



Brasília, DF | Novembro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 951

Ixequizumabe no tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença biológico em primeira linha

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)

Aldenora Maria Ximenes Rodrigues

Alícia Dorneles Dornelles

Ana Carolina Peçanha Antonio

Cecília de Oliveira Carvalho Faria

Hérica Núbia Cardoso Cirilo

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

Munique Gonçalves Guimarães

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)

Mônica Nunes de Torrenté

Fábio Chagas

Chaiane dos Santos

Marcos Pereira

Maurice de Torrenté

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Clarice Moreira Portugal

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses
Andrea Brígida de Souza
Luiza Nogueira Losco
Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão

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

Coordenação

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

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS
Clementina Corah Lucas Prado - 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 nº 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 artrite psoriásica.....	19
Figura 2. Fluxograma do processo de elegibilidade.....	29
Figura 3. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	32

Lista de Quadros

Quadro 1. Característica dos dossiês de incorporação do ixequizumabe no tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença biológico em primeira linha submetidos ao Comitê de Medicamentos da Conitec.	22
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	23
Quadro 3. Preço da tecnologia	25
Quadro 4. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICOS).	25
Quadro 5. Principais características dos estudos incluídos.	30
Quadro 6. Características da avaliação econômica desenvolvida pelo demandante.	43
Quadro 7. Tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica que falharam ou mostraram-se intolerantes ao biológico de primeira linha.	55
Quadro 8. Elementos favoráveis à incorporação de ixequizumabe para tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença biológico em primeira linha, segundo as contribuições da CP nº 57/2024.....	71
Quadro 9. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 57/2024 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados à experiência com a tecnologia em avaliação.	72
Quadro 10. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 57/2024 sobre resultados positivos e negativos relacionados à experiência com outras tecnologias.....	73

Lista de Tabelas

Tabela 1. Categoria e pontuação do critério CASPAR.....	18
Tabela 2. Desfechos de eficácia, de acordo com os critérios do American College of Rheumatology (ACR20).	32
Tabela 3. Desfechos de eficácia, de acordo com os critérios do American College of Rheumatology (ACR50 e ACR70).	33
Tabela 4. Desfechos de eficácia Psoriasis Area Severity Index (PASI75).	34
Tabela 5. Desfechos de eficácia Psoriasis Area Severity Index (PASI90).	34
Tabela 6. Desfechos de eficácia Psoriasis Area Severity Index (PASI100).	35
Tabela 7. Desfechos de eficácia (Escore vdH-S).....	35
Tabela 8. Desfechos de qualidade de vida (escore HAQ-DI).....	36

Tabela 9. Desfechos de qualidade de vida (componente mental do SF-36)	36
Tabela 10. Desfechos de qualidade de vida (componente físico do SF-36)	37
Tabela 11. Desfechos adicionais (resolução da entesite e dactilite)	37
Tabela 12. Desfechos de segurança (Eventos adversos).	38
Tabela 13. Desfechos de segurança (Eventos adversos graves).....	38
Tabela 14. Certeza de evidência para o desfecho de eficácia ACR20/50/70 no estudo de Mease e cols. ⁴⁰	39
Tabela 15. Certeza de evidência para o desfecho de eficácia PASI75/90/100 no estudo de Mease e cols. ⁴⁰	40
Tabela 16. Certeza de evidência para o desfecho de segurança (EAG) no estudo de Mease e cols. ⁴⁰	41
Tabela 17. Certeza de evidência para o desfecho de eficácia ACR20 no estudo de McInnes e cols. ⁴¹	42
Tabela 18. Custos de tratamento considerados no modelo.....	44
Tabela 19. Resultados da análise de custo-minimização conduzida pelo demandante.....	44
Tabela 20. Resultado da análise de cenários – valores incrementais.....	45
Tabela 21. Parâmetros considerados na análise conduzida pelo NATS.	47
Tabela 22. Resultados da análise de custo-minimização conduzida pelo NATS.....	48
Tabela 23. Resultado dos valores incrementais da análise de cenários conduzida pelo NATS.....	48
Tabela 24. Número de paciente únicos por tratamento.	49
Tabela 25. População projetada nos cenários base e alternativo.	50
Tabela 26. Market-share cenário atual.....	51
Tabela 27. Market-share cenário projetado.....	51
Tabela 28. Resultado impacto orçamentário no cenário base - tendência linear (em R\$).	51
Tabela 29. Resultado impacto orçamentário no cenário alternativo - projeção populacional (em R\$).	52
Tabela 30. Resultado do impacto orçamentário conduzido pelo NATS para o cenário base - tendência linear (em R\$)....	53
Tabela 31. Resultado do impacto orçamentário conduzido pelo NATS para o cenário alternativo - projeção populacional (em R\$).....	54
Tabela 32. Resultados da análise de custo-minimização proposta pelo demandante na Consulta Pública.	75
Tabela 33. Resultado do impacto orçamentário conduzido pelo NATS pós consulta pública para o cenário base - tendência linear (em R\$).	76
Tabela 34. Resultado do impacto orçamentário conduzido pelo NATS pós consulta pública para o cenário alternativo - projeção populacional (em R\$).....	76
Tabela 35. Resultado do impacto orçamentário conduzido pelo NATS para o cenário alternativo - projeção populacional (em R\$) – Retificação da Tabela 31.	77

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	10
2. CONFLITOS DE INTERESSE	10
3. RESUMO EXECUTIVO.....	11
4. INTRODUÇÃO	15
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	15
4.2 Fisiopatologia e diagnóstico da doença	16
4.3 Tratamento recomendado.....	18
4.4 Impacto da doença	20
4.5 Recomendação anterior da Conitec	20
4.5.1 Principais diferenças do relatório atual com o relatório anterior	21
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	22
5.1 Contraindicações	23
5.2 Precauções e advertências	24
5.3 Eventos adversos	24
5.4 Preço proposto para incorporação	25
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	25
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	25
6.2 Avaliação crítica da demanda	27
6.3 Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS	28
6.4 Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS	29
6.5 Risco de viés dos estudos selecionados realizado pelo NATS.....	31
6.6 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	32
6.7 Efeitos indesejáveis da tecnologia	37
6.8 Certeza geral das evidências (GRADE) realizada pelo NATS	38
6.9 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	42
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	42
7.1 Avaliação econômica	42
7.1.1 Resultados	44
7.1.2 Análise crítica da avaliação econômica.....	45
7.2 Análise de impacto orçamentário.....	49
7.2.1 População elegível.....	49
7.2.2 Comparadores	50
7.2.3 Custos e <i>Market-share</i>	50
7.2.4 Resultados	51

7.2.5	Análise crítica do impacto orçamentário	52
8.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	54
9.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO.....	56
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	58
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	58
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	59
13.	CONSULTA PÚBLICA	59
14.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	788
15.	DECISÃO	79
16.	REFERÊNCIAS.....	800

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação crítica das evidências científicas apresentadas pelo demandante Eli Lilly sobre eficácia, segurança, custo-minimização e impacto orçamentário do ixequizumabe no tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença biológico em primeira linha, visando avaliar a incorporação do medicamento 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 artrite psoriásica ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença biológico (MMCDbio) em primeira linha.

Demandante: Eli Lilly do Brasil Ltda

Introdução: A artrite psoriásica, intimamente relacionada à psoríase, é uma doença musculoesquelética caracterizada por um processo inflamatório irreversível, progressivo e heterogêneo. Esta condição manifesta-se com edema articular decorrente de sinovite, entesite, dactilite, além do comprometimento axial, como sacroileíte e/ou inflamação espinhal. Essa condição clínica acarreta um impacto negativo significativo na qualidade de vida dos pacientes, gerando repercussões econômicas substanciais e redução da produtividade, especialmente quando os sintomas não são adequadamente controlados. No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), pacientes com artrite psoriásica que não respondem ou apresentam intolerância ao tratamento com um medicamento modificador do curso da doença (MMCD) biológico de primeira linha possuem a opção de alternar para outro biológico de primeira linha ou iniciar o uso de um biológico ou tofacitinibe, restritos à segunda linha de tratamento biológico. Dentre os biológicos disponíveis para tratamento estão o adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, secuquimumabe, certolizumabe pegol e o tofacitinibe. Entretanto, sabe-se que alguns desses biológicos, como adalimumabe, infliximabe, etanercepte e certolizumabe pegol, podem apresentar falha terapêutica primária e falta de tolerabilidade a longo prazo. Diante do exposto, há uma necessidade médica não atendida no SUS para a disponibilidade de uma gama diversificada de terapias biológicas, visando atender às particularidades de cada paciente.

Pergunta: O uso de ixequizumabe no tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença biológico (MMCDbio) em primeira linha é eficaz e seguro quando comparado a adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, secuquimumabe, certolizumabe pegol e tofacitinibe?

Evidências clínicas: Foram identificadas quatro revisões sistemáticas, sendo que três delas estavam presentes na análise do demandante. Entre os efeitos desejáveis, o ixequizumabe demonstrou eficácia variável nos estudos, dependendo do comparador e do desfecho avaliado. Para desfechos avaliados com os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR), o ixequizumabe apresentou resultados similares ou inferiores, indicando que pode não superar todos os tratamentos existentes em termos de redução dos sintomas em 20%, 50% e 70%. Ixequizumabe foi significativamente superior ao tofacitinibe para a resolução de dactilite, enquanto para a resolução de entesite não houve diferença entre ixequizumabe e os comparadores. Já em relação ao desfecho avaliado com *Psoriasis Area Severity Index* (PASI), o ixequizumabe se destacou significativamente, especialmente no alcance de PASI75, PASI90 e PASI100, indicando uma maior probabilidade de redução substancial das lesões cutâneas, sendo importante mencionar que esses resultados são particularmente relevantes para pacientes com psoríase. Em termos de qualidade de vida, o uso de ixequizumabe demonstrou superioridade em reduzir a incapacidade (escore HAQ-DI e componente físico do SF-36) frente a secuquimumabe 150 mg. Quanto aos efeitos indesejáveis, as evidências avaliadas indicam que o ixequizumabe não aumenta significativamente o risco de eventos adversos gerais ou graves em comparação com outros biológicos, sugerindo um perfil de segurança comparável aos comparadores utilizados. Entretanto, é necessário ressaltar que a qualidade geral das evidências avaliadas variou entre moderada e baixa.

Avaliação econômica: Em relação à avaliação econômica, o demandante propôs uma análise de custo-minimização entre ixequizumabe e os MMCDbio disponíveis atualmente no SUS para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCDbio em primeira linha. Os resultados demonstram que ixequizumabe estaria relacionado a uma economia de recursos frente ao infliximabe e secuquimumabe. Em relação aos outros comparadores, apresenta um incremento de custos. Na análise de cenários, ixequizumabe estaria relacionado a uma economia de recursos apenas na comparação com infliximabe. Inconsistências importantes na estimativa dos custos do tratamento com os comparadores foram identificadas, e uma nova análise econômica foi conduzida pelo NATS. Os resultados obtidos tanto para o cenário base, quanto na análise de cenários, demonstram que ixequizumabe está relacionado a economia de recursos frente a apenas um comparador, o

medicamento infliximabe. Em relação aos demais comparadores, o tratamento com ixequizumabe resulta em aumento de gastos.

Análise do impacto orçamentário: A partir de estimativa da população elegível ao uso de ixequizumabe por demanda aferida, e considerando um *market-share* de 2% ao ano, o impacto orçamentário da incorporação do ixequizumabe no cenário base (considera tendência linear de crescimento populacional) é de R\$ 1,75 milhões no primeiro ano, chegando em um acumulado total em 5 anos (2025-2029) de aproximadamente R\$ 26,24 milhões. Já para o cenário alternativo (projeção populacional de crescimento), o resultado é de R\$ 1,35 milhões no primeiro ano, chegando em um acumulado total em 5 anos (2025-2029) de aproximadamente R\$ 21,11 milhões. Inconsistências importantes na estimativa dos custos do tratamento com os comparadores foram identificadas, e uma nova análise foi conduzida pelo NATS. O resultado do impacto orçamentário no cenário base é de cerca de R\$ 2 milhões no primeiro ano após incorporação, com um acumulado total em 5 anos de aproximadamente R\$ 26,3 milhões. Para o cenário alternativo, corresponde a R\$ 1,6 milhão no primeiro ano, e aproximadamente R\$ 27,7 milhões acumulados em 5 anos (2025-2029).

Recomendações internacionais: O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomendou ixequizumabe, isoladamente ou com metotrexato, para o tratamento da artrite psoriásica ativa em adultos, sob condições específicas. A agência *Scottish Medicines Consortium* recomendou o uso restrito de ixequizumabe, isoladamente ou em combinação com metotrexato, para o tratamento da artrite psoriásica ativa em adultos que responderam inadequadamente ou que são intolerantes a uma ou mais terapias com medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD). A agência *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), por sua vez, recomendou a incorporação para a mesma indicação, sob a condição de que o ixequizumabe apresente economia de custos em relação a outros medicamentos biológicos. A agência *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) recomendou o uso de ixequizumabe para pacientes adultos com artrite psoriásica ativa severa em início de tratamento, em retomada de tratamento após suspensão por 5 anos ou mais, e em casos de necessidade de troca por outro biológico. E a agência *Haute Autorité de Santé* (HAS) recomendou o uso de ixequizumabe nos pacientes com artrite psoriásica ativa que falharam a pelo menos um agente anti-TNF.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificadas 11 tecnologias a fim de compor o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica que falharam ou mostraram-se intolerantes ao biológico de primeira linha. Guselcumabe e upadacitinibe (inibidor JAK1) registrados na ANVISA, FDA e EMA e recomendado no NICE e CADTH. Risanquizumabe (inibidor da IL-23) registrados na ANVISA, FDA e EMA e recomendado no NICE. Bimequizumabe (Inibidor da IL-17), registrado na ANVISA e EMA e recomendável pela NICE e CADTH. Apremilaste (Inibidor PDE4), registrado na FDA E EMA e recomendável pela NICE e CADTH. Seis medicamentos sem registro nas agências regulatórias e sem recomendações no NICE e CADTH para a indicação deste relatório: corticotropin (Agonista do receptor de melanocortina, ligante do hormônio adrenocorticotrófico); netaquimabe (Inibidor do IL-17); tildraquizumabe (Antagonista de IL-23); deucravacitinibe (Inibidor de TIK2) e izokibep (Inibidor do IL- 17A).

Considerações finais: As evidências avaliadas demonstram eficácia equivalente, e até inferior, de ixequizumabe frente aos comparadores para os desfechos ACR20, ACR50 e ACR70, indicando que a tecnologia em avaliação pode não superar consistentemente todas as opções existentes. Ixequizumabe foi significativamente superior ao tofacitinibe para a resolução de dactilite. Ixequizumabe se destacou significativamente no alcance de PASI75, PASI90 e PASI100, indicando uma maior probabilidade de redução substancial das lesões cutâneas, o que apresenta relevância para pacientes com psoríase. Em termos de qualidade de vida, o uso de ixequizumabe demonstrou superioridade em reduzir a incapacidade frente a secuquinumabe 150 mg. O perfil de segurança pode ser considerado adequado, uma vez que ixequizumabe não aumentou significativamente o risco de eventos adversos gerais ou graves em comparação com outros biológicos. A qualidade da evidência variou entre certeza moderada e baixa para os desfechos avaliados. Na análise de custo-minimização desenvolvida pelo demandante, ixequizumabe demonstrou economia de recursos frente a infliximabe e secuquinumabe, com incremento de custos em relação aos demais comparadores. A avaliação econômica conduzida pelo NATS identificou que ixequizumabe está relacionado a uma economia de recursos frente à infliximabe. O impacto orçamentário apresentado pelo demandante no período de 5 anos (2025-2029) variou entre aproximadamente R\$ 26 milhões e R\$ 21 milhões, a depender da técnica empregada para estimar o crescimento populacional, enquanto na análise conduzida pelo NATS, esse valor foi de aproximadamente R\$ 26,3 milhões a R\$ 27,7 milhões acumulado em cinco anos.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 37/2024 esteve aberta durante o período de 03/06/2024 a 12/06/2024 e recebeu 17 inscrições. Entretanto, os inscritos não atendiam às especificidades. Assim, não houve a participação.

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 de ixequizumabe para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença biológico em primeira linha no SUS. Para essa recomendação, o Comitê considerou que ixequizumabe demonstrou eficácia semelhante, mas custo de tratamento superior, quando comparado às alternativas disponíveis no SUS.

