários, com doses espaçadas e um perfil de segurança favorável. Esses tratamentos, pelos relatos, têm impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, com controle das lesões e melhora expressiva do quadro cutâneo.

> Adalimumabe, secuquinumabe e ustequinumabe são eficazes no tratamento da psoríase moderada a grave. O adalimumabe é amplamente utilizado, eficaz em várias doenças inflamatórias e pode reduzir o risco cardiovascular, com um perfil de segurança bem estabelecido. O secuquinumabe oferece rápida melhora, especialmente em áreas difíceis como couro cabeludo e unhas, com uma resposta sustentada a longo prazo. Já o ustequinumabe proporciona uma resposta duradoura com doses mais espaçadas, sendo eficaz para pacientes refratários e apresentando um perfil de segurança favorável com menos infecções graves. (Profissional da saúde)

Além disso, os imunobiológicos anti-interleucina, tal como o ustequinumabe, o secuquinumabe, o ixequizumabe, o guselcumabe e o risanquizumabe, são associados a uma excelente resposta terapêutica, assim como ao incremento de sobrevida e rapidez de ação.

> O risanquizumabe e o ustequinumabe principalmente são medicações com excelente resposta e perfil de segurança. Observamos um controle muito adequado da psoríase com a maioria dos pacientes alcançando 90% de melhora. (Profissional da saúde)
>
> Anti-interleucinas [ustequinumabe, secuquinumabe, ixequizumabe, guselcumabe e risanquizumabe], por sua vez, possuem variações de sobrevida, de ações nos domínios da doença psoriásica, de rapidez de ação e até mesmo de custo-efetividade em pacientes com excesso ou não de peso. (Profissional da saúde)

A resposta terapêutica no tratamento da psoríase está fortemente associada à efetividade dos medicamentos, ao seu perfil de segurança e à tolerância dos pacientes. Alguns medicamentos se destacam por seus intervalos de manutenção mais espaçados, além de apresentarem um bom perfil de segurança; outros, por oferecer uma resposta mais rápida inicialmente. De modo geral, todos são bem tolerados pelos pacientes, assegurando efetividade e segurança no tratamento.

> Tremfya e skyrizi (anti - IL23) apresentam doses de manutenção mais espaçadas 2 e 3 meses respectivamente. São medicações com bom perfil de seegurança. Secuquinumabe apresenta resposta inicial mais rápida em comparado com os anti-IL 23 mas perda de resposta a longo prazo. (Profissional da Saúde)

> Todos são bem tolerados e também possuem eficácia. (Profissional da Saúde)

Relatos sobre a disponibilidade de medicamentos para psoríase ressaltam a necessidade de opções terapêuticas adicionais, principalmente para casos refratários ou intolerantes aos tratamentos oferecidos pelo SUS.

> Todos os tratamentos são importantes, pois existem casos que melhoram com apenas o tratamento tópico. Tenho boas experiências com fototerapia, metotrexato e todos os imunobiológicos. O fato é que cada paciente é singular e precisa de um tratamento específico. A disponibilização de mais opções é algo valioso, pois, assim, conseguimos abranger mais pacientes que tenham necessidades específicas. (Profissional da saúde)

A melhora da qualidade de vida é um ponto frequentemente destacado em relatos sobre o tratamento da psoríase, especialmente com a redução de lesões, do prurido e do impacto estético das feridas. Pacientes e profissionais de saúde relatam mudanças radicais na atividade da doença, melhora significativa da saúde física e emocional e menor preconceito enfrentado pelos pacientes. Além disso, o tratamento eficaz também reduz o risco de comorbidades, como doenças cardiovasculares e artrite psoriásica, melhorando, não apenas o bem-estar individual, mas, também, diminuindo, segundo informam, os custos do sistema de saúde.

> Melhoria da qualidade de vida, pois a pessoa com psoríase, se não tratada, não tem um minuto de paz, pois as lesões coçam, as pessoas perguntam, sente preconceito, precisa ficar tirando as casquinhas das lesões da roupa e, além disso, tem as doenças associadas que um temos diário. (Paciente)

> Melhora na saúde física e emocional de forma impactante, reduzindo os custos do Estado com morbidades relacionadas à doença em atividade. (Profissional da saúde)

Os aspectos negativos mais relatados foram os eventos adversos, a falha terapêutica e as dificuldades de acesso. Entre os eventos adversos, os participantes mencionaram recidiva e piora clínica, com sintomas como prurido, descamação e alergias, além do surgimento de infecções oportunistas, como tuberculose, doenças inflamatórias intestinais, hepatite, insuficiência adrenal, necrose de cabeça de fêmur, entre outros.