Consulta pública: A consulta pública nº 57/2024 ficou vigente entre 17/09/2024 e 07/10/2024, quando foram recebidas 599 contribuições. Destas, 97% (n=584) continham manifestações divergentes da recomendação preliminar da Conitec, logo, favoráveis à incorporação da tecnologia avaliada. Todas as contribuições foram submetidas à análise de conteúdo temática. Os participantes da consulta pública destacaram como argumentos para a incorporação do medicamento no SUS a gravidade e os impactos da doença, a necessidade de mais opções terapêuticas para o tratamento, a necessidade de acesso no SUS por conta dos custos do tratamento, a efetividade e a custo-efetividade da tecnologia, bem como a melhoria na qualidade de vida dos pacientes. Sobre os seus efeitos positivos e facilidades, destacaram-se melhora na qualidade de vida, melhora dos sintomas cutâneos, redução das dores, eficácia e comodidade posológica. Quanto aos efeitos negativos e dificuldades, destacaram-se acesso (alto custo e ausência na rede pública) e a presença de reações adversas (reações no local de aplicação e aumento do risco de infecções). Algumas contribuições recebidas estavam relacionadas a aspectos técnicos-científicos, em especial aquelas realizadas nos campos de “evidências clínicas” e “estudos econômicos”, e destacaram superioridade do medicamento em estudos apresentados, alternativa para pacientes refratários, reforço da incorporação evidenciando o alto custo da medicação e minimização de custo para o sistema de saúde a longo prazo. O demandante justificou o emprego do comparador secuquinumabe na dose de 300mg, e apresentou uma nova proposta de preço (R\$ 1.117,00 por seringa), que corresponde a um desconto de 79,98% sob o PMVG 18%. Na análise de custo-minimização atualizada, ixequizumabe demonstrou uma redução de custos de R\$ 2.713,12, R\$ 13.066,87 e R\$ 1.360,68 por paciente em um período de 2 anos de tratamento, frente a secuquinumabe, infliximabe e etarnecepte, respectivamente. A análise de impacto orçamentário atualizada pelo NATS resultou em valores de cerca de R\$ 312 mil e R\$ 242 mil no primeiro ano após incorporação, com um acumulado total em 5 anos de aproximadamente R\$ 5,6 milhões e R\$ 3,9 milhões, para os cenários base (tendência linear de crescimento populacional) e alternativo (projeção populacional de crescimento da população), respectivamente. A partir das informações apresentadas, retificamos os cálculos do impacto orçamentário realizado pelo NATS e apresentado previamente nesse relatório. O valor corrigido corresponde a um impacto acumulado em cinco anos de cerca de R\$ 21,6 milhões no cenário alternativo (projeção populacional de crescimento da população).

Recomendação final da Conitec: Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, na 135ª Reunião Ordinária, realizada no dia 08 de novembro de 2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação de ixequizumabe para tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença biológico em primeira linha, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Para essa recomendação, o Comitê considerou que ixequizumabe demonstrou eficácia semelhante, com custo de tratamento inferior a algumas alternativas disponíveis no SUS, dentre eles o secuquinumabe, comparador que apresenta a mesma classe terapêutica. Foi assinado o registro de deliberação nº 948/2024.

Decisão: incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, ixequizumabe para tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença biológico em primeira linha, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União, Nº 10, Seção 1, página 154, publicado em 15 de janeiro de 2025.

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	Apresentação de 80mg/mL sol. injetável contendo 1 seringa preenchida vidro

incorporação	transparente 1mL: R\$ R\$ 1.117,00
Desconto sobre preço CMED*	Desconto de 79,98% em relação ao PMVG 18%
Custo de tratamento por paciente**	R\$ 16.755,00 no 1º ano e R\$ 13.794,95 a cada ano subsequente
RCEI final	Não se aplica. Foi realizada análise de custo-minimização, na qual ixequizumabe demonstrou economia de recursos frente à secuquinumabe, infliximabe e etarnecepte, e incremento de custos em relação à adalimumabe, golimumabe, certolizumabe pegol e tofacitinibe.
População estimada	Entre 375 e 291 pacientes no 1º ano, e entre 1.731 e 1.501 pacientes no 5º ano (para os cenários com projeção da população por tendência linear e crescimento populacional, respectivamente)
Impacto orçamentário	Entre R\$ 312.010,67 e R\$ 241.951,99 mil no 1º ano, e entre R\$ 5.619.570,79 e R\$ 3.961.237,32 milhões acumulados em 5 anos (para os cenários com projeção da população por tendência linear e crescimento populacional, respectivamente)

*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 artrite psoriásica, intimamente relacionada à psoríase, é uma condição musculoesquelética de caráter inflamatório, irreversível, progressivo e heterogêneo.^{1,2} Essa enfermidade se caracteriza pelo edema das articulações causado pela sinovite, inflamação nos pontos de inserção de tendões ou ligamentos nos ossos (entesite), inflamação das estruturas periarticulares e articulares dos dedos (dactilite), ainda com sinais de comprometimento axial, como sacroileíte e/ou inflamação da coluna vertebral.³ Além disso, podem ocorrer manifestações extra-articulares, como envolvimento da pele (psoríase cutânea), das unhas (onicodistrofia), dos olhos (uveíte anterior), do intestino (doença de Crohn e retocolite ulcerativa), do sistema cardiovascular (doença valvar aórtica e aterosclerose), dos pulmões (pneumonite intersticial) e dos rins.⁴

De acordo com o American College of Rheumatology (ACR), considera-se que a artrite psoriásica está ativa quando, em um grau intoleravelmente incômodo, pelo menos um dos sintomas a seguir é observado (conforme avaliação do profissional de saúde atribuída à artrite psoriásica): inflamação ativa das articulações, dactilite, entesite, patologia axial, envolvimento significativo da pele e/ou das unhas, e/ou manifestações extra-articulares, como uveíte ou doença inflamatória intestinal.⁵ Adicionalmente, a classificação da severidade da doença pode oscilar entre leve e grave, baseando-se na resposta dos pacientes aos tratamentos e no impacto da condição na qualidade de vida dos indivíduos afetados.⁶

O total de articulações comprometidas pela artrite psoriásica, bem como a intensidade do dano articular, são fatores considerados para estabelecer a gravidade da enfermidade. Esses aspectos tendem a se agravar progressivamente com o passar do tempo.⁷ A literatura aponta que, após um período médio de sete anos, a proporção de pacientes que apresentam pelo menos cinco articulações afetadas pode elevar-se de aproximadamente 20% para 40%.⁸

O envolvimento articular na artrite psoriásica pode ocorrer de forma isolada ou em associação sob quatro formas distintas, sendo elas: artrite periférica, artrite axial, entesite e dactilite, sendo que na artrite periférica existem cinco subtipos clássicos de acometimento articular descritos como oligoarticular, poliarticular, distal, artrite mutilante e acometimento axial.^{5,9,10} É possível haver uma sobreposição desses subtipos em pacientes com essa condição.¹¹ A entesite e a dactilite também apresentam aspectos clínicos significativos da artrite psoriásica, sendo que a entesite geralmente afeta estruturas como a fáscia plantar, o tendão de Aquiles e anexos ligamentares em áreas como costelas, coluna vertebral e pelve e é observada em 30% a 50% dos pacientes. Por outro lado, a dactilite é relatada em 40% a 50% dos pacientes e caracteriza-se pela combinação de entesite em ligamentos e tendões com sinovite que afeta todo o dedo.

12–14

Os sintomas mais comuns da artrite psoriásica incluem dor, inchaço, rigidez matinal, fadiga e prurido. Durante os períodos ativos da doença, esses sintomas se acentuam, afetando significativamente a funcionalidade do paciente.¹⁵ A

apresentação clínica dessa condição é heterogênea, abrangendo desde manifestações articulares e dermatológicas até complicações mais severas como erosão óssea, que ocorre em aproximadamente 40% a 60% dos casos.⁹

Dentre os instrumentos específicos para avaliação da artrite psoriásica encontra-se o *Minimal Disease Activity* (MDA), que avalia diversos aspectos da doença, incluindo o envolvimento articular e cutâneo, entesite, dactilite, dor, a avaliação global do paciente, sua capacidade funcional e qualidade de vida. Também existem outros instrumentos originalmente usados para avaliar artrite reumatoide que podem ser adaptados e avaliam a artrite psoriásica, focando principalmente no envolvimento articular, são eles os critérios de resposta do ACR (*ACR Response Criteria*) e o *Disease Activity Score* em 28 articulações (DAS28).⁹

A literatura aponta que a artrite psoriásica impacta entre 0,1% e 1% da população mundial, e cerca de 20% dos indivíduos diagnosticados com psoríase também apresentam essa condição. Uma das principais dificuldades em obter estatísticas precisas sobre a artrite psoriásica é seu frequente subdiagnóstico, estimado em aproximadamente 15% dos casos.^{2,16} Em 2018, uma revisão sistemática da literatura apontou uma taxa de incidência anual de 83 ocorrências por 100.000 pessoas (IC95% de 41 a 167) e uma prevalência anual de 133 casos por 100.000 pessoas (IC95% de 107 a 164).¹⁷

Já as evidências no Brasil apontam que 33% dos pacientes com psoríase são diagnosticados com artrite psoriásica, sendo que 49% desses diagnósticos foram realizados por reumatologistas.¹⁸ De acordo com um estudo observacional retrospectivo, que utilizou dados do Sistema de Informação Ambulatorial do Sistema Único de Saúde (SIA/SUS) de 2008 a 2021, constatou-se uma prevalência de 24,4 casos de artrite psoriásica por 100.000 pacientes. A análise temporal revelou um aumento nas incidências de consultas por essa condição, com um aumento de 233 novas consultas em 2008 para 8.982 em 2020.¹⁹ Além disso, um outro estudo que avaliou pacientes em três países da América Latina (Brasil, Chile e Colômbia) mostrou que, no Brasil, 49% dos pacientes com psoríase também sofrem de artrite psoriásica.²⁰

4.2 Fisiopatologia e diagnóstico da doença

Quanto à patogênese da artrite psoriásica, destacam-se duas teorias principais. A primeira aborda a artrite psoriásica como uma condição autoimune de mecanismo tradicional, onde clones de linfócitos T CD8+ autorreativos desencadeiam inflamação ao se ligarem a auto-peptídeos através do complexo principal de histocompatibilidade tipo I. Esta visão é corroborada pela depleção observada de linfócitos T CD4+ e pela falta de autoanticorpos contra linfócitos T CD8+ em pacientes afetados. A segunda hipótese sugere que a artrite psoriásica se origina da inflamação nas enteses, áreas onde os tendões ou ligamentos inserem nos ossos, muitas vezes desencadeada por trauma ou estresse físico, classificando-a assim como uma doença resultante de resposta inflamatória localizada ao invés de um processo autoimune generalizado.²¹

A segunda teoria sobre a patogênese da artrite psoriásica propõe que microtraumas possam desencadear a liberação de mediadores imunológicos, levando a mudanças na vascularização das enteses e consequentemente à

inflamação em indivíduos predispostos. Neste contexto, o estresse mecânico atuaria como um catalisador para o desenvolvimento de uma inflamação significativa nas articulações, culminando na artrite psoriásica.²¹ Há um aumento notável de citocinas, principalmente provenientes de monócitos ou macrófagos, tais como o fator de necrose tumoral (TNF), interleucina-1 (IL-1), IL-6 e IL-8, no líquido sinovial e nas membranas sinoviais das articulações afetadas. Esses mensageiros intracelulares são considerados mediadores chave na inflamação e no processo patológico das articulações.

22

A compreensão dos processos que levam à artrite psoriásica foi significativamente aprimorada com a identificação do papel do eixo IL-23/linfócitos T auxiliares 17 (Th17)²³, sendo descoberto o papel essencial das citocinas IL-17 na patogênese desta doença.²¹ Na artrite psoriásica, observa-se uma concentração elevada de células Th17, IL-17 e receptores de IL-17 (IL-17R)²⁴ estão presentes em níveis aumentados no líquido sinovial dos indivíduos acometidos evidenciando o papel fundamental desses elementos na inflamação e nas manifestações clínicas da doença.²⁵

A IL-23, secretada predominantemente por células dendríticas, macrófagos e queratinócitos, exerce sua influência sobre diversas células-alvo através de mecanismos que podem ou não envolver a IL-17.²⁶ Esta interleucina pode ser ativada de forma independente da IL-23 e desempenha um papel crucial na osteoclastogênese e na reabsorção óssea. Além disso, a IL-17 contribui para a degradação do colágeno nas cartilagens e tem uma função regulatória importante nas células sinoviais, afetando diretamente a integridade estrutural e a funcionalidade das articulações.²⁷

Na via dependente de IL-17, a IL-23 ativa as células Th17 por meio do receptor IL-23R, levando à liberação de moléculas como IL-17 ou IL-22. Essas citocinas, ao se ligarem aos seus respectivos receptores, desencadeiam a ativação de uma série de células, incluindo queratinócitos, células B, precursores de osteoclastos, macrófagos e células sinoviais. Esta ativação contribui significativamente para a atividade inflamatória observada na artrite psoriásica. Alternativamente, a IL-23 também pode estimular o mesmo conjunto de células alvo de forma independente da IL-17, promovendo a inflamação através do recrutamento direto de células inflamatórias para o tecido afetado.²⁶

Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), de 2021, não existem exames laboratoriais específicos para o diagnóstico de artrite psoriásica. O teste do fator reumatoide, frequentemente negativo, serve como um indicador, embora esteja presente em menos de 10% dos casos. Sendo assim, o diagnóstico depende primordialmente de características clínicas e de achados em exames de imagem.⁹ Anomalias associadas à artrite psoriásica, como alterações no esqueleto axial, entesites, dactilites e sinovites, podem ser detectadas através de métodos de imagem como radiografias simples, ultrassonografia, ressonância magnética, tomografia computadorizada ou cintilografia óssea.⁹

Ainda sobre o diagnóstico, o PCDT também endossa o uso dos critérios da *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* (CASPAR) por apresentarem a maior precisão diagnóstica entre as opções disponíveis, com uma sensibilidade que varia de 98,2% a 99,7% e especificidade de 99,1%, além de serem de fácil aplicação. Segundo o CASPAR, o diagnóstico de artrite psoriásica é estabelecido na presença de doença inflamatória articular, seja ela periférica, axial ou entesite, acompanhada de três ou mais pontos obtidos a partir das categorias listadas na Tabela 1.⁹

Tabela 1. Categoria e pontuação do critério CASPAR

Categoria	Pontuação
Psoríase atual (avaliada por reumatologista ou dermatologista)	2
História pessoal de psoríase	1
História familiar de psoríase (familiar de primeiro ou segundo grau)	1
Distrofia cutânea psoriásica típica (observada no exame físico atual)	1
Fator reumatoide negativo	1
História de dactilite ou dactilite atual (registrado pelo reumatologista)	1
Formação óssea justa-articular à radiografia simples	1

Fonte: Ministério da Saúde, 2021. (9) CASPAR: *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*.