> Acitretina - ressecamento e restrição em mulheres. Metotrexato a longo prazo mislitoxicidade e adalimumabe até o momento não tive resultados negativos. (Profissional de saúde)

> Já tive paciente usando corticoide tópico, que desenvolveu insuficiência adrenal, necrose de cabeça de fêmur, com metotrexato já tive casos de hepatite, já tive piora da psoríase com fototerapia. E já tive resultados ruins com todos os imunobiológicos, em casos mais raros. Por isso é importante ter mais opções. (Profissional de saúde)

> O adalimumabe pode aumentar o risco de infecções graves, como tuberculose, e pode perder eficácia ao longo do tempo devido ao desenvolvimento de anticorpos. O secuquinumabe também eleva o risco de infecções, especialmente fúngicas, e pode agravar doenças inflamatórias intestinais. O ustequinumabe, embora tenha um bom perfil de segurança, ainda pode causar infecções e reações no local da injeção, além de ser menos eficaz em áreas como couro cabeludo e unhas em comparação com outros biológicos. (Profissional de saúde)
>
> O uso prolongado de adalimumabe está associado a riscos de efeitos a longo prazo, como o desenvolvimento de linfomas e outras complicações autoimunes ou neurológicas. (Profissional de saúde)
>
> Infelizmente, meu organismo perde a resposta positiva da medicação muito rápido, tenho muitos efeitos colaterais, como alergias náuseas, insônia, coceira pelo corpo, infecções secundárias. (Paciente)

Outro tema relevante levantado pelos participantes foi o obstáculo ao acesso devido ao alto custo dos medicamentos, o que dificulta sua obtenção tanto para os serviços de saúde quanto para os pacientes. Alguns ainda apontaram que, frequentemente, esses medicamentos estão disponíveis apenas na rede suplementar, destacando a desigualdade na distribuição e acesso a terapias eficazes.

> O custo elevado do medicamento é uma barreira significativa, principalmente em países onde a cobertura de tratamentos biológicos não é ampla. Mesmo com cobertura por seguros de saúde, o tratamento envolve monitoramento contínuo, aumentando os custos indiretos. (Profissional de saúde)

Relatos sobre falha terapêutica emergiram, seja relacionada à efetividade imediata, seja à perda de resposta ao longo do tempo.

> Taxa de falhas terapêuticas (adalimumabe), menor resposta cutânea e menor sobrevida do efeito terapêutico (secuquinumabe). (Profissional de saúde)
>
> A redução é temporária, retornando pouco tempo após a suspensão dos medicamentos, que não podem ser utilizados de forma contínua por longos períodos. O tratamento de couro cabeludo é de extrema dificuldade de controle. Com o tempo, pela dificuldade de entrar em remissão, meu quadro evoluiu para artrite psoriásica. (Paciente)

13.2.3 CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS

Anexos – Posicionamento Entidades clínicas e profissionais de saúde

Duas entidades se manifestaram contrárias a recomendação preliminar da Conitec, a saber:

- **ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSORÍASE, ARTRITE PSORIÁSICA E DE OUTRAS DOENÇAS CRÔNICAS DE PELE:** justificou a incorporação, apontando a necessidade de se ampliar a lista dos medicamentos para psoríase.

- **PSORIPAR ASSOCIAÇÃO PARANAENSE DE PESSOAS COM PSORIASE:** colocou que a psoríase é uma doença estigmatizada e que os pacientes sofrem muito com preconceito, então o tratamento vai oferecer mais qualidade de vida a essa população.

Já os anexos enviados por profissionais de saúde tratava-se de publicações sobre a tecnologia, sendo que já faziam parte deste RAC ou já haviam sido previamente analisadas e excluídas por não atenderem a pergunta PICOS.