No que tange a avaliação da atividade da doença, também são recomendados pelo PCDT vigente ⁹:

- Componente predominante: *Disease Activity in Psoriatic Arthritis* (DAPSA), para a avaliação da artrite periférica; *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS), para avaliação da artrite axial; e *Leeds Enthesitis Index* (LEI), para a avaliação de entesites. ⁹
- Componente de pele: *Psoriasis Area Severity Index* (PASI). ⁹

4.3 Tratamento recomendado

Os principais objetivos do tratamento da artrite psoriásica incluem a redução dos sintomas e a obtenção de remissão ou controle da atividade da doença, buscando alcançar uma condição de mínima ou baixa atividade. Isso visa melhorar a qualidade de vida dos pacientes e prevenir a perda da capacidade funcional, enquanto controla a inflamação. ^{9,28} Sendo assim, o manejo da artrite psoriásica envolve uma abordagem combinada de terapias farmacológicas e não farmacológicas, ajustadas conforme a manifestação da doença, seja periférica ou axial. ⁹

Para pacientes com artrite psoriásica periférica, como artrite ou dactilite, o tratamento inicial envolve o uso de metotrexato, leflunomida e sulfassalazina. O metotrexato é o tratamento de primeira linha, e, na sua falha, podem ser utilizados leflunomida, sulfassalazina ou uma combinação de metotrexato com outras medicações. Se a resposta após o tratamento inicial for insatisfatória, a segunda etapa do tratamento inclui o uso de modificadores do curso da doença (MMCD) biológicos (MMCDBio) como adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe. Esses MMCDBio são recomendados após a falha de pelo menos dois esquemas da primeira etapa, com um total de seis meses de tratamento sem resposta adequada. Importante notar que os MMCDBio podem ser administrados em combinação com metotrexato ou como monoterapia. A terceira etapa do tratamento é iniciada se, após pelo menos três meses na segunda etapa, houver falha terapêutica, persistência da atividade da doença ou intolerância aos medicamentos. Nessa etapa, pode-se considerar o uso dos MMCDBio adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, secuquinumabe e certolizumabe

4.4 Impacto da doença

A artrite psoriásica afeta negativamente a qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes em vários aspectos. Entre eles, incluem-se a dificuldade em realizar atividades diárias e a participação em atividades sociais, além de comprometer aspectos físicos e emocionais. Os pacientes frequentemente enfrentam fadiga significativa, desafios no enfrentamento da doença e distúrbios do sono, todos contribuindo para uma redução geral na qualidade de vida.^{24,29}

Sobre a qualidade de vida, um estudo transversal conduzido com pacientes atendidos pelo SUS em Belo Horizonte entre 2012 e 2018, revelou um escore médio de qualidade de vida de 0,651 (desvio padrão de 0,12), medido pelo *European Quality of Life-5 Dimension* (EQ-5D) para pacientes do sexo feminino. Pacientes que estavam em tratamento com MMCD e AINEs, e que apresentavam comorbidades e estados funcionais e clínicos mais graves, mostraram uma redução significativa na qualidade de vida ($p\text{-valor}<0,05$). Dentro dos domínios avaliados pelo EQ-5D, a dimensão mais frequentemente relatada e com o impacto negativo mais pronunciado na qualidade de vida foi dor/mal-estar (87,3%), seguida por ansiedade/depressão (69,8%)¹⁵

Um sintoma comum na artrite psoriásica é a fadiga e apresenta um impacto significativo na perda de produtividade: quanto mais severa a fadiga, maior o impacto. Um estudo realizado nos Estados Unidos e na Europa, em 2018, que incluiu 831 pacientes com artrite psoriásica, observou-se que a média de absenteísmo variava de 2,6% a 12,2%, o presenteísmo de 6,2% a 40,4%, o comprometimento no trabalho de 9,1% a 42,5%, e o comprometimento das atividades de 8,0% a 58,5%, entre escore de fadiga zero e escore de fadiga superior a 7, respectivamente. Além disso, a fadiga foi reportada por 78,3% dos pacientes incluídos no estudo.³⁰

A artrite psoriásica também acarreta um impacto econômico significativo, especialmente em pacientes com a doença ativa, ou seja, não controlada. Uma evidência de mundo real realizado nos Estados Unidos, utilizando dados do registro de pacientes com artrite psoriásica de Boston, OM1 Real-World Data Cloud, entre 2013 e 2021, mostrou que os custos para pacientes com a doença controlada foram substancialmente menores do que para aqueles com a doença não controlada. Especificamente, os custos anuais por paciente foram menores para internação (443 USD versus 1.550 USD), atendimento ambulatorial (1.327 USD versus 1.789 USD) e consultas de emergência (57 USD versus 114 USD).³¹

4.5 Recomendação anterior da Conitec

Cumprir contextualizar que houve uma submissão anterior do ixequizumabe, direcionado ao tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença biológico em primeira linha, submetida para avaliação da Conitec por meio da empresa Eli Lilly do Brasil Ltda. No relatório técnico nº 536 de agosto de 2020³², os membros da Conitec deliberaram, por unanimidade, a não incorporação no SUS do ixequizumabe, considerando como argumento que a tecnologia não apresentava benefícios em relação ao perfil de desempenho de efetividade e segurança das opções terapêuticas já disponíveis no SUS.

Nessa submissão anterior (relatório nº 536/2020), foram incluídas cinco referências, que remetem à meta-análise em rede publicada por Wu e colaboradores (2018) e quatro diferentes sub-análises do mesmo ensaio clínico randomizado (ECR) publicado por Mease e colaboradores (2017). Na submissão atual, foram incluídas três revisões sistemáticas com meta-análise (RS-MA) que avaliaram o uso de ixequizumabe frente a adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, secuquinumabe, certolizumabe pegol e tofacitinibe, e tais estudos incluíram ECRs que avaliaram pacientes adultos com artrite psoriásica ativa, independente da linha de tratamento. As duas referências empregadas no relatório nº 536/2020 estão ausentes na presente submissão – uma delas é uma metanálise que foi atualizada pelo mesmo grupo de autores em 2023.

Para a análise econômica, na submissão anterior o demandante encaminhou um estudo de “análise de custo por resposta” ou “custo por respondedor”, que foi atualizado incluindo a comparação com o secuquinumabe. Já na submissão atual, o demandante desenvolveu uma análise de custo-minimização entre o ixequizumabe e os MMCDbio disponíveis atualmente no SUS para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa.

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 77,15% sobre o PMVG 18%, resultando em um custo por apresentação de R\$ 1.220,21.

Quanto ao impacto orçamentário, na submissão anterior o demandante apresentava uma estimativa de economia de R\$ 5,6 milhões em cinco anos. Após revisão e atualização dos dados, sobretudo ao considerar os custos do tratamento de indução, essa economia deixou de existir e passou a ser estimado um impacto incremental de mais de R\$ 58 milhões. Na submissão atual, a estimativa de impacto orçamentário do cenário base (considera tendência linear de crescimento da população) é de R\$ 1,75 milhões no primeiro ano após incorporação, chegando em um acumulado total em 5 anos de aproximadamente R\$ 26 milhões. Já para o cenário alternativo (projetado a partir do crescimento populacional), o resultado é de R\$ 1,36 milhões no primeiro ano após incorporação, chegando em um acumulado total em 5 anos de aproximadamente R\$ 21 milhões.

4.5.1 Principais diferenças do relatório atual com o relatório anterior

No sentido de contribuir com a avaliação do Comitê de Medicamentos da Conitec, o grupo elaborador deste relatório construiu o Quadro 1, que compara as principais características da submissão anterior com a atual.

Quadro 1. Característica dos dossiês de incorporação do ixequizumabe no tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença biológico em primeira linha submetidos ao Comitê de Medicamentos da Conitec.

	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 de 80 mg a cada 4 semanas	
Pergunta de pesquisa	O uso de ixequizumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes adultos com AP ativa, com uma resposta insuficiente ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD?	O uso de TALTZ® (ixequizumabe) no tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença biológico em primeira linha é eficaz e seguro quando comparado a adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, secuquinumabe, certolizumabe pegol e tofacitinibe?
Evidências clínicas	Cinco publicações, sendo uma meta-análise em rede e quatro diferentes relatos do mesmo ECR	Três revisões sistemáticas com meta-análise em rede
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 Comparador: Adalimumabe	Custo-minimização Comparador(es): Adalimumabe, Certolizumabe pegol, Etanercepte, Golimumabe, Infliximabe, Secuquinumabe e Tofacitinibe
Impacto orçamentário	Horizonte de 5 anos População estimada pelo banco de dados do SUS Estimativa de pacientes por ano: - ano 1: 17.434 - ano 2: 19.053 - ano 3: 20.672 - ano 4: 22.291 - ano 5: 23.910 Total de pacientes em 5 anos: 103.360 Impacto incremental acumulado em 5 anos: economia de R\$ 5,6 milhões em cinco anos.	Horizonte de 5 anos População estimada pelo banco de dados do SUS Estimativa de pacientes por ano: - ano 1: 18.733 (cenário base)/ 14.527 (cenário alternativo) - ano 2: 18.357 (cenário base)/ 14.655 (cenário alternativo) - ano 3: 17.995 (cenário base)/ 14.778 (cenário alternativo) - ano 4: 17.651 (cenário base)/ 14.895 (cenário alternativo) - ano 5: 17.314 (cenário base)/ 15.009 (cenário alternativo) Total de pacientes em 5 anos: 109.173 (cenário base) ou 88.258 (cenário alternativo) Impacto incremental acumulado em 5 anos: aproximadamente R\$ 26 milhões (cenário base) e R\$ 21 milhões (cenário alternativo)

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 77,15% sobre o PMVG 18%.

Sendo assim, as principais alterações na submissão atual são relativas à inclusão de evidências clínicas não apresentadas anteriormente e nova proposta de preço unitário, que reduz o custo de tratamento por paciente em relação à submissão anterior. Além disso, a condução de análise econômica de custo-minimização, empregando todos os comparadores disponíveis no SUS para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Ixequizumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado com atividade neutralizante contra IL-17A, uma citocina pró-inflamatória de ocorrência natural. Níveis elevados de IL-17A têm sido implicados na patogênese de uma

variedade de doenças autoimunes. Ixequizumabe inibe a liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias.³³ A descrição técnica da tecnologia em questão é apresentada no Quadro 2.

Quadro 2. 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 Indianapolis - Estados Unidos da América
Indicação aprovada na Anvisa	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 a um ou mais fármacos antirreumáticos modificadores da doença. Tratamento de pacientes pediátricos acima de 6 anos de idade e com peso maior que 50 Kg e pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, e que são elegíveis à terapia sistêmica ou fototerapia. Tratamento de espondiloartrite axial radiográfica/espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos, que não tenham respondido adequadamente à terapia convencional. Tratamento de pacientes adultos com espondiloartrite axial não radiográfica ativa com sinais objetivos de inflamação que não tenham respondido adequadamente à terapia convencional.
Indicação proposta	Tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica, com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença biológico em primeira linha.
Posologia e forma de administração	A dose recomendada para tratamento de artrite psoriásica é 160 mg (duas injeções de 80 mg) via subcutânea na semana 0, seguida de 80 mg a cada 4 semanas. Para pacientes com artrite psoriásica e psoríase em placas moderada a severa coexistentes, utilizar o regime de dose para psoríase em placas. Pode ser administrado sozinho ou em combinação com um medicamento antirreumático modificador da doença convencional, por exemplo, metotrexato.
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 para uso em pacientes com hipersensibilidade grave conhecida ao ixequizumabe ou a qualquer um dos excipientes.³⁴

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 de vírus vivo atenuado;
- 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.³⁴

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 ($\geq 5\%$) 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. Quanto aos eventos adversos de interesse especial, infecção é o evento mais frequente, principalmente candidíase. 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%).³⁵

5.4 Preço proposto para incorporação

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas via Banco de Preços em Saúde (BPS)/Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) e, além disso, na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Cmed), da Anvisa. 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 3).

Quadro 3. Preço da tecnologia

Medicamento	Preço proposto pelo demandante ¹	PMVG 18% ²	Preço praticado em compras públicas ³
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 Desconto de 78,134% sobre o PMVG 18% ² Tabela CMED publicada em 09/07/2024. ³ Preço unitário de menor valor das compras realizadas nos anos de 2023 e 2024, códigos 465480 e 459327, obtido via Painel de Preços.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar criticamente as evidências científicas apresentadas pelo demandante Eli Lilly do Brasil Ltda sobre eficácia e segurança do ixequizumabe para pacientes adultos com artrite psoriásica, com falha ou intolerantes ao tratamento a um MMCDbio em primeira linha, visando avaliar a incorporação do medicamento no SUS.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação da PICOS encontra-se no Quadro 4.

Quadro 4. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICOS).

População	Pacientes adultos com artrite psoriásica, com falha ou intolerantes ao tratamento a um MMCD biológico em primeira linha
Intervenção	Ixequizumabe
Comparação	Adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, secuquinumabe, certolizumabe pegol e tofacitinibe
Desfechos	Medidas de PASI, ACR, DAS-28, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados

Fonte: Dossiê do demandante (pág. 36). MMCD: medicamento modificador do curso da doença; PASI: *Psoriasis Area Severity Index*; ACR: *American College Of Rheumatology*; DAS28: *Disease Activity Score* em 28 articulações.

Pergunta: O uso de TALTZ® (ixequizumabe) no tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença biológico em primeira linha é eficaz e seguro quando comparado a adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, secuquinumabe, certolizumabe pegol e tofacitinibe?

Com base na pergunta PICOS estruturada acima e por meio de estratégia de busca realizada até dezembro de 2023, utilizou as seguintes bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase. Também foram citadas buscas complementares conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados, além de mecanismos de busca adicionais no Google® e em outras ferramentas online e buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas.

As estratégias de busca foram amplas (pág. 41 do dossiê), utilizando termos adequados para a doença e para a intervenção, sem restrições de datas e idioma, utilizando filtros de delineamento de estudo para ensaios clínicos e revisões sistemáticas. Para identificar as evidências clínicas, o demandante selecionou referências de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ECRs;
- Inclusão de pacientes com artrite psoriásica ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCDbio em primeira linha em uso de ixequizumabe;
- Comparação direta ou indireta com adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe.

Os critérios de exclusão estabelecidos foram 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. A partir da estratégia e critérios foram identificadas 632 citações (incluindo duplicatas). Após aplicação dos critérios de elegibilidade, foram selecionadas 15 citações para leitura na íntegra. Dessas, três citações foram selecionadas e incluídas, conforme é apresentado no fluxograma presente na página 44 do dossiê.

As três citações incluídas foram revisões sistemáticas com meta-análise que avaliaram o uso de ixequizumabe frente a adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, secuquinumabe, certolizumabe pegol e tofacitinibe. Tais estudos incluíram ECRs que avaliaram pacientes adultos com artrite psoriásica ativa, independente da linha de tratamento. Destaca-se que os principais desfechos avaliados foram os relacionados à melhora no ACR, no PASI, além de *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI), e *36-Item Short Form Survey* (SF-36) e *escore van der Heijde–Sharp* (vdH-S). Na tabela da página 46 do dossiê, são resumidas as principais características e resultados desses estudos.

O instrumento *ACR Response Criteria*, como já exposto, considera apenas o acometimento articular, sendo uma adaptação do instrumento utilizado para artrite reumatoide. O número subsequente - por exemplo, ACR20, ACR50, ACR70

- refere-se ao percentual de melhora na dor e edema articular, além de o percentual de melhora em 3 dos 5 seguintes critérios: a) impressão do paciente; b) impressão do médico; c) melhora nas atividades de vida diária; d) nível de dor; e) redução nos marcadores inflamatórios. Desta forma, atingir o desfecho no ACR20 significaria, por exemplo, a melhora de 20% nos critérios acima explicitados.³⁶ O PASI avalia especificamente o tamanho e a intensidade do acometimento cutâneo pela psoríase, sem qualquer consideração por artrite, entesite ou outros órgãos-alvo, e o número que sucede a sigla também corresponde ao percentual de melhora. Alguns autores defendem que o PASI 50 seria um desfecho clinicamente significativo para psoríase, e não para artrite psoriásica.³⁷

A avaliação de risco de viés apresentada pelo demandante utilizou a ferramenta Amstar-2 para análise das RS incluídas. Todas as RS-MA incluídas apresentaram grau de confiança criticamente baixo por apresentarem mais de uma falha crítica, acompanhada por falhas não críticas.

Em relação a avaliação da certeza da evidência, o demandante utilizou a ferramenta adequada, GRADE, considerando apenas os desfechos ACR (20, 50 e 70), PASI (75, 90 e 100) e segurança. A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE variou de muito baixa a baixa de acordo com o comparador e com o desfecho avaliado. Os principais motivos para redução da qualidade foram o elevado risco de viés, a inconsistência entre os resultados apresentados e a presença de evidência indireta.

O demandante concluiu que o uso de ixequizumabe mostrou-se eficaz e seguro no tratamento pacientes adultos com artrite psoriásica ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCDbio em primeira linha.

6.2 Avaliação crítica da demanda

Após análise crítica do dossiê do demandante, considera-se que a pergunta de pesquisa foi formulada de maneira apropriada, entretanto é importante mencionar que o dossiê incluiu todos os medicamentos biológicos como opções comparáveis ao ixequizumabe, considerando-o equivalente aos MMCDbio de primeira e segunda linha, além do MMCDsae. Entende-se que não há necessidade de buscar coerência de classe farmacológica, porém é importante que haja alocação estabelecida em concordância com o algoritmo de tratamento preconizados pelo PCDT⁹. Sendo assim, considerou-se adequada a escolha dos comparadores.

Quanto ao aspecto metodológico, as bases de dados utilizadas foram adequadas e suficientes, incluindo as principais fontes de revisão sistemática de ensaios clínicos, com estratégias de buscas amplas. Entretanto, a presença de filtro de delineamento de estudo pode reduzir o número de buscas presente em cada base.

Os três estudos incluídos não correspondem exatamente à população estabelecida na PICOS; desta forma, são estudos com evidências indiretas. O demandante apresentou como justificativa que a presença de evidência indireta reside no fato de que, no contexto internacional, o uso de medicamentos biológicos se dá em um cenário diferente do

apresentado no SUS e proposto na PICOS. Os resultados dos estudos são caracterizados de forma narrativa e individual, não permitindo análise e comparação por desfecho.