Quadro 7. Estudos anexados e motivos de exclusão

Estudo	Motivo da não inclusão
Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, Reich K, Amato D, Ball SG, Braun DK, Cameron GS, Erickson J, Konrad RJ, Muram TM, Nickoloff BJ, Osuntokun OO, Secrest RJ, Zhao F, Mallbris L, Leonardi CL; UNCOVER-1 Study Group; UNCOVER-2 Study Group; UNCOVER-3 Study Group. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):345-56. doi: 10.1056/NEJMoa1512711. Epub 2016 Jun 8. PMID: 27299809.	Esse estudo não foi incluído no relatório, pois os ECR na RS utilizaram outros comparadores (UNCOVER 1 e 2).
Pinter A, Puig L, Schäkel K, Reich A, Zaheri S, Costanzo A, Tsai TF, Smith SD, Lynde C, Brnabic A, Reed C, Hill J, Schuster C, Riedl E, Paul C. Comparative effectiveness of biologics in clinical practice: week 12 primary outcomes from an international observational psoriasis study of health outcomes (PSoHO). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Nov;36(11):2087-2100. doi: 10.1111/jdv.18376. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35766124.	Estudo observacional não foi um tipo de estudo utilizado como critério na pergunta PICOS.
Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, Hughes C, Naldi L, Afach S, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2022 May 23;5(5):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub5. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2023 Jul 12;7:CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub6. PMID: 35603936; PMCID: PMC9125768.	Estudo incluído previamente no relatório.
Leonardi C, Reich K, Foley P, Torii H, Gerdes S, Guenther L, Gooderham M, Ferris LK, Griffiths CEM, ElMaraghy H, Crane H, Patel H, Burge R, Gallo G, Shrom D, Leung A, Lin CY, Papp K. Efficacy and Safety of Ixekizumab Through 5 Years in Moderate-to-Severe Psoriasis: Long-Term Results from the UNCOVER-1 and UNCOVER-2 Phase-3 Randomized Controlled Trials. Dermatol Ther (Heidelb). 2020 Jun;10(3):431-447. doi: 10.1007/s13555-020-00367-x. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32200512; PMCID: PMC7211779.	Esse estudo não foi incluído no relatório, pois os ECR na RS utilizaram outros comparadores (UNCOVER 1 e 2).
Thomas SE, Barenbrug L, Hannink G, Seyger MMB, de Jong EMGJ, van den Reek JMPA. Drug Survival of IL-17 and IL-23 Inhibitors for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Drugs. 2024 May;84(5):565-578. doi: 10.1007/s40265-024-02028-1. Epub 2024 Apr 17. PMID: 38630365; PMCID: PMC11190018.	Esse estudo não foi incluído no relatório, pois o desfecho não estava na pergunta PICOS**.**
Lynde C, Riedl E, Maul JT, Torres T, Pinter A, Fabbrocini G, Daniele F, Brnabic A, Reed C, Wilhelm S, Holzkämper T, Schuster C, Puig L. Comparative Effectiveness of Biologics Across Subgroups of Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Results at Week 12 from the PSoHO Study in a Real-World Setting. Adv Ther. 2023 Mar;40(3):869-886. doi: 10.1007/s12325-022-02379-9. Epub 2022 Dec 14. PMID: 36515803; PMCID: PMC9988734.	Estudo observacional não foi um tipo de estudo utilizado como critério na pergunta PICOS
Paul C, Griffiths CEM, van de Kerkhof PCM, Puig L, Dutronc Y, Henneges C, Dossenbach M, Hollister K, Reich K. Ixekizumab provides superior	Estudo incluído previamente no relatório.

efficacy compared with ustekinumab over 52 weeks of treatment: Results from IXORA-S, a phase 3 study. J Am Acad Dermatol. 2019 Jan;80(1):70-79.e3. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.039. Epub 2018 Jun 30. PMID: 29969700.	
Ryan C, Menter A, Guenther L, Blauvelt A, Bissonnette R, Meeuwis K, Sullivan J, Cather JC, Yosipovitch G, Gottlieb AB, Merola JF, Callis Duffin K, Fretzin S, Osuntokun OO, Burge R, Naegeli AN, Yang FE, Lin CY, Todd K, Potts Bleakman A; IXORA-Q Study Group. Efficacy and safety of ixekizumab in a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase IIIb study of patients with moderate-to-severe genital psoriasis. Br J Dermatol. 2018 Oct;179(4):844-852. doi: 10.1111/bjd.16736. Epub 2018 Jul 22. PMID: 29747232.	Estudo não incluído pois não corresponde a população na pergunta PICOS.
Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, Hughes C, Naldi L, Afach S, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2022 May 23;5(5):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub5. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2023 Jul 12;7:CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub6. PMID: 35603936; PMCID: PMC9125768.	Estudo incluído previamente no relatório.
Kirkham BW, Egeberg A, Behrens F, Pinter A, Merola JF, Holzkämper T, Gallo G, Ng KJ, Bolce R, Schuster C, Nash P, Puig L. A Comprehensive Review of Ixekizumab Efficacy in Nail Psoriasis from Clinical Trials for Moderate-to-Severe Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Rheumatol Ther. 2023 Oct;10(5):1127-1146. doi: 10.1007/s40744-023-00553-1. Epub 2023 Jul 3. PMID: 37400681; PMCID: PMC10469116.	Esse estudo não foi incluído no relatório pois possui outro desenho de estudo.
Blauvelt A, Papp K, Gottlieb A, Jarell A, Reich K, Maari C, Gordon KB, Ferris LK, Langley RG, Tada Y, Lima RG, Elmaraghy H, Gallo G, Renda L, Park SY, Burge R, Bagel J; IXORA-R Study Group. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial. Br J Dermatol. 2020 Jun;182(6):1348-1358. doi: 10.1111/bjd.18851. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31887225; PMCID: PMC7317420.	Esse estudo não foi incluído no relatório pois possui outro comparador.
Cariti, C., Dapavo, P., Mastorino, L., Ortoncelli, M., Siliquini, N., Merli, M., Avallone, G., Giordano, S., Fabrizio, R., Susca, S., Verrone, A., Stroppiana, E., Quaglino, P. and Ribero, S. (2022), Comparison of Secukinumab and Ixekizumab in psoriasis: a real-life cohort study on the efficacy and drug survival of 445 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol, 36: e233-e235. https://doi.org/10.1111/jdv.17766.	Esse estudo não foi incluído no relatório pois possui outro desenho de estudo e outro desfecho.

Anexos – Contribuição do demandante

O demandante apontou uma série de pontos técnicos e clínicos, tais como:

- Ixequizumabe demonstrou ser custo-efetivo em relação aos três medicamentos incorporados na mesma linha terapêutica (ustequinumabe, risanquizumabe e secuquinumabe), adotando como referência a RCEI do último tratamento mais eficiente da fronteira disponível no SUS (ustequinumabe vs. risanquizumabe).
- Ixequizumabe demonstrou superioridade em 5 ensaios clínicos controlados randomizados de comparação direta (head-to-head) versus 4 outros biológicos com mecanismos de ação diferentes.