As ferramentas utilizadas para avaliação de risco de viés e certeza da evidência foram consideradas adequadas, entretanto os desfechos avaliados no GRADE desconsideram desfechos incluídos na PICOS, tal como qualidade de vida.

De maneira geral, os resultados dos estudos selecionados pelo demandante não apontam superioridade de eficácia em relação aos comparadores, especialmente na população proposta na PICOS. Diante dos aspectos considerados críticos, foram reproduzidas as estratégias de busca apresentadas pelo demandante e realizada seleção de estudos em concordância com a PICOS estabelecida.

6.3 Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS

Com base na pergunta PICOS elaborada pelo demandante, foram reproduzidas as buscas realizadas nas seguintes bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase. A busca foi realizada em maio de 2024, segundo critérios de inclusão e exclusão definidos pelo demandante. 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®. Na segunda etapa, foi realizada a avaliação por texto completo. Os conflitos foram discutidos até que se chegasse a um consenso e, quando necessário, foram resolvidos por um terceiro revisor.

Foram encontradas 876 citações de estudos. Destas, 293 eram duplicatas. Após a exclusão das duplicatas e elegibilidade por título e resumo, restaram 25 publicações para a avaliação por texto completo. Após a segunda etapa de elegibilidade, foram incluídos quatro estudos. Na Figura 2, é resumido o processo de identificação, triagem e avaliação de elegibilidade.

A reprodução da busca pelo NATS alcançou resultados semelhantes aos apresentados pelo demandante, identificando um número maior de citações na busca. Das quatro evidências incluídas pelo grupo elaborador, três estavam presentes no relatório do demandante: Lu e colaboradores (2019)³⁸, Nash e colaboradores (2023)³⁹ e Mease e colaboradores (2023)⁴⁰.

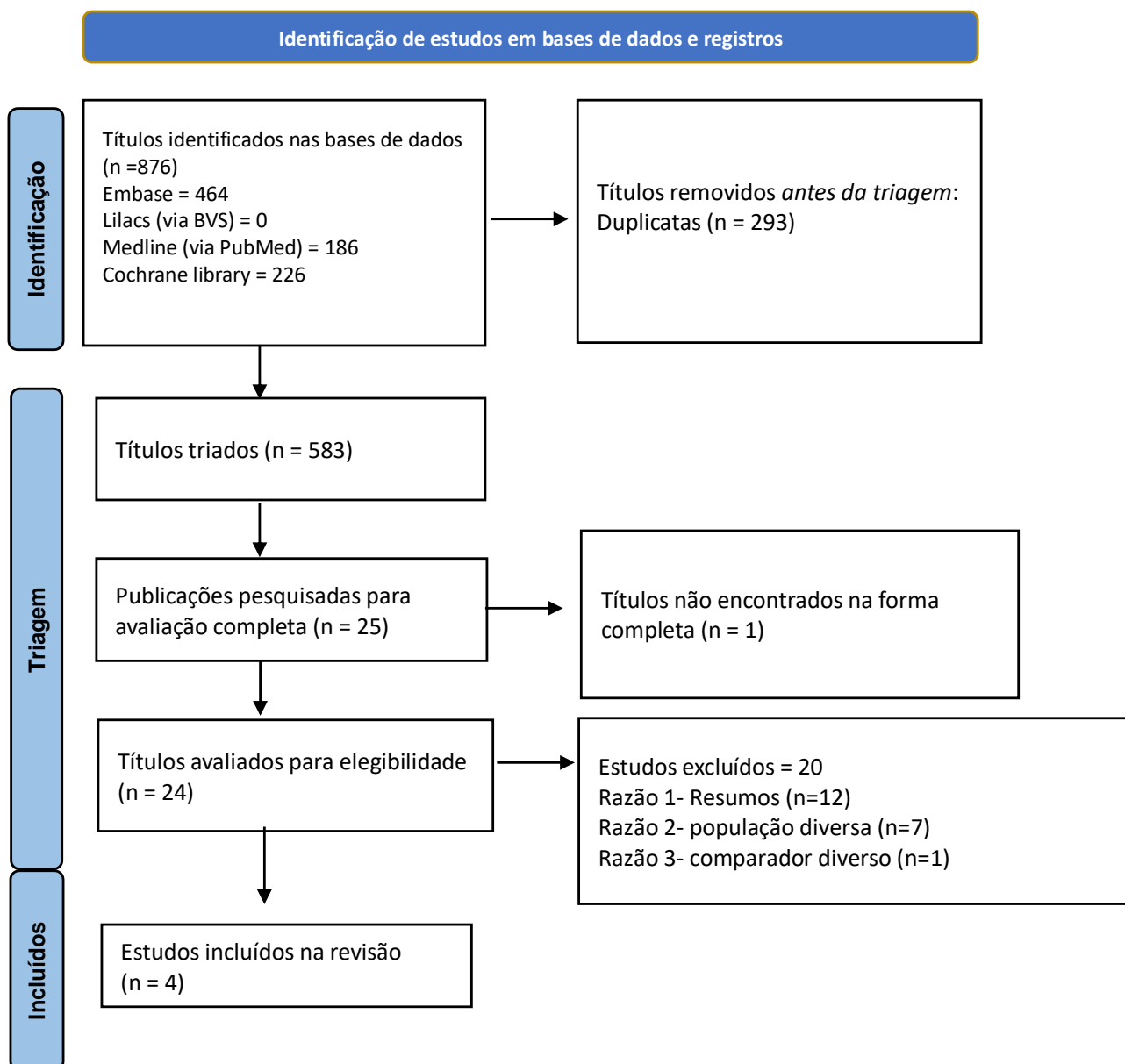


Figura 2. Fluxograma do processo de elegibilidade

6.4 Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS

Os estudos incluídos foram os de Lu e colaboradores (2019)³⁸, Nash e colaboradores (2023)³⁹, Mease e colaboradores (2023)⁴⁰ e McInnes e colaboradores (2022)⁴¹. No Quadro 5, estão apresentadas as principais características dos mesmos.

Quadro 5. Principais características dos estudos incluídos.

Estudo	População	Delineamento	Comparadores	Desfechos	Estudos com IXE incluídos
Lu e cols. (2019) ³⁸	Pacientes adultos (18 anos ou mais) com artrite psoriásica ativa já tratados com medicamentos antirreumáticos modificadores da doença convencionais	RS com meta-análise em rede	Abatacepte, adalimumabe, apremilaste, brodalumabe, clazaquizumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, guselcumabe, infliximabe, secuquinumabe, tofacitinibe, ustequinumabe e placebo	ACR20, PASI75 e segurança em <24 semanas	SPIRIT P1 SPIRIT P2
Nash e cols. (2023) ³⁹	ECRs conduzidos em pacientes adultos ≥18 anos com artrite psoriásica ativa	RS com meta-análise em rede	Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, certolizumabe pegol, golimumabe, ustequinumabe, guselcumabe, tildraquizumabe, risanzumabe, brodalumabe, secuquinumabe, bimequizumabe, apremilaste, tofacitinibe, upadacitinibe, abatacepte, placebo.	HAQ-DI, e componentes físico e mental do SF-36 em 12 a 24 semanas	SPIRIT P1 SPIRIT P2
Mease e cols. (2023) ⁴⁰	ECRs conduzidos em pacientes adultos ≥18 anos com artrite psoriásica ativa	RS com meta-análise em rede	Abatacepte, ustequinumabe, secuquinumabe, guselcumabe, risanzumabe, tofacitinibe, upadacitinibe, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe e apremilaste	ACR (20, 50, 70), PASI (75, 90, 100), escore vdH-S e segurança em 12 a 24 semanas	SPIRIT P1 SPIRIT P2 SPIRIT H2H
McInnes e cols. (2022) ⁴¹	ECRs conduzidos em pacientes ≥16 anos com artrite psoriásica ativa	RS com meta-análise em rede	Abatacepte, apremilaste, adalimumabe, bimequizumabe, brodalumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, filgotinibe, golimumabe, guselcumabe, infliximabe, netaquimabe, risanzumabe, secuquinumabe, tildraquizumabe, tofacitinibe, upadacitinibe e ustequinumab	ACR20 e PASI90	SPIRIT P1 SPIRIT P2 SPIRIT H2H

Fonte: grupo elaborador. Legenda: ECRs = Ensaios clínicos randomizados; TNF = Fator de Necrose Tumoral; RS = revisão sistemática; ACR = American College of Rheumatology; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index; SF-36 = 36-Item Short Form Survey; vdH-S = van der Heijde–Sharp; IXE = ixequizumabe.

É importante mencionar também as características dos estudos clínicos com ixequizumabe incluídos nas revisões (SPIRIT P1, SPIRIT P2 e SPIRIT H2H). O estudo SPIRIT-P1 (NCT01695239) foi um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, ativo e controlado por placebo em grupos paralelos, com população (n = 417) composta por adultos sem uso prévio de MMCDbio e com artrite psoriásica ativa (critérios CASPAR e ACR), dividida nos grupos ixequizumabe 80 mg a cada 4 semanas (n = 107), ixequizumabe 80 mg a cada 2 semanas (n = 103), adalimumabe 40 mg a cada 2 semanas (n = 101) e placebo (n = 106).⁴² O estudo SPIRIT-P2 (NCT02349295) também é um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em grupos paralelos, com população (n = 363) composta por adultos com resposta prévia inadequada ou intolerante a MMCD anti-TNF, e com artrite psoriásica ativa

(critérios CASPAR e ACR), dividida nos grupos ixequizumabe 80 mg a cada 4 semanas (n = 122), ixequizumabe 80 mg a cada 2 semanas (n = 123) e placebo (n = 118)³⁵.

Já o estudo SPIRIT H2H (NCT03151551) é um ensaio clínico de fase III/IV, multicêntrico, randomizado, aberto (mas com avaliadores cegos), ativo em grupos paralelos, com população (n = 566) composta por adultos sem uso prévio de MMCDbio e MMCDsae, e com resposta prévia inadequada ou intolerante a MMCD sintéticos convencionais, com artrite psoriásica ativa (critérios CASPAR e ACR), dividida nos grupos ixequizumabe 80 mg a cada 4 semanas ou a cada 2 semanas (17% dos pacientes) e adalimumabe 40 mg a cada 2 semanas.⁴³

Destaca-se também que o relatório submetido anteriormente pelo demandante incluía apenas uma RS-MA, elaborada por Wu e colaboradores (2018)⁴⁴. Este estudo, apesar de ter sido recuperado no processo de elegibilidade do grupo elaborador, foi excluído por utilizar dados de apenas um ECR composto por pacientes que ainda não haviam feito tratamento com MMCD, o que o difere da população de interesse definida na PICOS do presente relatório. É importante destacar também que, dos quatro estudos incluídos, apenas um (McInnes e cols) inclui análise de subgrupos com população com uso prévio de MMCDbio.

6.5 Risco de viés dos estudos selecionados realizado pelo NATS

Como o demandante havia utilizado a ferramenta Amstar- 2 para a avaliação das revisões sistemáticas, uma análise complementar foi realizada utilizando a ferramenta ROBIS, que analisa os seguintes domínios: critério de elegibilidade dos estudos, identificação e seleção dos estudos, coleta de dados e avaliação do estudo e síntese e resultados. Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou incerto.

A avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas incluídas é apresentada na Figura 3. Todos os estudos apresentaram risco alto ou incerto no domínio 2, por não incluírem uma variedade suficiente de bases de dados na pesquisa de artigos e por aplicarem restrição de idioma nas suas buscas. Três dos quatro estudos apresentaram risco alto ou incerto no domínio 4, por não incluírem todos os estudos que deveriam ser incluídos e não esclarecerem se as análises pré-definidas foram seguidas.

<u>Estudo avaliado</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>Geral</u>	
Lu e cols. (2019)						Baixo risco
Mease e cols. (2023)						Incerto
Nash e cols. (2023)						Alto risco
McInnes e cols. (2022)						

- D1 Critérios de elegibilidade dos estudos
D2 Identificação e seleção dos estudos
D3 Coleta de dados e avaliação do estudo
D4 Síntese e resultados

Figura 3. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

6.6 Efeitos desejáveis da tecnologia

Desfecho 1. Eficácia

ACR20

No estudo de Mease e cols.⁴⁰, o uso de ixequizumabe não diferiu significativamente dos comparadores, assim como no estudo de McInnes e cols.⁴¹, exceto para a comparação com infliximabe, em que o resultado desfavoreceu a tecnologia em avaliação. Enquanto, no estudo de Lu e cols.³⁸, infliximabe, golimumabe, etanercepte e adalimumabe apresentaram resultados significativamente superiores ao ixequizumabe para ACR20 (Tabela 2).

Tabela 2. Desfechos de eficácia, de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR20).

Comparações	RR (ICr 95%)	OR (IC 95%)		
	Mease e cols.	Lu e cols.	McInnes e cols.	McInnes e cols.*
Infliximabe vs Ixequizumabe	1,15 (0,91 a 1,45)	3,92 (1,89 a 8,13)	-	-
Ixequizumabe vs Infliximabe	-	-	0,56 (0,31 a 0,98)	-
Golimumabe vs Ixequizumabe	1,10 (0,86 a 1,38)	3,16 (1,85 a 5,41)	-	-
Ixequizumabe vs Golimumabe	-	-	0,86 (0,44 a 1,7)	-
Etanercepte vs Ixequizumabe	-	2,78 (1,35 a 5,75)	-	-
Ixequizumabe vs Etanercepte	1,00 (0,78 a 1,30)	-	0,75 (0,4 a 1,4)	-
Adalimumabe vs Ixequizumabe	-	2,02 (1,09 a 3,74)	-	-
Ixequizumabe vs Adalimumabe	1,07 (0,92 a 1,23)	-	0,97 (0,72 a 1,32)	-

Certolizumabe pegol vs Ixequizumabe	1,02 (0,81 a 1,25)	1,15 (0,63 a 2,11)	-	-
Ixequizumabe vs Certolizumabe pegol	-	-	0,77 (0,44 a 1,36)	0,52 (0,14 a 1,59)
Secuquinumabe vs Ixequizumabe	-	1,23 (0,78 a 1,93)	-	-
Ixequizumabe vs Secuquinumabe	1,12 (0,95 a 1,31)	-	1,15 (0,81 a 1,65)	1,43 (0,73 a 2,79)
Ixequizumabe vs Tofacitinibe	1,22 (0,99 a 1,51)	1,20 (0,71 a 2,03)	1,2 (0,75 a 1,87)	1,5 (0,75 a 3,4)

Fonte: Grupo elaborador. Legenda: RR: Risco relativo; ICr: Intervalo de credibilidade; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. *população com uso prévio de MMCDbio; ACR20 com RR>1 e OR>1 indica resultado favorável à primeira terapia citada. Valores em negrito indicam significância estatística.

ACR50 e ACR70

Mease e cols.⁴⁰ foi o único estudo que avaliou os desfechos ACR50 e ACR70, cujos resultados inferem que o uso de ixequizumabe não diferiu significativamente dos comparadores (Tabela 3).

Tabela 3. Desfechos de eficácia, de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR50 e ACR70).

Comparações	RR ACR50 (ICr 95%)	RR ACR70 (ICr 95%)
	Mease e cols.	Mease e cols.
Infliximabe vs Ixequizumabe	1,27 (0,86 a 1,86)	1,40 (0,81 a 2,42)
Golimumabe vs Ixequizumabe	1,17 (0,78 a 1,72)	1,24 (0,70 a 2,16)
Certolizumabe pegol vs Ixequizumabe	1,03 (0,71 a 1,44)	1,05 (0,63 a 1,67)
Ixequizumabe vs Etanercepte	1,00 (0,67 a 1,52)	0,99 (0,57 a 1,79)
Ixequizumabe vs Adalimumabe	1,11 (0,88 a 1,40)	1,16 (0,84 a 1,60)
Ixequizumabe vs Secuquinumabe	1,20 (0,93 a 1,54)	1,29 (0,90 a 1,82)
Ixequizumabe vs Tofacitinibe	1,37 (0,99 a 1,91)	1,54 (0,99 a 2,42)

Fonte: Grupo elaborador. Legenda: RR: risco relativo; ICr: intervalo de credibilidade. ACR50/ACR70 com RR>1 indica resultado favorável à primeira terapia citada.

PASI75

No estudo de Lu e cols.³⁸, foi demonstrada superioridade de ixequizumabe, comparado ao tofacitinibe, em alcançar PASI75, enquanto, para as demais comparações, foram observadas diferenças não significativas. No estudo de Mease e cols.⁴⁰, o uso de ixequizumabe levou a resultados significativamente superiores para PASI75 frente a golimumabe 50 mg, etanercepte 25 mg, adalimumabe 40 mg, certolizumabe pegol 200 mg e tofacitinibe 5 mg (Tabela 4).

Tabela 4. Desfechos de eficácia *Psoriasis Area Severity Index* (PASI75).

Comparações	OR (IC 95%)	RR (ICr 95%)
	Lu e cols.	Mease e cols.
Infliximabe vs Ixequizumabe	3,85 (0,86 a 17,28)	-
Ixequizumabe vs Infliximabe	-	1,03 (0,77 a 1,49)
Golimumabe vs Ixequizumabe	0,56 (0,23 a 1,36)	-
Ixequizumabe vs Golimumabe	-	1,55 (1,02 a 2,61)
Etanercepte vs Ixequizumabe	0,51 (0,11 a 2,36)	-
Ixequizumabe vs Etanercepte	-	2,45 (1,54 a 4,56)
Adalimumabe vs Ixequizumabe	1,11 (0,26 a 4,69)	-
Ixequizumabe vs Adalimumabe	-	1,44 (1,18 a 1,74)
Certolizumabe pegol vs Ixequizumabe	0,28 (0,10 a 0,77)	-
Ixequizumabe vs Certolizumabe pegol	-	1,44 (1,05 a 2,12)
Secuquinumabe vs Ixequizumabe	0,52 (0,23 a 1,17)	-
Ixequizumabe vs Secuquinumabe	-	1,22 (1,00 a 1,48)
Ixequizumabe vs Tofacitinibe	5,32 (2,23 a 12,68)	1,86 (1,35 a 2,63)

Fonte: Grupo elaborador. Legenda: OR: odds ratio; IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo; ICr: Intervalo de credibilidade. PASI75 com OR/RR>1 indica resultado favorável à primeira terapia citada. Valores em negrito indicam significância estatística.

PASI90

A chance de alcançar PASI90 foi significativamente maior com o uso de ixequizumabe frente aos comparadores golimumabe 50 mg, etanercepte 25 mg, adalimumabe 40 mg, certolizumabe pegol 200 mg e tofacitinibe 5 mg nos estudos de McInnes e cols.⁴¹ e Mease e cols.⁴⁰, além de frente à secuquinumabe, demonstrado apenas no estudo de McInnes e cols.⁴⁰ (Tabela 5).

Tabela 5. Desfechos de eficácia *Psoriasis Area Severity Index* (PASI90).

Comparações	OR (IC 95%)	RR (ICr 95%)
	McInnes e cols.	Mease e cols.
Ixequizumabe vs Infliximabe	0,88 (0,49 a 1,49)	1,05 (0,67 a 1,78)
Ixequizumabe vs Golimumabe	2,24 (1,21 a 3,95)	1,85 (1,04 a 3,72)
Ixequizumabe vs Etanercepte	5,21 (2,34 a 11,38)	3,39 (1,82 a 7,49)
Ixequizumabe vs Adalimumabe	2,21 (1,7 a 2,87)	1,67 (1,27 a 2,20)
Ixequizumabe vs Certolizumabe pegol	2,4 (1,48 a 4,04)	1,69 (1,07 a 2,84)
Ixequizumabe vs Secuquinumabe	1,52 (1,1 a 2,1)	1,33 (1,00 a 1,77)
Ixequizumabe vs Tofacitinibe	4,05 (2,6 a 6,45)	2,37 (1,53 a 3,74)

Fonte: Grupo elaborador. Legenda: RR: Risco relativo; ICr: Intervalo de credibilidade; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança. PASI75 com OR/RR>1 indica resultado favorável à primeira terapia citada. Valores em negrito indicam significância estatística.

PASI100

O único estudo que apresentou dados do desfecho PASI100 foi Mease e cols.⁴⁰, cuja eficácia foi significativamente maior com o uso de ixequizumabe frente a golimumabe 50 mg, etanercepte 25 mg, adalimumabe 40 mg, certolizumabe pegol 200 mg e tofacitinibe 5 mg (Tabela 6).

Tabela 6. Desfechos de eficácia *Psoriasis Area Severity Index* (PASI100).

Comparações	RR (ICr 95%)
	Mease e cols.
Ixequizumabe vs Infliximabe	1,06 (0,58 a 2,16)
Ixequizumabe vs Golimumabe	2,25 (1,05 a 5,44)
Ixequizumabe vs Etanercepte	4,78 (2,18 a 12,75)
Ixequizumabe vs Adalimumabe	1,98 (1,37 a 2,86)
Ixequizumabe vs Certolizumabe pegol	2,00 (1,10 a 3,89)
Ixequizumabe vs Secuquinumabe	1,47 (0,99 a 2,16)
Ixequizumabe vs Tofacitinibe	3,08 (1,75 a 5,47)

Fonte: Grupo elaborador. Legenda: RR: Risco relativo; ICr: Intervalo de credibilidade. PASI100 com RR>1 indica resultado favorável à primeira terapia citada. Valores em negrito indicam significância estatística.

Escore vdH-S

O único estudo com dados para este escore foi Mease e cols.⁴⁰, no qual o uso de ixequizumabe não diferiu significativamente dos comparadores, exceto para a comparação com infliximabe 5 mg/kg, no qual o resultado favoreceu o comparador (Tabela 7).

Tabela 7. Desfechos de eficácia (Escore vdH-S)

Comparações	Diferença média Escore vdH-S (ICr 95%)
	Mease e cols.
Infliximabe vs Ixequizumabe	-1,25 (-2 a -0,5)
Secuquinumabe vs Ixequizumabe	-0,1 (-0,52 a 0,32)
Etanercepte vs Ixequizumabe	-0,29 (-0,66 a 0,07)
Golimumabe vs Ixequizumabe	-0,16 (-0,53 a 0,23)
Certolizumabe pegol vs Ixequizumabe	-0,01 (-0,32 a 0,29)
Adalimumabe vs Ixequizumabe	-0,02 (-0,23 a 0,19)

Fonte: Grupo elaborador. Legenda: vdH-S: van der Heijde–Sharp; ICr: intervalo de credibilidade. Valores com diferença média <0 indicam resultado favorável à primeira terapia citada. Valores em negrito indicam significância estatística.

Desfecho 2. Qualidade de vida

O Estudo de Nash e cols.³⁹ foi o único que apresentou resultados para desfechos relacionados com a qualidade de vida por meio dos escores HAQ-DI e SF-36 (componente mental e físico). O uso de ixequizumabe levou a um resultado significativamente superior em termos de redução da incapacidade (escore HAQ-DI) frente a secuquinumabe 150 mg, não diferindo significativamente dos demais comparadores (Tabela 8).

Tabela 8. Desfechos de qualidade de vida (escore HAQ-DI)

Comparações	Diferença média (ICr 95%) Escore HAQ-DI
	Nash e cols.
Etanercepte vs Ixequizumabe	-0,21 (-0,51 a 0,09)
Infliximabe vs Ixequizumabe	-0,09 (-0,31 a 0,13)
Ixequizumabe vs Certolizumabe Pegol	-0,02 (-0,2 a 0,15)
Ixequizumabe vs Golimumabe	-0,04 (-0,22 a 0,13)
Ixequizumabe vs Adalimumabe	-0,08 (-0,2 a 0,04)
Ixequizumabe vs Tofacitinibe	-0,1 (-0,25 a 0,06)
Ixequizumabe vs Secuquinumabe	-0,17 (-0,33 a -0,01)

Fonte: Grupo elaborador. Legenda: HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; ICr: intervalo de credibilidade. Valores com diferença média <0 indicam resultado favorável à primeira terapia citada. Valores em negrito indicam significância estatística.

Não foram observadas diferenças significativas entre ixequizumabe e os comparadores avaliados para o componente mental do SF-36 (Tabela 9). Já para o componente físico, ixequizumabe levou a resultado significativamente superior a secuquinumabe 150 mg, e demonstrou uma tendência de superioridade em relação ao tofacitinibe 5 mg. Não foram reportadas diferenças significativas entre ixequizumabe e os demais comparadores (Tabela 10).

Tabela 9. Desfechos de qualidade de vida (componente mental do SF-36)

Comparações	Diferença média (ICr 95%) Componente mental do SF-36
	Nash e cols.
Etanercepte vs Ixequizumabe	0,69 (-3,28 a 4,61)
Infliximabe vs Ixequizumabe	2,98 (-1,02 a 6,83)
Certolizumabe pegol vs Ixequizumabe	1,4 (-2,09 a 4,87)
Golimumabe vs Ixequizumabe	0,35 (-3,36 a 4,06)
Ixequizumabe vs Adalimumabe	0,78 (-1,6 a 3,27)
Ixequizumabe vs Tofacitinibe	0,18 (-2,73 a 3,1)

Fonte: Grupo elaborador. Legenda: SF-36: *36-Item Short Form Survey*; ICr: intervalo de credibilidade. Valores com diferença média >0 indicam resultado favorável à primeira terapia citada. Valores em negrito indicam significância estatística.

Tabela 10. Desfechos de qualidade de vida (componente físico do SF-36)

Comparações	Diferença média (ICr 95%) Componente físico do SF-36
	Nash e cols.
Etanercepte vs Ixequizumabe	1,56 (-2,31 a 5,35)
Infliximabe vs Ixequizumabe	1,33 (-2,12 a 4,85)
Ixequizumabe vs Certolizumabe Pegol	0,37 (-2,67 a 3,47)
Ixequizumabe vs Golimumabe	1,22 (-2,2 a 4,7)
Ixequizumabe vs Adalimumabe	1 (-1,21 a 3,21)
Ixequizumabe vs Tofacitinibe	2,59 (0 a 5,11)
Ixequizumabe vs Secuquinumabe	3,64 (1,2 a 6,04)

Fonte: Grupo elaborador. Legenda: SF-36: *36-Item Short Form Survey*; ICr: intervalo de credibilidade. Valores com diferença média >0 indicam resultado favorável à primeira terapia citada. Valores em negrito indicam significância estatística.

Desfechos adicionais

Um desfecho não incluído na PICOS do demandante, mas de importância na avaliação da atividade da doença e da resposta terapêutica, foi a resolução de entesite e dactilite, cujos resultados são oriundos do estudo de McInnes e cols.⁴¹. Para a resolução da dactilite, o uso de ixequizumabe foi significativamente superior ao tofacitinibe, enquanto para a resolução de entesite, não houve diferença entre ixequizumabe e os comparadores (Tabela 11).

Tabela 11. Desfechos adicionais (resolução da entesite e dactilite)

Comparações	OR (IC95%) Resolução da entesite	OR (IC95%) Resolução da dactilite
	McInnes e cols.	McInnes e cols.
Ixequizumabe vs Adalimumabe	0,75 (0,48 a 1,17)	1,61 (0,82 a 3,19)
Ixequizumabe vs Secuquinumabe	0,7 (0,4 a 1,19)	1,65 (0,79 a 3,23)
Ixequizumabe vs Tofacitinibe	0,88 (0,47 a 1,65)	2,17 (1,05 a 4,3)

Fonte: Grupo elaborador. Legenda: OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança. OR>1 indica resultado favorável à primeira terapia citada. Valores em negrito indicam significância estatística.

6.7 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Desfecho 1. Segurança

Eventos adversos (EA)

Os resultados apresentados no estudo de Lu e cols.³⁸ demonstram que não foram observadas diferenças significativas entre ixequizumabe e os demais comparadores em relação a chance de eventos adversos (EA), com exceção do adalimumabe, que apresentou menos EA em relação ao ixequizumabe (Tabela 12).

Tabela 12. Desfechos de segurança (Eventos adversos).

Comparações	OR (IC 95%) Eventos adversos
	Lu e cols.
Adalimumabe vs Ixequizumabe	0,18 (0,07 a 0,47)
Secuquinumabe vs Ixequizumabe	0,67 (0,44 a 1,04)
Certolizumabe pegol vs Ixequizumabe	0,69 (0,38 a 1,23)
Infliximabe vs Ixequizumabe	0,70 (0,38 a 1,26)
Golimumabe vs Ixequizumabe	0,81 (0,51 a 1,31)
Tofacitinibe vs Ixequizumabe	0,89 (0,54 a 1,46)

Fonte: Grupo elaborador. Legenda: OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança. OR>1 indica resultado favorável à primeira terapia citada. Valores em negrito indicam significância estatística.

Eventos adversos graves (EAG)

No estudo de Lu e cols.³⁸ e de Mease e cols.⁴⁰, não foram observadas diferenças significativas entre ixequizumabe e os demais comparadores para a chance de EA graves (Tabela 13).

Tabela 13. Desfechos de segurança (Eventos adversos graves).

Comparações	OR (IC 95%) Eventos adversos graves	RR (ICr 95%) Eventos adversos graves
	Lu e cols.	Mease e cols.
Infliximabe vs Ixequizumabe	0,85 (0,19 a 3,72)	-
Ixequizumabe vs Infliximabe	-	0,37 (0,09 a 1,46)
Golimumabe vs Ixequizumabe	0,36 (0,09 a 1,37)	0,45 (0,07 a 2,5)
Etanercepte vs Ixequizumabe	-	0,99 (0,18 a 4,51)
Adalimumabe vs Ixequizumabe	0,43 (0,09 a 2,01)	0,88 (0,34 a 2,45)
Certolizumabe pegol vs Ixequizumabe	1,11 (0,25 a 4,89)	-
Ixequizumabe vs Certolizumabe Pegol	-	0,68 (0,16 a 2,68)
Secuquinumabe vs Ixequizumabe	0,49 (0,14 a 1,69)	0,63 (0,21 a 1,97)
Tofacitinibe vs Ixequizumabe	0,58 (0,11 a 3,15)	0,5 (0,1 a 2,2)

Fonte: Grupo elaborador. Legenda: OR: *odds ratio*; IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo; ICr: Intervalo de credibilidade. EAG com OR>1 e RR<1 indica resultado favorável à primeira terapia citada. Valores em negrito indicam significância estatística.

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 *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE). Foi incluída nesta análise a RS de Mease e cols.⁴⁰, por incluir os três estudos clínicos com ixequizumabe e por apresentar resultados para a maioria dos desfechos de eficácia (ACR20/50/70; PASI75/90/100) e segurança (EAG).

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, pois essa RS incluiu pacientes independente de exposição prévia a biológicos, além de apresentar comparação que passa por outros ciclos de comparadores na meta-análise em rede; e imprecisão, pois o intervalo de confiança perpassa o valor nulo e/ou apresenta elevada amplitude. A certeza de evidência foi avaliada por desfecho e para cada comparação entre a intervenção e comparador utilizado, como pode ser observado nas Tabelas 14 a 16.

Também foi avaliada a certeza de evidência apenas para o desfecho de eficácia ACR20 presente no estudo de McInnes e cols.⁴¹, o único estudo que apresenta análise de subgrupo para a população semelhante à estabelecida na PICOS. A certeza de evidências foi avaliada para cada comparação entre a intervenção e três comparadores (secuquinumabe, certolizumabe pegol e tofacitinibe), considerada baixa, por evidência indireta e imprecisão, e está disponível na Tabela 17.

Tabela 14. Certeza de evidência para o desfecho de eficácia ACR20/50/70 no estudo de Mease e cols.⁴⁰

Desfecho ACR20		
Total de estudos: 33 ECRs	Efeito relativo (95% IC)	Certeza da evidência
Adalimumabe (apenas evidência indireta)	RR 1.07 (0.92 para 1.23)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}
Etanercepte (apenas evidência indireta)	RR 1.00 (0.78 para 1.30)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}
Secuquinumabe (apenas evidência indireta)	RR 1.12 (0.95 para 1.31)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}
Tofacitinibe (apenas evidência indireta)	RR 1.22 (0.99 para 1.51)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}
Desfecho ACR50		
Total de estudos: 33 ECRs	Efeito relativo (95% IC)	Certeza da evidência
Adalimumabe (1 ECR)	RR 1.11 (0.89 para 1.40)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}
Etanercepte (apenas evidência indireta)	RR 1.00 (0.67 para 1.52)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}
Secuquinumabe (apenas evidência indireta)	RR 1.20 (0.93 para 1.54)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}
Tofacitinibe (apenas evidência indireta)	RR 1.37 (0.99 para 1.91)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}
Desfecho ACR70		
Total de estudos: 33 ECRs	Efeito relativo (95% IC)	Certeza da evidência

Adalimumabe (apenas evidência indireta)	RR 1.16 (0.84 para 1.60)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}
Etanercepte (apenas evidência indireta)	RR 0.99 (0.57 para 1.79)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}
Secuquinumabe (apenas evidência indireta)	RR 1.29 (0.90 para 1.82)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}
Tofacitinibe (apenas evidência indireta)	RR 1.54 (0.99 para 2.42)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}

Legendas: ACR: American College of Rheumatology; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo;

Explicações:

a. Imprecisão, pois o IC perpassa o valor nulo e/ou apresenta elevada amplitude.

b. Evidência indireta com população divergente da PICO, pois inclui pacientes independente de exposição prévia a biológicos.

c. Evidência indireta, pois essa comparação passa por outros ciclos de comparadores na meta-análise em rede.