- Em estudo comparativo de vida real, ixequizumabe demonstrou maior efetividade quando comparado a secuquinumabe, ustequinumabe, risanquizumabe, entre outros medicamentos.
- Vantagens moleculares do ixequizumabe;
- Importância do tratamento de forma contundente a psoríase em placas moderada a grave, devido a condição inflamatória da doença que, se não controlada, pode progredir para artrite psoriásica com o surgimento de outras comorbidades graves, como síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e distúrbios psiquiátricos.

Sobre os aspectos econômicos:

- Nova proposta de preço, equivalente a R$ 1.117,00 por seringa (79,98% desconto sobre o PMVG 18%);
- Uso de secuquinumabe na dose de 300mg na falha prévia a um anti-TNF; porém essa crítica não foi pontuada para este RAC.
- A análise de custo-efetividade foi recalculada considerando o novo preço;
- Os resultados demonstram que ixequizumabe seria a tecnologia com menor RCEI *versus* ustequinumabe, sendo a RCEI de R$ 238.704,90. As outras duas tecnologias atualmente disponíveis no SUS apresentaram valores de RCEI elevados sendo de R$ 417.290,34 e R$ 490.676,01 para secuquinumabe e risanquizumabe, respectivamente.

A partir da nova proposta de preço, o Nats refez as análises de custo-efetividade e encontrou resultados iguais aos encontrados pelo demandante, assim sendo houve redução de 26,45% na RCEI. A seguir estão as análises iniciais e após consulta pública realizadas pelo Nats.

Tabela 27. Avaliação econômica inicial:

Alternativa	Custos	QALY	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Ustequinumabe	R$ 83.097,77	11,88	-	-	-
Secuquinumabe	R$ 99.594,04	11,92	R$ 16.496,27	0,04	R$ 417.290,34
Risanquizumabe	R$ 156.742,64	12,03	R$ 73.644,87	0,15	R$ 490.676,01
Ixequizumabe	R$ 121.644,04	12,00	R$ 38.546,27	0,12	**R$ 324.580,72**

Tabela 28. Avaliação econômica pós consulta pública:

Alternativa	Custos	QALY	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Ustequinumabe	R$ 83.097,77	11,88	-	-	-
Secuquinumabe	R$ 99.594,04	11,92	R$ 16.496,27	0,04	R$ 417.290,34
Risanquizumabe	R$ 156.742,64	12,03	R$ 73.644,87	0,15	R$ 490.676,01

Ixequizumabe	R$ 111.445,68	12,00	R$ 28.347,91	0,12	**R$ 238.704,90**

Adicionalmente, a AIO foi recalculada e como resultado haveria economia de recursos em todos os anos da análise, sendo de aproximadamente R$ 1,07 milhões no primeiro ano após incorporação, atingindo uma economia total acumulada em cinco anos de aproximadamente R$ 5,80 milhões no cenário 1 e de aproximadamente R$ 7,38 milhões no cenário 2.

Tabela 29. Análise de impacto orçamentário inicial:

Cenários	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Cenário atual	361.388.522	306.345.302	341.037.981	373.601.640	406.055.085	1.788.428.530
Cenário proposto	362.893.188	308.596.127	344.315.416	378.327.936	411.864.424	1.805.997.090
Incremental	**1.504.666**	**2.250.825**	**3.277.435**	**4.726.296**	**5.809.338**	**17.568.560**

Tabela 30. Análise de impacto com novo preço pós CP e Market-share mais conservador (cenário 1)

Cenários	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Cenário atual	361.388.522	306.345.302	341.037.981	373.601.640	406.055.085	**1.788.428.530**
Cenário proposto	360.321.912	305.635.396	339.980.495	372.096.018	404.595.928	**1.782.629.749**
Incremental	**-1.066.610**	**-709.905**	**-1.057.486**	**-1.505.622**	**-1.459.158**	**-5.798.781**

Tabela 31. Análise de impacto com novo preço pós CP e *Market-share* mais agressivo (cenário 2)

Cenários	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Cenário atual	361.388.522	306.345.302	341.037.981	373.601.640	406.055.085	**1.788.428.530**
Cenário proposto	360.055.260	305.534.142	339.871.536	371.791.935	403.794.443	**1.781.047.316**
Incremental	**-1.333.262**	**-811.159**	**-1.166.445**	**-1.809.705**	**-2.260.642**	**-7.381.214**

13.2.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS DA CONSULTA PÚBLICA

Os participantes da consulta pública relataram a segurança e a efetividade do ixequizumabe com melhora na qualidade de vida dos pacientes e na adesão ao tratamento, apresentando poucos eventos adversos. O medicamento representa mais uma opção de tratamento quando há falhas terapêuticas. Por essa lógica, a ampliação de opções terapêuticas com garantia de bom prognóstico clínico e maior tempo de sustentação do tratamento é tida como fundamental para garantir o direito à saúde e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Já entre os aspectos negativos e dificuldades, foram apontados eventos adversos – ainda que leves e fugazes – e a dificuldade de acesso por conta do alto custo. O uso de outras tecnologias foi percebido, de modo geral, como bastante

positivo, mas foram observadas falhas terapêuticas e eventos adversos importantes. No tópico “evidências científicas” foram enviados 12 anexos que reforçavam a eficácia do ixequizumabe, mas que não atendiam a pergunta PICO.