Tabela 15. Certeza de evidência para o desfecho de eficácia PASI75/90/100 no estudo de Mease e cols. ⁴⁰

Desfecho PASI75		
Total de estudos: 30 ECRs	Efeito relativo (95% IC)	Certeza da evidência
Adalimumabe (1 ECR)	RR 1.44 (1.18 para 1.74)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a
Etanercepte (apenas evidência indireta)	RR 2.45 (1.54 para 4.56)	⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,b}
Golimumabe (apenas evidência indireta)	RR 1.55 (1.02 para 2.61)	⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,b}
Secuquinumabe (apenas evidência indireta)	RR 1.22 (0.99 para 2.16)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}
Certolizumabe pegol (apenas evidência indireta)	RR 2.00 (1.00 para 1.48)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}
Tofacitinibe (apenas evidência indireta)	RR 1.86 (1.35 para 2.63)	⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,b}
Infliximabe (apenas evidência indireta)	RR 1.03 (0.77 para 1.49)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}
Desfecho PASI90		
Total de estudos: 30 ECRs	Efeito relativo (95% IC)	Certeza da evidência
Adalimumabe (1 ECR)	RR 1.67 (1.27 para 2.20)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a
Etanercepte (apenas evidência indireta)	RR 3.39 (1.82 para 7.49)	⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,b}
Golimumabe (apenas evidência indireta)	RR 1.85 (1.04 para 3.72)	⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,b}

Secuquinumabe (apenas evidência indireta)	RR 1.33 (1.00 para 1.77)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}
Certolizumabe pegol (apenas evidência indireta)	RR 1.69 (1.07 para 2.84)	⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,b}
Tofacitinibe (apenas evidência indireta)	RR 2.37 (1.53 para 3.74)	⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,b}
Infliximabe (apenas evidência indireta)	RR 1,05 (0.67 para 1.78)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}

Desfecho PASI100

Total de estudos: 30 ECRs	Efeito relativo (95% IC)	Certeza da evidência
Adalimumabe (apenas evidência indireta)	RR 1.98 (1.37 para 2.86)	⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,b}
Etanercepte (apenas evidência indireta)	RR 4.78 (2.18 para 12.75)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}
Golimumabe (apenas evidência indireta)	RR 2.25 (1.05 para 5.44)	⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,b}
Secuquinumabe (apenas evidência indireta)	RR 1.47 (0.99 para 2.16)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}
Certolizumabe pegol (apenas evidência indireta)	RR 2.00 (1.09 para 2.81)	⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,b}
Tofacitinibe (apenas evidência indireta)	RR 3.08 (1.75 para 5.47)	⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,b}
Infliximabe (apenas evidência indireta)	RR 1.06 (0.58 para 2.16)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}

Legendas: PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RS: Revisão sistemática; IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo;

Explicações:

- Evidência indireta com população divergente da PICO, pois inclui pacientes independente de exposição prévia a biológicos.
- Evidência indireta, pois essa comparação passa por outros ciclos de comparadores na meta-análise em rede.
- Imprecisão, pois o IC perpassa o valor nulo e/ou apresenta elevada amplitude.

Tabela 16. Certeza de evidência para o desfecho de segurança (EAG) no estudo de Mease e cols. ⁴⁰

Eventos adversos graves

Total de estudos: 31 ECRs	Efeito relativo (95% IC)	Certeza da evidência
Infliximabe (apenas evidência indireta)	RR 0.37 (0.09 para 1.46)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}
Certolizumabe Pegol (apenas evidência indireta)	RR 0.68 (0.16 para 2.68)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}

Legendas:

RS: Revisão sistemática; IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo;

Explicações:

- Imprecisão, pois o IC perpassa o valor nulo e/ou apresenta elevada amplitude.
- Evidência indireta com população divergente da PICO, pois inclui pacientes independente de exposição prévia a biológicos.
- Evidência indireta, pois essa comparação passa por outros ciclos de comparadores na meta-análise em rede.

Tabela 17. Certeza de evidência para o desfecho de eficácia ACR20 no estudo de McInnes e cols. ⁴¹

Desfecho ACR20		
Total de estudos: 20 ECRs	Efeito relativo (95% IC)	Certeza da evidência
Secuquinumabe (apenas evidência indireta)	OR 1.43 (0.73 para 2.79)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}
Certolizumabe pegol (apenas evidência indireta)	OR 0.52 (0.14 para 1.59)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}
Tofacitinibe (apenas evidência indireta)	OR 1.5 (0.75 para 3.4)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}

Legendas: ACR: *American College of Rheumatology*; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; IC: Intervalo de confiança; OR: *Odds ratio*;

Explicações:

a. Evidência indireta, pois essa comparação passa por outros ciclos de comparadores na meta-análise em rede.

b. Imprecisão, pois o IC perpassa o valor nulo e/ou apresenta elevada amplitude.

6.9 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Comparando os efeitos desejáveis (desfechos de eficácia e qualidade de vida) com os efeitos indesejáveis (desfechos de segurança), é possível observar que a tecnologia em avaliação, a partir da literatura avaliada, demonstra um perfil de eficácia equivalente a outros biológicos, destacando-se significativamente na eficácia em relação a desfechos dermatológicos. O perfil de segurança do ixequizumabe pode ser considerado adequado. Entretanto, é necessário ressaltar que a qualidade geral das evidências avaliadas variou entre moderada e baixa.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O demandante conduziu uma análise de custo-minimização entre ixequizumabe e os MMCD biológicos disponíveis atualmente no SUS para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD biológico em primeira linha.

Para construção do racional do modelo, o demandante considerou os dados publicados por Mease e cols. 2023⁴⁰ e Nash e cols. 2023³⁹, partindo do pressuposto que as metanálises em rede com comparações indiretas de MMCD biológicos demonstraram não haver diferenças estatisticamente significativas entre ixequizumabe e os demais tratamentos já incorporados para artrite psoriásica ativa para os desfechos de interesse.

No Quadro 6, são apresentadas as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante.

Quadro 6. Características da avaliação econômica desenvolvida pelo demandante.

População-alvo	Pacientes adultos com artrite psoriásica ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD biológico em primeira linha
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Taltz® (ixequizumabe)
Comparadores	Adalimumabe, Certolizumabe pegol, Etanercepte, Golimumabe, Infliximabe, Secuquinumabe, Tofacitinibe
Horizonte temporal	Dois anos
Medidas de efetividade	Não se aplica ao modelo de custo-minimização
Taxa de desconto	Foi aplicada uma taxa de desconto de 5% a partir do segundo ano.
Estimativa de custos	Foram considerados os custos relacionados à aquisição de medicamentos (intervenção e comparadores) utilizados no tratamento de artrite psoriásica.
Moeda	Real (R\$)
Tipo de modelo	Análise de Custo-Minimização
Análise de sensibilidade	Análise de cenários

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 66.

Os comparadores utilizados na análise, e as respectivas posologias, são descritas a seguir:

1 – Adalimumabe, 40 mg administradas em dose única a cada 14 dias.

2 – Certolizumabe pegol, 400 mg (administrada como duas injeções de 200 mg) inicialmente (semana 0) e nas semanas 2 e 4, e dose de manutenção de 200 mg a cada duas semanas ou 400mg a cada quatro semanas.

3 – Etanercepte, 50 mg uma vez por semana.

4 – Golimumabe, 50 mg uma vez ao mês.

5 – Infliximabe, infusão intravenosa de 5 mg/kg na semana 0, seguida por doses adicionais de 5 mg/kg nas semanas 2 e 6 após a primeira infusão. Após isso, 5 mg/kg a cada 8 semanas.

6 – Secuquinumabe, 300 mg com dose inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de dose mensal de manutenção.

7 – Tofacitinibe, 5 mg duas vezes ao dia.

Para os custos de aquisição dos medicamentos utilizados na análise, o demandante considerou os menores custos negociados recentemente pelo Ministério da Saúde. O custo proposto para incorporação de ixequizumabe representa um desconto de 77,15% sobre o PMVG 18%, resultando em um custo por apresentação de R\$ 1.220,21. Além disso, foram contabilizados os custos de aplicação, levando em consideração o custo direto de uma hora de profissional enfermeiro, no valor de R\$ 40,79, a partir do racional utilizado no Relatório de Recomendação nº 626/2021. Os custos e o racional de cálculo utilizados no modelo estão apresentados na Tabela 18.

Tabela 18. Custos de tratamento considerados no modelo.

Tratamento	Aprese ntação	Preço unitário	Quanti dade ano 1	Aplicaç ões ano 1	Valor ano 1	Quanti dade ano 2	Aplica ções ano 2	Valor ano 2	Valor total
Ixequzumabe	80 mg	R\$ 1.220,21	15	14	R\$ 18.874,25	13	13	R\$ 15.573,39	R\$ 34.447,64
Adalimumabe	40 mg	R\$ 141,05	27	27	R\$ 4.909,68	26	26	R\$ 4.491,45	R\$ 9.401,13
Certolizumabe pegol	200 mg	R\$ 513,48	30	27	R\$ 16.505,73	26	26	R\$ 13.690,47	R\$ 30.196,20
Etanercepte	50 mg	R\$ 166,57	52	52	R\$ 10.782,72	52	52	R\$ 10.243,58	R\$ 21.026,30
Golimumabe	50 mg	R\$ 985,77	14	14	R\$ 14.371,84	13	13	R\$ 12.678,02	R\$ 27.049,86
Infliximabe	100 mg	R\$ 7,25	2800	8	R\$ 20.626,32	2450	7	R\$ 17.145,63	R\$ 37.771,95
Secuquinumabe	150 mg	R\$ 566,63	34	17	R\$ 19.958,85	26	13	R\$ 14.499,52	R\$ 34.458,37
Tofacitinibe	5 mg	R\$ 14,34	700	-	R\$ 10.038,00	700	-	R\$ 9.536,10	R\$ 19.574,10

Fonte: dossiê do demandante, pág. 70.

Na análise de cenários, foram variados os parâmetros de custo por enfermeira/hora em +/- 20% e a taxa de desconto de 0% a 10%. Os custos de aquisição dos medicamentos não foram variados por serem definidos por contratos.

7.1.1 Resultados

O resultado da análise de custo-minimização conduzida pelo demandante entre ixequzumabe e os MMCD biológicos disponíveis atualmente no SUS para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD biológico em primeira linha, está apresentado na Tabela 19. Ixequzumabe está relacionado a uma economia de recursos frente a infliximabe e secuquinumabe, e apresenta incremento de custos em relação aos outros comparadores.

Tabela 19. Resultados da análise de custo-minimização conduzida pelo demandante.

Medicamento	Valor total	Incremental
Ixequzumabe	R\$ 34.447,64	-
Adalimumabe	R\$ 9.401,13	R\$ 25.046,51
Certolizumabe pegol	R\$ 30.196,20	R\$ 4.251,44
Etanercepte	R\$ 21.026,30	R\$ 13.421,33
Golimumabe	R\$ 27.049,86	R\$ 7.397,78
Infliximabe	R\$ 37.771,95	-R\$ 3.324,31
Secuquinumabe	R\$ 34.458,37	-R\$ 10,73
Tofacitinibe	R\$ 19.574,10	R\$ 14.873,54

Fonte: dossiê do demandante, pág. 71.

O resultado da análise de cenários é apresentado na Tabela 20, e demonstra que, independentemente do cenário, ixequizumabe estaria relacionado a uma economia de recursos apenas na comparação com infliximabe.

Tabela 20. Resultado da análise de cenários – valores incrementais.

Medicamento	Custo enfermeira/hora – 20%	Custo enfermeira/hora + 20%	Taxa de desconto 0%	Taxa de desconto 10%
Ixequizumabe	-	-	-	-
Adalimumabe	R\$ 25.468,28	R\$ 24.624,74	R\$ 25.629,77	R\$ 26.102,55
Certolizumabe pegol	R\$ 4.673,21	R\$ 3.829,67	R\$ 4.350,54	R\$ 5.791,64
Etanercepte	R\$ 14.248,56	R\$ 12.594,11	R\$ 13.701,85	R\$ 14.780,12
Golimumabe	R\$ 7.612,75	R\$ 7.182,82	R\$ 7.550,17	R\$ 8.884,70
Infliximabe	-R\$ 3.204,80	-R\$ 3.443,83	-R\$ 3.407,06	-R\$ 1.602,26
Secuquinumabe	R\$ 228,71	-R\$ 250,17	R\$ 45,79	R\$ 1.572,05
Tofacitinibe	R\$ 14.873,54	R\$ 14.873,54	R\$ 15.191,29	R\$ 16.195,09

Fonte: dossiê do demandante, pág. 72.

7.1.2 Análise crítica da avaliação econômica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde⁴⁵, estudos de custo-minimização são indicados quando há forte evidência de que alternativas concorrentes apresentam eficácia/efetividade equivalentes. O demandante desenvolveu um modelo de custo-minimização a partir da premissa de que ixequizumabe foi associado a desempenho semelhante em termos de eficácia e segurança em relação aos demais MMCD biológicos disponibilizados no SUS. No entanto, as meta-análises em rede avaliadas demonstraram eficácia superior de ixequizumabe para a resolução de dactilite (frente à tofacitinibe), no alcance de PASI75, PASI90 e PASI100 (frente à golimumabe, etanercepte, adalimumabe, certolizumabe pegol e tofacitinibe) além de frente ao secuquinumabe para PASI90. Ixequizumabe demonstrou ainda inferioridade no alcance de ACR20 (frente à infliximabe, golimumabe, etanercepte e adalimumabe). Ainda que para alguns desfechos tenha sido observada similaridade de efeito, a fragilidade dessas evidências, oriundas de comparações indiretas, representam uma limitação importante para o emprego do modelo de custo-minimização.

Os comparadores escolhidos estão de acordo com a prática clínica no SUS e são recomendados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Artrite Psoriásica.⁹ No entanto, para o medicamento secuquinumabe, o demandante considerou doses de 300mg para todos os pacientes, a partir do início do tratamento, enquanto o PCDT recomenda esse esquema terapêutico apenas para pacientes com artrite psoriásica e psoríase em placas moderada a grave concomitantes, ou que são maus respondedores a anti-TNFα. Os demais pacientes devem iniciar com a dose de 150mg, e com base na resposta terapêutica, a dose pode ser aumentada para 300 mg.⁹ Em nossa análise, consideramos a dose de 150 mg para todos os pacientes, assumindo uma abordagem conservadora e que representa a realidade da maioria dos pacientes.

Quanto aos custos dos tratamentos estimados pelo demandante, julgamos importante destacar:

- Os dados apresentados indicam que foram consideradas 52 semanas/ano para estimar o número de doses/ano. No entanto, para alguns medicamentos, a quantidade de unidades e de aplicações necessárias não correspondem a esse racional.
- O demandante considera, para os medicamentos injetáveis, o custo direto de uma hora de profissional enfermeiro no valor de R\$ 40,79, o qual foi extraído do Relatório de Recomendação nº 626/2021. O demandante não explicita o racional empregado para estimar esse custo, e não cita a fonte dessa informação. Além disso, considera uma hora de atuação do enfermeiro na administração de todos os comparadores, o que não se aplica para o Infiximabe, que deve ser administrado em no mínimo de 2 horas.⁴⁶ Em nossa reanálise, consideramos o custo de R\$ 0,63 por administração, independentemente do tempo de administração e da quantidade de medicamentos administrada, conforme procedimento SIGTAP de código 03.01.10.001-2 – Administração de Medicamentos na Atenção Especializada.
- Os preços unitários dos comparadores foram obtidos no BPS, base SIASG, e para alguns comparadores, o demandante referenciou códigos de apresentações que não correspondem às de interesse. Para adalimumabe, os códigos 0466095 e 0466096 correspondem às apresentações de 80 mg e de 20mg, respectivamente. Para golimumabe, o código 480859 é referente à apresentação de 100mg. Para infliximabe, o código 604710 corresponde à apresentação 120 mg/mL em seringa preenchida para uso subcutâneo. Para tofacitinibe, os códigos 0604705 e 0604681 correspondem à comprimidos de 11mg com liberação prolongada e 10mg, respectivamente.
- O custo do tratamento com os comparadores foi estimado a partir do preço mínimo obtido no BPS-SIASG, e não da média ponderada. Tal abordagem não é adequada, pois subestima os custos do tratamento com os comparadores.
- Para o medicamento infliximabe, foi considerado o reaproveitamento do frasco, o que não deve ocorrer de acordo com as orientações descritas em bula.⁴⁶ Nesse sentido, o custo do tratamento anual com infliximabe foi obtido pela multiplicação do custo unitário de um frasco de 100 mg e da quantidade de miligramas necessárias/ano. Tal abordagem resulta em erro, pois o correto seria estimar o número de frascos necessários por ano, considerando a impossibilidade de reaproveitamento, e então multiplicar pelo custo unitário do frasco.
- Para o medicamento infliximabe, o demandante considerou peso corporal de 70kg. Em nossa reanálise consideramos o mesmo peso, porém com impossibilidade de reaproveitamento de frasco, de acordo com as orientações descritas em bula.⁴⁶
- O custo estimado para o tratamento com secuquinumabe, baseado em doses de 300mg para todos os pacientes, está superestimado em relação ao custo considerando a dose indicada de 150mg, conforme PCDT vigente.

Em face das inconsistências apontadas, o NATS refez a análise econômica proposta pelo demandante. Apresenta-se, na Tabela 21, a quantidade necessária de unidades dos medicamentos e de aplicações, considerando 52 semanas/ano. Os preços unitários dos comparadores foram obtidos empregando duas abordagens. Adalimumabe, etanercepte,

golimumabe e infliximabe estão sendo produzidos nacionalmente por instituições públicas, contemplados por Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) entre o Ministério da Saúde e os fabricantes desses produtos. Para esses medicamentos, foi obtida uma média ponderada entre os valores praticados na última aquisição por PDP e pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG), considerando a porcentagem de atendimento da demanda de cada modalidade de aquisição. Com exceção para o medicamento golimumabe, que tem 100% da sua demanda atendida por PDP, e, portanto, apenas esse valor foi considerado. Para os demais medicamentos, foi empregado o valor de aquisição mais recente praticado nas aquisições do DLOG.

Tabela 21. Parâmetros considerados na análise conduzida pelo NATS.

Tratamento	Apresentação	Preço unitário	Quantidade ano 1 ^a	Aplicações ano 1 ^a	Quantidade ano 2 ^a	Aplicações ano 2 ^a	Código	Fonte do preço unitário
Ixequizumabe	80 mg, seringa preenchida	R\$ 1.220,21	15	14	13	13		Dossiê do demandante
Adalimumabe	40 mg, seringa preenchida	R\$ 337,34 ^b	26	26	26	26	290058	PDP e DLOG
Certolizumabe pegol	200 mg, seringa preenchida	R\$ 539,15 ^c	30	27	26	26	414435	DLOG
Etanercepte	50 mg, seringa preenchida	R\$ 314,23 ^d	52	52	52	52	448702	PDP e DLOG
Golimumabe	50 mg, seringa preenchida	R\$ 1077,34 ^e	13	13	13	13	414431, 414430	PDP
Infliximabe	100 mg, frasco	R\$ 744,44 ^f	32	8	28	7	333447	PDP e DLOG
Secuquinumabe	150 mg, seringa preenchida	R\$ 566,63 ^c	17	17	13	13	437083	DLOG
Tofacitinibe	5 mg, comprimido	R\$ 14,34 ^c	728	-	728	-	434872	DLOG

^aEstimados considerando 52 semanas/ano. ^bMédia ponderada dos valores de aquisição de PDP (30% Butantan e 40% Fiocruz/Bio-Manguinhos) e DLOG (30%). ^cValor mais recente de aquisição pelo DLOG. ^dMédia ponderada dos valores de aquisição de PDP (60% Fiocruz/Bio-Manguinhos) e do DLOG (40%), valor unitário do DLOG multiplicado por 2 para corresponder à dose de 50mg (CATMAT 469229, apresentação de 25mg). ^eValor de aquisição por PDP, que corresponde a 100% da demanda. ^fMédia ponderada dos valores de aquisição de PDP (50% Fiocruz/Bio-Manguinhos) e do DLOG (50%).

A análise de custo-minimização realizada pelo NATS, para o cenário base, resultou nos custos de tratamento e os respectivos valores incrementais apresentados na Tabela 22. Foram considerados taxa de desconto de 5% a partir do segundo ano, tal qual o dossiê do demandante.

Tabela 22. Resultados da análise de custo-minimização conduzida pelo NATS.

Medicamento	Valor total	Valor incremental
Ixequizumabe	R\$ 33.389,42	-
Adalimumabe	R\$ 17.135,09	R\$ 16.254,33
Certolizumabe pegol	R\$ 29.524,08	R\$ 3.865,35
Etanercepte	R\$ 31.927,23	R\$ 1.462,19
Golimumabe	R\$ 27.326,55	R\$ 6.062,87
Infliximabe	R\$ 43.633,42	-R\$ 10.243,99
Secuquinumabe	R\$ 16.649,08	R\$ 16.740,34
Tofacitinibe	R\$ 20.357,06	R\$ 13.032,36

Os resultados obtidos pelo NATS demonstram que ixequizumabe representa economia de recursos apenas frente ao medicamento infliximabe. Em relação aos demais comparadores, o tratamento com ixequizumabe resulta em aumento de gastos.

Na análise de cenários conduzida pelo demandante, o cálculo do custo incremental adotou abordagens diferentes a cada cenário no que diz respeito ao valor considerado para o custo do tratamento com ixequizumabe. Nos cenários de variação do custo por enfermeiro/hora, foi considerado o custo do tratamento com ixequizumabe do cenário base. No cenário com taxa de desconto 0%, foi considerado o custo do ixequizumabe referente ao próprio cenário. E no cenário com 10% de taxa de desconto, foi considerado o custo do ixequizumabe referente ao cenário de 0%.

O NATS conduziu uma nova análise de cenários, considerando apenas variações na taxa de desconto (0% e 10%), sendo que, para o cálculo dos custos incrementais, adotou-se o custo do tratamento com ixequizumabe no cenário de interesse. Não avaliamos o cenário com variação no custo por enfermeira/hora, uma vez que não adotamos esse parâmetro de custo na nossa reanálise. O resultado da análise de cenários conduzida pelo NATS é apresentado na Tabela 23, e evidencia que ixequizumabe está relacionado a uma economia de recursos apenas na comparação com infliximabe, independente do cenário.

Tabela 23. Resultado dos valores incrementais da análise de cenários conduzida pelo NATS.

Medicamento	Custo incremental –taxa de desconto 0%	Custo incremental –taxa de desconto 10%
Ixequizumabe	-	-
Adalimumabe	R\$ 16.608,52	R\$ 15.900,14
Certolizumabe pegol	R\$ 3.957,18	R\$ 3.773,51
Etanercepte	R\$ 1.437,10	R\$ 1.487,29
Golimumabe	R\$ 6.155,74	R\$ 5.970,01
Infliximabe	-R\$ 10.492,88	-R\$ 9.995,11
Secuquinumabe	R\$ 17.165,17	R\$ 16.315,51
Tofacitinibe	R\$ 13.303,93	R\$ 12.760,79

7.2 Análise de impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário estimou, no horizonte de 5 anos, os gastos acarretados ao SUS com a incorporação de ixequizumabe no tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa, com resposta insuficiente ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD biológico em primeira linha no SUS, considerando como comparadores os medicamentos Adalimumabe, Certolizumabe pegol, Etanercepte, Golimumabe, Infliximabe, Secuquinumabe e Tofacitinibe.

7.2.1 População elegível

A população elegível ao uso de ixequizumabe foi estimada por demanda aferida. Foi realizada uma análise no DATASUS para contabilizar o número de pacientes únicos recebendo dispensações de adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, secuquinumabe e tofacitinibe, de 2019 a 2023.

Para isso, foram utilizados os seguintes códigos de APAC: 06.04.38.001-1; 06.04.38.006-2; 06.04.38.009-7; 06.04.38.012-7; 06.04.38.013-5; 06.04.38.002-0; 06.04.38.003-8; 06.04.38.010-0; 06.04.38.008-9; 06.04.38.004-6; 06.04.38.005-4; 06.04.38.011-9; 06.04.69.002-9; 06.04.38.007-0; 06.04.32.015-9. Foi aplicado um filtro de idade (≥ 18 anos) e por CID (M07.0; M07.2 e M07.3), e o número de pacientes únicos obtidos nessa análise está descrito na Tabela 24.

Tabela 24. Número de paciente únicos por tratamento.

Tratamento	2019	2020	2021	2022	2023
Adalimumabe	10.232	9.974	9.926	10.510	3.150
Certolizumabe pegol	0	0	296	548	470
Etanercepte	4.439	5.461	4.334	3.297	2.132
Golimumabe	747	1.099	1.831	2.380	2.109
Infliximabe	1.725	1.784	1.837	2.810	1.435
Secuquinumabe	1.455	3.110	4.410	5.308	4.682
Tofacitinibe	0	0	79	313	275

Fonte: dossiê do demandante, pág. 75.

Com base nos valores obtidos, os pacientes únicos por tratamento para os próximos anos foram estimados utilizando uma tendência linear (cenário base) e crescimento populacional (cenário alternativo), conforme Tabela 25.

Tabela 25. População projetada nos cenários base e alternativo.

População projetada/cenário	2025	2026	2027	2028	2029
Base	18.733	18.357	17.995	17.651	17.314
Alternativo	14.527	14.655	14.778	14.895	15.009

Fonte: dossiê do demandante, pág. 76.

7.2.2 Comparadores

Os comparadores utilizados na análise são:

1 – Adalimumabe, 40mg administradas em dose única a cada 14 dias.

2 – Certolizumabe pegol, 400mg (administrada como duas injeções de 200mg) inicialmente (semana 0) e nas semanas 2 e 4. Após dose de indução a dose de manutenção recomenda é de 200mg a cada duas semanas ou 400mg a cada quatro semanas.

3 – Etanercepte, 50mg uma vez por semana.

4 – Golimumabe, 50mg uma vez ao mês.

5 – Infliximabe, infusão intravenosa de 5mg/kg na semana 0, seguida por doses adicionais de 5mg/kg nas semanas 2 e 6 após a primeira infusão. Após isso, 5mg/kg a cada 8 semanas.

6 – Secuquinumabe, 300mg com dose inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de dose mensal de manutenção.

7 – Tofacitinibe, 5mg duas vezes ao dia.

7.2.3 Custos e Market-share

Os dados de custo utilizados na análise de impacto orçamentário foram os mesmos empregados na análise de custo-minimização, e a taxa de desconto não foi considerada. O *market-share* do cenário atual foi calculado com base no número de pacientes únicos com cada medicamento no ano de 2023, baseado nos dados de demanda aferida levantados. Para o cenário projetado, foi considerado que ixequizumabe iniciaria o primeiro ano com 2% de participação, aumentando para 4%, 6%, 8% e 10%. Na Tabela 26, é apresentado o *market-share* do cenário atual e, na Tabela 27, é apresentado o *market-share* do cenário projetado.

Tabela 26. Market-share cenário atual.

Tratamento	2025	2026	2027	2028	2029
Ixequizumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Adalimumabe	22,1%	22,1%	22,1%	22,1%	22,1%
Certolizumabe pegol	3,3%	3,3%	3,3%	3,3%	3,3%
Etanercepte	15,0%	15,0%	15,0%	15,0%	15,0%
Golimumabe	14,8%	14,8%	14,8%	14,8%	14,8%
Infliximabe	10,1%	10,1%	10,1%	10,1%	10,1%
Secuquinumabe	32,8%	32,8%	32,8%	32,8%	32,8%
Tofacitinibe	1,9%	1,9%	1,9%	1,9%	1,9%

Fonte: dossiê do demandante, pág. 77.

Tabela 27. Market-share cenário projetado.

Tratamento	2025	2026	2027	2028	2029
Ixequizumabe	2%	4%	6%	8%	10%
Adalimumabe	21,7%	21,2%	20,8%	20,3%	19,9%
Certolizumabe pegol	3,2%	3,2%	3,1%	3,0%	3,0%
Etanercepte	14,7%	14,4%	14,1%	13,8%	13,5%
Golimumabe	14,5%	14,2%	13,9%	13,6%	13,3%
Infliximabe	9,9%	9,7%	9,5%	9,3%	9,1%
Secuquinumabe	32,2%	31,5%	30,9%	30,2%	29,6%
Tofacitinibe	1,9%	1,9%	1,8%	1,8%	1,7%

Fonte: dossiê do demandante, pág. 77.

7.2.4 Resultados

A estimativa de impacto orçamentário do cenário base é de R\$ 1,75 milhões no primeiro ano após incorporação, chegando em um acumulado total em 5 anos de aproximadamente R\$ 26 milhões (Tabela 28).

Tabela 28. Resultado impacto orçamentário no cenário base - tendência linear (em R\$).

Tratamento	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Cenário atual	265.928.158	222.714.085	218.313.153	214.146.503	210.058.830	1.131.160.729
Cenário projetado	267.681.116	226.735.193	223.770.561	220.988.152	218.228.657	1.157.403.680
Incremental	1.752.958	4.021.108	5.457.409	6.841.649	8.169.827	26.242.951

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 78.

O resultado do impacto orçamentário no cenário alternativo, que considera a projeção populacional, é de R\$ 1,36 milhões no primeiro ano após incorporação, chegando em um acumulado total em 5 anos de aproximadamente R\$ 21 milhões. Os resultados detalhados estão apresentados na Tabela 29.

Tabela 29. Resultado impacto orçamentário no cenário alternativo - projeção populacional (em R\$).

Tratamento	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Cenário atual	206.216.817	178.055.363	179.542.100	180.944.838	182.329.709	927.088.827
Cenário projetado	207.576.167	181.023.024	183.811.328	186.537.694	189.256.271	948.204.484
Total	1.359.350	2.967.661	4.269.228	5.592.856	6.926.562	21.115.657

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 78.

7.2.5 Análise crítica do impacto orçamentário

O NATS considera adequada a abordagem por demanda aferida empregada para estimar a população elegível. Apesar de o demandante conduzir análise no DATASUS empregando alguns códigos de APAC inapropriados (vinculados a pacientes com idade inferior a 18 anos e CIDs não relacionados à artrite psoriásica), consideramos que a aplicação do filtro de idade (≥ 18 anos) e por CID (M07.0; M07.2 e M07.3) corrigiu essas inconsistências e resultou na obtenção do número correto de pacientes.

O *market-share* do cenário atual, calculado a partir dos dados de demanda aferida levantados, estão adequados à análise. Para o cenário projetado, o NATS considera apropriado o *market-share* proposto pelo demandante para introdução do medicamento ixequizumabe.

Quanto ao custo do tratamento com ixequizumabe e comparadores empregados na AIO, apontamos as mesmas inconsistências descritas na análise crítica da avaliação econômica, a saber:

- O custo foi estimado considerando quantidade de unidades e de aplicações que não são condizentes ao emprego de 52 semanas/ano para estimar o número de doses/ano.
- O demandante considera, para os medicamentos injetáveis, o custo direto de uma hora de profissional enfermeiro no valor de R\$ 40,79, extraído do Relatório de Recomendação nº 626/2021, e não explicita o racional empregado para estimar esse custo, e não cita a fonte dessa informação. Além disso, considera esse mesmo valor para o Infiximabe, que deve ser administrado em no mínimo de 2 horas.⁴⁶ Em nossa reanálise, consideramos o custo de R\$ 0,63 por administração, independentemente do tempo de administração e da quantidade de medicamentos administrada, conforme procedimento SIGTAP de código 03.01.10.001-2 – Administração de Medicamentos na Atenção Especializada.
- Para os medicamentos adalimumabe, golimumabe, infliximabe e tofacitinibe, o demandante referenciou que a obtenção dos preços unitários no BPS base SIASG empregou códigos de apresentações que não correspondem às de interesse.