O demandante realizou nova proposta de preço, o que reduziu a RCEI inicial, sendo seu valor estabelecido em R$ 238.704,90. A análise de impacto orçamentário resultou em potencial economia de recursos, tendo em vista que uma das tecnologias já preconizadas para tratamento da doença tem atualmente um custo mais elevado por paciente (risanquizumabe; R$ 19.404,08). O custo anual por paciente foi estimado em R$ 20.106,00 no primeiro ano e R$ 14.520,95 nos anos subsequentes.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 135ª Reunião Ordinária, no dia 08 de novembro de 2024, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação de ixequizumabe no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe. Os membros reafirmaram que o ixequizumabe não demonstrou vantagens clínicas que justificassem o seu valor incremental frente aos medicamentos atualmente disponíveis no SUS para esta população, mesmo após as atualizações das análises econômicas e impacto orçamentário, em virtude do novo preço proposto pelo demandante. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 949/2024.

15. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 62, DE 20 DE DEZEMBRO DE 2024

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o ixequizumabe para tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe. Ref.: 25000.037358/2024-02.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o ixequizumabe para tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave em segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: https://www.gov.br/conitec/pt-br.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

16. REFERÊNCIAS

1. Armstrong A, Paul C, Puig L, Boehncke WH, Freeman M, Torii H, et al. Safety of Ixekizumab Treatment for up to 5 Years in Adult Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from Greater Than 17,000 Patient-Years of Exposure. Dermatol Ther. 2020;10(1):133–50.
2. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NVC, Jenisch S, et al. Sequence and Haplotype Analysis Supports HLA-C as the Psoriasis Susceptibility 1 Gene. Am J Hum Genet. maio de 2006;78(5):827–51.
3. World Health Organization. Global report on psoriasis [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [citado 23 de junho de 2024]. Disponível em: https://iris.who.int/handle/10665/204417
4. Gerdes S, Körber A, Biermann M, Karnthaler C, Reinhardt M. Absolute and relative psoriasis area and severity index (PASI) treatment goals and their association with health-related quality of life. J Dermatol Treat. 3 de julho de 2020;31(5):470–5.
5. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. J Invest Dermatol. fevereiro de 2013;133(2):377–85.
6. Consenso brasileiro de psoríase 2020 : algoritmo de tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia / coordenação geral Sérgio Palma; editores Ricardo Romiti, André Vicente E. de Carvalho, Gleison V. Duarte, revisão geral Hélio Amante Miot. - 3. ed. - Rio de Janeiro : Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2020.
7. Romiti R, Papadimitropoulos M, Lin C, Burge RT, Zhu B, Garcia EG. Ixekizumab treatment improves itching and health-related quality (HRQOL) of life in psoriasis patients in Latin America. Value Health. 2017;20(9):A807.
8. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM, Carolina N. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. J AM C ERMATOL. 1999;(3).
9. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. Int J Mol Sci. 23 de março de 2019;20(6):1475.
10. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase (PCDT). 2021.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Ixekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology appraisal guidance TA442. NICE; 2017. p. 1–27..
12. Farhi D, Falissard B, Dupuy A. Global Assessment of Psoriasis Severity and Change from Photographs: A Valid and Consistent Method. J Invest Dermatol. setembro de 2008;128(9):2198–203.
13. Puig L, Lomaga M, Hollister K, Dutronc Y, Berggren L, Kerkhof P. An Analysis of Patient-reported Outcomes in IXORA-S: Comparing Ixekizumab and Ustekinumab over 52 Weeks in Moderate-to-severe Psoriasis. Acta Derm Venereol. 2020;100(19):adv00344.
14. Alsubeeh N, Alsharafi AA, Ahmed S, Alajlan A. Treatment Adherence Among Patients with Five Dermatological Diseases and Four Treatment Types - a Cross-Sectional Study. Patient Prefer Adherence. dezembro de 2019;Volume 13:2029–38.
15. Sbidian E, Chaimani A, Guelimi R, Garcia-Doval I, Hua C, Hughes C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Skin Group, organizador. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 12 de julho de 2023 [citado 23 de junho de 2024];2023(7). Disponível em: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011535.pub6
16. Ryoo JY, Yang HJ, Ji E, Yoo BK. Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Secukinumab for the Treatment of Plaque Psoriasis. Ann Pharmacother. maio de 2016;50(5):341–51.
17. Xiong HZ, Gu JY, He ZG, Chen WJ, Zhang X, Wang JY, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials.

18. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol. abril de 2019;80(4):1029–72.

19. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. STELARA® (ustequinumabe) [Bula]. 2023.

20. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. N Engl J Med. 24 de julho de 2014;371(4):326–38.

21. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. E□cacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. 2018;392.

22. Ohtsuki M, Fujita H, Watanabe M, Suzaki K, Flack M, Huang X, et al. Efficacy and safety of risankizumab in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results from the Susta IMM phase 2/3 trial. J Dermatol. agosto de 2019;46(8):686–94.

23. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ixequizumabe para tratamento de pacientes adultos com psoríase moderada a grave, que tenham apresentado falha terapêutica, contraindicação ou intolerância ao adalimumabe. Relatório de recomendação nº 535 2020. Brasília: Ministério da Saúde; 202. 84 p.

24. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 9 de janeiro de 2020;1(1):CD011535.

25. Xu Y, Fahrbach K, Dorman E, Baculea S, Côté S, Sanden S van, et al. Front-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network meta-analysis. J Comp Eff Res. maio de 2018;7(5):421–41.

26. Eli Lilly do Brasil Ltda. Taltz (ixequizumabe) [Bula]. 2022.

27. 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. The Lancet. 10 de junho de 2017;389(10086):2317–27.

28. AlMutairi N, Eassa BI. A Randomized Controlled Ixekizumab Vs Secukinumab Trial to Study the Impact on Sexual Activity in Adult Patients with Genital Psoriasis. Expert Opin Biol Ther. fevereiro de 2021;21(2):297–8.

29. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. dezembro de 2016;5(1):210.

30. Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, Yasmeen N, Wright E, Sohrt 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. Cheungpasitporn W, organizador. PLOS ONE. 14 de agosto de 2019;14(8):e0220868.

31. Armstrong AW, Soliman AM, Betts KA, Wang Y, Gao Y, Stakias V, et al. Long-Term Benefit–Risk Profiles of Treatments for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis. Dermatol Ther. janeiro de 2022;12(1):167–84.

32. Blauvelt A, Gooderham M, Griffiths CEM, Armstrong AW, Zhu B, Burge R, et al. Cumulative Clinical Benefits of Biologics in the Treatment of Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis over 1 Year: a Network Meta-Analysis. Dermatol Ther. março de 2022;12(3):727–40.

33. Mahil SK, Ezejimofor MC, Exton LS, Manounah L, Burden AD, Coates LC, et al. Comparing the efficacy and tolerability of biologic therapies in psoriasis: an updated network meta-analysis. Br J Dermatol. outubro de 2020;183(4):638–49.

34. Bai F, Li GG, Liu Q, Niu X, Li R, Ma H. Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Immunol Res. 10 de setembro de 2019;2019:1–25.

35. Xu S, Gao X, Deng J, Yang J, Pan F. Comparative efficacy and safety of biologics in moderate to severe plaque psoriasis: a multiple-treatments meta-analysis. J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG. janeiro de 2021;19(1):47–56.

36. Fahrbach K, Sarri G, Phillippo DM, Neupane B, Martel SE, Kiri S, et al. Short-Term Efficacy of Biologic Therapies in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Literature Review and an Enhanced Multinomial Network Meta-Analysis. Dermatol Ther. dezembro de 2021;11(6):1965–98.

37. Tada Y, Watanabe R, Noma H, Kanai Y, Nomura T, Kaneko K. Short-term effectiveness of biologics in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. J Dermatol Sci. julho de 2020;99(1):53–61.

38. 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. fevereiro de 2020;10(1):73–86.

39. Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Samarasekera E, et al. Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Invest Dermatol. agosto de 2017;137(8):1646–54.

40. Loos AM, Liu S, Segel C, Ollendorf DA, Pearson SD, Linder JA. Comparative effectiveness of targeted immunomodulators for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. J Am Acad Dermatol. julho de 2018;79(1):135-144.e7.

41. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 21 de setembro de 2017;j4008.

42. https://www.gradepro.org/terms/cite.

43. Novartis Biociências SA. Cosentyx (secuquinumabe) [Bula]. 2023.

44. Abbvie Farmacêutica Ltda. SKYRIZI® (risanquizumabe) [Bula]. 2022.

45. Veenstra DL, Hendrix N. University of Washington School of Pharmacy Modeling Group. 2018;

46. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Canadian Drug Expert Committee final recommendation - Common Drug Review: Ixekizumab. 2016.

47. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Recommendations | Ixekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2017 [citado 5 de julho de 2024]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/TA442/chapter/1-Recommendations

48. Scottish Medicines Consortium [Internet]. [citado 5 de julho de 2024]. Ixekizumab (Taltz). Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ixekizumab-taltz-fullsubmission-122317/

49. Care AGD of H and A. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | [Internet]. Australian Government Department of Health and Aged Care; [citado 5 de julho de 2024]. Disponível em: https://www.pbs.gov.au/medicine/item/11032P-11033Q-11623R-12209N-12217B

50. Haute Autorité de Santé [Internet]. [citado 5 de julho de 2024]. TALTZ (ixékizumab) - Psoriasis en plaques de l'adulte. Disponível em: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3363293/fr/taltz-ixekizumab-psoriasis-en-plaques-de-l-adulte

APÊNDICE 1

1. Estratégia de busca

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA), a fim de localizar potenciais patentes dos medicamentos. A busca foi realizada em 26 de março de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

(1) Cortellis: ["ixekizumab"]

(2) *Espacenet*; *PatentScope* e *Orange book:* documento de patente internacional

(3) INPI: documento de patente nacional

2. Busca patentária

As patentes vigentes do **IXEQUIZUMABE** são:

I. PI0619792-2, de titularidade da Eli Lilly and Company (US), versa sobre "Anticorpo monoclonal ANTI-IL-17 humanizado, composição e uso do referido anticorpo" e tem vigência prevista até 05/12/2026.

II. BR112014021308 9, de titularidade da Eli Lilly and Company (US), versa sobre "Formulações farmacêuticas de anticorpos" e tem vigência prevista até 01/03/2033.

CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson

Reuters. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/login.do Acesso em 11 mar 2024.

EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP Acesso em 11 mar 2024.

INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login. Acesso em 11 mar 2024.

ORANGE BOOK. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm Acesso em 11 mar 2024.

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em

https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf. Acesso em 11 mar 2024.

APÊNDICE 2

Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
Cochrane Library	#1 ixekizumab #2 MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees #3 Pustulosis of Palms and Soles #4 Pustular Psoriasis of Palms and Soles #5 Pustulosis Palmaris et Plantaris #6 Palmoplantaris Pustulosis #7 Psoriases #8 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 #9 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 AND #1	20
MEDLINE (via Pubmed)	("ixekizumab"[Supplementary Concept] OR "ixekizumab"[All Fields] OR "Taltz"[All Fields] OR "LY2439821"[All Fields] OR "LY-2439821"[All Fields]) AND ("Psoriasis"[MeSH Terms] OR "Psoriases"[All Fields] OR "Pustulosis Palmaris et Plantaris"[All Fields] OR "Palmoplantaris Pustulosis"[All Fields] OR "Pustular Psoriasis of Palms and Soles"[All Fields] OR "Psoriasis"[All Fields]) AND ("systematic"[Filter] OR "meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta analy*"[Text Word] OR "metanaly*"[Text Word] OR "metaanaly*"[Text Word] OR "met analy*"[Text Word] OR "integrative research"[Title/Abstract] OR "integrative review*"[Title/Abstract] OR "integrative overview*"[Title/Abstract] OR "research integration*"[Title/Abstract] OR "research overview*"[Title/Abstract] OR "collaborative review*"[Title/Abstract] OR "collaborative overview*"[Title/Abstract] OR "systematic review"[Publication Type] OR "systematic reviews as topic"[MeSH Terms] OR "systematic review*"[Title/Abstract] OR "technology assessment*"[Title/Abstract] OR "technology overview*"[Title/Abstract] OR "technology appraisal*"[Title/Abstract] OR "technology assessment, biomedical"[MeSH Terms] OR "HTA"[Title/Abstract] OR "HTAs"[Title/Abstract] OR "comparative efficacy"[Title/Abstract] OR "comparative effectiveness"[Title/Abstract] OR "outcomes research"[Title/Abstract] OR "indirect comparison*"[Title/Abstract] OR "Bayesian comparison"[Title/Abstract] OR (("indirect treatment"[Title/Abstract] OR "mixed-treatment"[Title/Abstract]) AND "comparison*"[Title/Abstract]) OR "embase*"[Title/Abstract] OR "cinahl*"[Title/Abstract] OR "systematic overview*"[Title/Abstract] OR "methodological overview*"[Title/Abstract] OR "methodologic overview*"[Title/Abstract] OR "methodological review*"[Title/Abstract] OR "methodologic review*"[Title/Abstract] OR "quantitative review*"[Title/Abstract] OR "quantitative overview*"[Title/Abstract] OR "quantitative synthes*"[Title/Abstract] OR "pooled analy*"[Title/Abstract] OR "Cochrane"[Title/Abstract] OR "Medline"[Title/Abstract] OR "Pubmed"[Title/Abstract] OR "Medlars"[Title/Abstract] OR "handsearch*"[Title/Abstract] OR "hand search*"[Title/Abstract] OR "meta regression*"[Title/Abstract] OR "metaregression*"[Title/Abstract] OR "data synthes*"[Title/Abstract] OR "data extraction"[Title/Abstract] OR "data abstraction*"[Title/Abstract] OR "mantel haenszel"[Title/Abstract] OR "peto"[Title/Abstract] OR "der-simonian"[Title/Abstract] OR "dersimonian"[Title/Abstract] OR "fixed effect*"[Title/Abstract] OR "multiple treatment comparison"[Title/Abstract] OR "mixed treatment meta analys*"[Title/Abstract] OR "umbrella review*"[Title/Abstract] OR ("multiple paramet*"[Title/Abstract] AND	382

	"evidence synthesis"[Title/Abstract]) OR ("multi paramet*"[Title/Abstract] AND "evidence synthesis"[Title/Abstract]) OR ("multiparameter*"[Title/Abstract] AND "evidence synthesis"[Title/Abstract]) OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "health technology assessment winchester england"[Journal] OR "evid rep technol assess full rep"[Journal] OR "evid rep technol assess summ"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "health technol assess rockv"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal] OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Pragmatic Clinical Trial"[Publication Type] OR "Equivalence Trial"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iii"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Random Allocation"[MeSH Terms] OR "Double-Blind Method"[MeSH Terms] OR "Single-Blind Method"[MeSH Terms] OR "placebos"[MeSH Terms:noexp] OR "Control Groups"[MeSH Terms] OR ("random*"[Title/Abstract] OR "sham"[Title/Abstract] OR "placebo*"[Title/Abstract]) OR (("singl*"[Title/Abstract] OR "doubl*"[Title/Abstract]) AND ("blind*"[Title/Abstract] OR "dumm*"[Title/Abstract] OR "mask*"[Title/Abstract])) OR (("tripl*"[Title/Abstract] OR "trebl*"[Title/Abstract]) AND ("blind*"[Title/Abstract] OR "dumm*"[Title/Abstract] OR "mask*"[Title/Abstract])) OR ("control*"[Title/Abstract] AND ("study"[Title/Abstract] OR "studies"[Title/Abstract] OR "trial*"[Title/Abstract] OR "group*"[Title/Abstract])) OR ("nonrandom*"[Title/Abstract] OR "non random*"[Title/Abstract] OR "non random*"[Title/Abstract] OR "quasi random*"[Title/Abstract] OR "quasirandom*"[Title/Abstract]) OR "allocated"[Title/Abstract] OR (("open-label"[Title/Abstract] OR "open-label"[Title/Abstract]) AND ("study"[Title/Abstract] OR "studies"[Title/Abstract] OR "trial*"[Title/Abstract])) OR (("equivalence"[Title/Abstract] OR "superiority"[Title/Abstract] OR "non-inferiority"[Title/Abstract] OR "noninferiority"[Title/Abstract]) AND ("study"[Title/Abstract] OR "studies"[Title/Abstract] OR "trial*"[Title/Abstract])) OR ("pragmatic study"[Title/Abstract] OR "pragmatic studies"[Title/Abstract]) OR (("pragmatic"[Title/Abstract] OR "practical"[Title/Abstract]) AND "trial*"[Title/Abstract]) OR (("quasiexperimental"[Title/Abstract] OR "quasi-experimental"[Title/Abstract]) AND ("study"[Title/Abstract] OR "studies"[Title/Abstract] OR "trial*"[Title/Abstract])) OR ("phase"[Title] AND ("III"[Title] OR "3"[Title]) AND ("study"[Title] OR "studies"[Title] OR "trial*"[Title])) OR ("phase"[Other Term] AND ("III"[Other Term] OR "3"[Other Term]) AND ("study"[Other Term] OR "studies"[Other Term] OR "trial*"[Other Term]))))	
LILACS (via BVS)	((mh:(Psoríase)) OR (Psoríase Pustular de Palmas e Plantas dos Pés) OR (Psoríase Pustular de Palmas e Plantas dos Pés) OR (Pustulose de Palmas e Plantas dos Pés) OR (Pustulose Palmoplantar) OR (mh:(Psoriasis)) OR (Palmoplantaris Pustulosis) OR (Psoriases) OR (Pustular Psoriasis of Palms and Soles) OR (Pustulosis of Palms and Soles) OR (Pustulosis Palmaris et Plantaris) OR (mh:(Psoriasis)) OR (Palmoplantaris Pustulosis) OR (Psoriasis Pustular de Palmas y Plantas) OR (Pustulosis Palmaris et Plantaris) OR (exc17.800.859.675$)) AND ((ixekizumab) OR (ixequizumabe) OR (LY2439821))	3
EMBASE	('psoriasis'/exp OR 'psoriasiform dermatitis' OR 'psoriasiform dermatosis' OR 'psoriasiform lesion' OR 'psoriasiform rash' OR 'psoriasiform skin rash' OR 'psoriatic epidermis' OR 'psoriatic skin' OR 'skin rash, psoriasiform' OR 'willan lepra' OR 'psoriasis') AND ('ixekizumab'/exp OR 'ixekizumab' OR 'ly 2439821' OR 'ly2439821' OR 'taltz') AND (('systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review (topic)':ti,ab OR 'systematic reviews':ti,ab OR 'systematic reviews as topic':ti,ab OR 'systematic':ti OR 'meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis (topic)':ti,ab OR 'meta-analysis as topic':ti,ab OR 'metaanalyses':ti,ab OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis':ti,ab OR 'meta-analysis':ti,ab OR 'metaanalysis':ti,ab) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND	550

	[medline]/lim) AND ('article'/it OR 'review'/it) OR (('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized':ti,ab OR 'randomised':ti,ab OR 'randomization':ti,ab OR 'random allocation':ti,ab OR 'placebo*':ti,ab OR 'double blind':ti,ab OR 'controlled trial*':ti,ab) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)))	
TOTAL		955