- O custo do tratamento com os comparadores foi estimado a partir do preço mínimo obtido no BPS-SIASG, e não da média ponderada. Tal abordagem não é adequada, pois subestima os custos do tratamento com os comparadores.
- Para o medicamento infliximabe, foi considerado o reaproveitamento do frasco, o que não deve ocorrer de acordo com as orientações descritas em bula.⁴⁶ Nesse sentido, o custo do tratamento anual com infliximabe foi obtido pela multiplicação do custo unitário de um frasco de 100mg e da quantidade de miligramas necessárias/ano. Tal abordagem resulta em erro, pois o correto seria estimar o número de frascos necessários por ano, considerando a impossibilidade de reaproveitamento, e então multiplicar pelo custo unitário do frasco.
- Para o medicamento infliximabe, o demandante considerou peso corporal de 70kg. Em nossa reanálise consideramos o mesmo peso, porém com impossibilidade de reaproveitamento de frasco, de acordo com as orientações descritas em bula.⁴⁶
- O custo estimado para o tratamento com secuquinumabe, baseado em doses de 300mg para todos os pacientes, está superestimado em relação ao custo do tratamento com a dose de 150mg, indicada no PCDT vigente, e adotada em nossa reanálise.

Destacamos ainda que o demandante descreve, ao longo do texto, resultados de impacto orçamentário no primeiro ano (R\$ 2,84 e R\$ 2,20 milhões) e no acumulado total em 5 anos (R\$ 40,42 e R\$ 32,99 milhões), respectivamente para os cenários base e alternativo, que não correspondem aos valores apresentados nas tabelas e na planilha em Excel submetida. Os valores corretos estão descritos no tópico 7.2.4 Resultados e nas Tabelas 28 e 29 do presente relatório.

Em face das inconsistências apontadas, o NATS refez a análise de impacto orçamentário proposta pelo demandante. Para tal, empregamos os mesmos parâmetros da reanálise conduzida para a avaliação econômica, apresentados na Tabela 21 (página 44).

O resultado do impacto orçamentário no cenário base (tendência linear de crescimento populacional) é apresentado na Tabela 30. A estimativa de impacto orçamentário é de cerca de R\$ 2 milhões no primeiro ano após incorporação, com um acumulado total em 5 anos de aproximadamente R\$ 26,3 milhões.

Tabela 30. Resultado do impacto orçamentário conduzido pelo NATS para o cenário base - tendência linear (em R\$).

Tratamento	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Cenário atual	239.163.208	213.871.421	209.645.225	205.644.008	201.718.632	1.070.042.495
Cenário projetado	241.240.814	217.848.432	215.045.159	212.415.279	209.805.710	1.096.355.395
Incremental	2.077.606	3.977.011	5.399.935	6.771.271	8.087.078	26.312.900

O resultado do impacto orçamentário no cenário alternativo (projeção populacional de crescimento da população) é apresentado na Tabela 31, e corresponde a R\$ 1,6 milhão no primeiro ano, e aproximadamente R\$ 27,7 milhões acumulados em 5 anos.

Tabela 31. Resultado do impacto orçamentário conduzido pelo NATS para o cenário alternativo - projeção populacional (em R\$).

Tratamento	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Cenário atual	185.461.652	169.244.350	170.732.698	172.169.221	173.529.270	871.137.192
Cenário projetado	187.072.754	173.928.415	176.644.995	179.302.638	181.953.377	898.902.178
Incremental	1.611.101	4.684.064	5.912.297	7.133.417	8.424.107	27.764.987

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica que falharam ou mostraram-se intolerantes ao biológico de primeira linha. A busca foi realizada em 06 de junho de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 M07, fases de estudo 3, situação do estudo autorizado e finalizado (1)
- (2) ClinicalTrials: *Psoriatic Arthritis | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Terminated, Enrolling by invitation studies | Adult (18 - 64) | Phase: 3, 4 | Interventional studies | Study completion from 01/01/2019 to 06/10/2024* (2)
- (3) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Psoriatic arthritis) Status (Launched or Registered or Phase 3 Clinical or Clinical or Pre-registration) Link to highest status)* (4)

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos 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 Artrite Psoriásica (Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 9 - 21/05/2021). 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, detectaram-se 11 tecnologias para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica que falharam ou mostraram-se intolerantes ao biológico de primeira linha (Quadro 7).

Quadro 7. Tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica que falharam ou mostraram-se intolerantes ao biológico de primeira linha.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a população em análise	Avaliação por agência de ATS
Guselcumabe (Tremfya®)	Inibidor da IL-23A	Oral/ subcutânea/ intravenosa	Fase 3	FDA: 2020 EMA: 2017 ANVISA: 2020	NICE e CADTH: recomendação favorável
Upadacitinibe (Rinvoq®)	Inibidor de JAK1-3	Oral	Fase 4	FDA: 2021 EMA: 2019 ANVISA: 2020	NICE e CADTH: recomendação favorável
Risanquizumabe (Skyrizi®)	inibidor da IL-23	Intravenosa/ subcutânea	Fase 3	FDA: 2022 EMA: 2019 ANVISA: 2023	NICE: recomenda CADTH: sem recomendação para esta indicação
Apremilaste (Otezla®)	Inibidor PDE4	Oral	Fase 3/4	ANVISA: sem registro para a indicação FDA: 2014 EMA: 2015	NICE e CADTH: recomendação favorável
Bimequizumabe (Bimzelx®)	Inibidor de IL-17A e 17F; antagonista de IL-17	Subcutânea	Fase 3	ANVISA e FDA: sem registro para essa indicação EMA: 2021	NICE e CADTH: recomendação favorável
Abatacepte (Orencia®)	Inibidor da glicoproteína CD28 da superfície das células T	Intravenosa/ subcutânea	Fase 3	Anvisa: sem registro para a indicação FDA: 2017 EMA: 2007	NICE e CADTH: sem recomendação
Corticotropin (ACTHar®)	Agonista do receptor de melanocortina; ligante do hormônio adrenocorticotrófico	Intramuscular/ subcutânea	Fase 4	Anvisa; FDA; EMA: sem registro para a indicação	NICE e CADTH: sem recomendação
Netaquimabe	Inibidor do IL-17	subcutânea	Fase 3	ANVISA; FDA e EMA: sem registro para essa indicação	NICE e CADTH: sem recomendação
Tildraquizumabe	Antagonista de IL-23	Intravenoso/ subcutânea	Fase 3	ANVISA, EMA e FDA: sem registro para essa indicação	NICE e CADTH: sem recomendação
Deucravacitinibe (Sotyktu®)	Inibidor de TIK2	oral	Fase 3	ANVISA, EMA, FDA: sem registro para essa indicação	NICE e CADTH: sem recomendação
Izokibep	Inibidor do IL-17 ^a	Intravenosa/ subcutânea	Fase 3	ANVISA, EMA, FDA: sem registro para essa indicação	NICE e CADTH: sem recomendação

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; CD28: Cluster of Differentiation 28; PDE4: fosfodiesterase-4; IL-23: interleucina 23; IL-17: interleucina 17; JAK1-3: enzimas janus kinase; TIK2: tirosina kinase 2.

Abatacepte, de uso subcutâneo, é indicado para a redução dos sinais e sintomas, indução de resposta clínica principal, inibição da progressão do dano estrutural e melhora da função física em pacientes adultos com artrite

psoriásica^{47,48}. Trata-se de um mecanismo que modula de maneira seletiva um sinal coestimulador (ligação das moléculas de CD80 e CD86) sobre a superfície das células apresentadoras de antígenos ao receptor CD28 sobre os linfócitos T. O medicamento injetável, de fase 3, não possui registro na Anvisa, mas tem na FDA e EMA. Não há avaliação do NICE ou CADHT para a indicação deste relatório.

Apremilaste, de uso oral, é indicado no tratamento da artrite psoriática ativa (PsA) em doentes adultos que não tiveram resposta adequada ou foram intolerantes a terapêutica anterior com um DMARD^{47,48}. Trata-se de uma pequena molécula oral inibidora da fosfodiesterase 4 (PDE4), em que atua intracelularmente de modo a modular uma rede de mediadores pro-inflamatórios e anti-inflamatórios. O medicamento não possui registro na Anvisa. No FDA e EMA são registrados. O NICE e a CADTH emitiram recomendação favorável ao uso do medicamento, porém há algumas ressalvas^{49,50}.

Guselcumabe, de uso oral, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriática ativa. Tremfya pode ser usado sozinho ou em combinação com um medicamento anti-reumático modificador da doença convencional (cDMARD) (por exemplo, metotrexato)⁵¹. Trata-se de é um anticorpo monoclonal (mAb) humano de IgG1λ que se liga de forma seletiva à proteína interleucina 23 (IL-23) com alta especificidade e afinidade. Há recomendação das agências regulatórias FDA e EMA e ANVISA. NICE e CADTH para o tratamento da doença, porém sob atenção a critérios clínicos.

Upadacitinibe, de uso oral, é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com 2 anos de idade ou mais com artrite psoriática ativa que tiveram resposta inadequada ou intolerância a um ou mais bloqueadores de TNF podendo ser usado como monoterapia ou em combinação com DMARDs não biológicos, porém não é recomendado para uso em combinação com outros inibidores de JAK, DMARDs biológicos ou com imunossupressores potentes, como azatioprina e ciclosporina^{47,51,52}. O NICE e CADTH emitiram parecer favorável para o uso do medicamento para esta indicação, porém com algumas ressalvas.^{49,50}

Risanquizumabe, de uso subcutâneo, é indicado para doença de Crohn, artrite psoriásica e psoríase. Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 que se liga seletivamente com alta afinidade à subunidade p19 da citocina humana interleucina 23 (IL-23) e inibe sua interação com o complexo do receptor da IL-23artrite^{47,51,52}. Não há recomendação da CADTH para esta doença⁴⁹. Para o NICE tem tratamento recomendado sob atenção a critérios clínico, porém não foi comparado diretamente com outros DMARDs biológicos para artrite psoriática. Mas os resultados de uma comparação indireta sugerem que é tão eficaz quanto o guselcumabe⁵⁰.

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO

Foi conduzida busca nas agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), utilizando como termo para a busca “Ixekizumab”. Os resultados obtidos para cada agência são apresentados a seguir.

A agência *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), do Canadá³³, apresentou recomendação de incorporação de ixequizumabe para o tratamento de adultos com artrite psoriásica ativa que responderam inadequadamente ou são intolerantes a um ou mais MMCD, com a condição de que ele apresente economia de custos em relação a outros medicamentos biológicos reembolsados para o tratamento dessa condição de saúde.

A agência *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), da Inglaterra e País de Gales⁵³ recomendou ixequizumabe, isoladamente ou com metotrexato, para o tratamento da artrite psoriática ativa em adultos, desde que o fornecedor cumpra o acordo comercial, e sob as seguintes condições:

- artrite periférica com 3 ou mais articulações sensíveis e 3 ou mais articulações inchadas, e que não tenha respondido a pelo menos 2 MMCD administrados individualmente ou em combinação, ou;
- o paciente tenha usado um inibidor do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa e não apresentou resposta dentro das primeiras 12 semanas ou deixou de responder após esse período, ou;
- os inibidores do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa estejam contraindicados.

A resposta ao ixequizumabe deve ser avaliada após 16 semanas, e o tratamento só deve continuar se houver uma clara evidência de resposta, conforme definido pelo NICE em seu relatório de avaliação.

A agência escocesa *Scottish Medicines Consortium*⁵⁴ recomendou o uso restrito de ixequizumabe, isoladamente ou em combinação com metotrexato, para o tratamento da artrite psoriática ativa em adultos que responderam inadequadamente ou que são intolerantes a uma ou mais terapias com MMCD. A restrição está relacionada a pacientes cuja doença não tenha respondido adequadamente a pelo menos dois MMCD convencionais, administrados isoladamente ou em associação, e que tenham tido uma resposta inadequada a um inibidor do TNF. Além disso, depende das condições de acesso dos pacientes e do preço ofertado.

A agência Australiana *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC)⁵⁵ recomendou o uso de ixequizumabe para pacientes adultos com artrite psoriásica ativa severa em início de tratamento, em retomada de tratamento após suspensão por 5 anos ou mais, e em casos de necessidade de troca por outro biológico.

A agência francesa *Haute Autorité de Santé* (HAS)⁵⁶ recomendou o uso de ixequizumabe nos pacientes com artrite psoriática ativa que falharam a pelo menos um agente anti-TNF.

Não foram encontrados registros nas agências *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services* (SBU) da Suécia; e *Pharmaceutical Management Agency* (Pharmac), da Nova Zelândia.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ixequizumabe demonstrou eficácia equivalente, e até inferior, frente aos comparadores para os desfechos ACR20, ACR50 e ACR70, indicando que a tecnologia em avaliação pode não superar consistentemente todas as opções avaliadas. Por outro lado, destaca-se significativamente nos desfechos dermatológicos (PASI75, PASI90 e PASI100), demonstrando uma maior probabilidade de alcançar redução substancial de lesões cutâneas, resultados importantes para pacientes com psoríase associada. Na avaliação da redução de dactilite, ixequizumabe se mostrou significativamente superior ao tofacitinibe. Em termos de qualidade de vida, o uso de ixequizumabe demonstrou superioridade em reduzir a incapacidade frente a secuquinumabe 150 mg. No que se refere à segurança, o ixequizumabe não aumentou significativamente o risco de eventos adversos gerais ou graves em comparação com outros biológicos, o que sugere um perfil de segurança adequado.

Em relação à avaliação econômica, o demandante desenvolveu uma análise de custo-minimização, na qual o uso de ixequizumabe demonstrou economia de recursos frente a infliximabe e secuquinumabe, com incremento de custos em relação à adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e tofacitinibe. Diferentemente do apresentado pelo demandante, os resultados obtidos pelo NATS demonstram que ixequizumabe representa economia de recursos apenas frente ao infliximabe. Em relação aos demais comparadores, o tratamento com ixequizumabe resulta em aumento de gastos.

A aplicação do modelo de custo-minimização não foi considerada adequada, uma vez que as meta-análises em rede avaliadas demonstraram superioridade de ixequizumabe para a resolução de dactilite (frente à tofacitinibe), no alcance de PASI75, PASI90 e PASI100 (frente à golimumabe, etanercepte, adalimumabe, certolizumabe pegol e tofacitinibe) além de frente ao secuquinumabe para PASI90, e inferioridade no alcance de ACR20 (frente à infliximabe, golimumabe, etanercepte e adalimumabe). Ainda que para alguns desfechos tenha sido observada similaridade de efeito, a fragilidade dessas evidências, oriundas de comparações indiretas, representam uma limitação importante para o emprego do modelo de custo-minimização.

O impacto orçamentário apresentado pelo demandante no período de 5 anos (2025-2029) variou entre aproximadamente R\$ 26 milhões e R\$ 21 milhões, a depender da técnica empregada para estimar o crescimento populacional, e considerando um *market-share* de 2% ao ano para ixequizumabe. Em análise conduzida pelo NATS, o impacto orçamentário da incorporação de ixequizumabe seria de aproximadamente R\$ 26,3 milhões a R\$ 27,7 milhões acumulado em cinco anos.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 37/2024 esteve aberta durante o período de 03/06/2024 a 12/06/2024 e recebeu 17 inscrições. Entretanto, os inscritos não atendiam às especificidades. A Secretaria-Executiva da Conitec também realizou

uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, contudo, não identificou um participante para este tema. Assim, não houve a participação.

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 de ixequizumabe para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença biológico em primeira linha no SUS. Para essa recomendação, o Comitê considerou que ixequizumabe demonstrou eficácia semelhante, mas custo de tratamento superior, quando comparado às alternativas disponíveis no SUS.

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

13.2.1 DESCRIÇÃO DE PARTICIPANTES

A maior parte das contribuições nesta consulta pública são de mulheres cisgênero (68,8%; n=410), pessoas identificadas como brancas (75,3%; n=451) e da região Sudeste (64,6%; n=387). No que se refere aos segmentos de participantes, os profissionais de saúde (40,7%; n=244) constituíram a maioria, seguidos por interessados no tema (29,5%; n=177) e familiares, amigos ou cuidadores de paciente (13,7%; n=82).

Quanto à experiência com o ixequizumabe no tratamento de artrite psoriásica ativa com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença biológico em primeira linha, 277 pessoas (46,2 %) responderam terem tido experiência com esse medicamento e 287 pessoas (48%) afirmaram ter experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para a doença. Das 599 contribuições, 584 (97,5%) foram favoráveis à incorporação das tecnologias no SUS, nove não tinham opinião formada e seis não eram favoráveis à incorporação.

Tabela 32. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 57/2024 - Ixequizumabe no tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença biológico em primeira linha (N = 599).

Variáveis	N	%
Sexo (n = 596)		
Homem cisgênero	180	30,2
Homem transgênero	2	0,3
Mulher cisgênero	410	68,8
Outros	4	0,7
Cor ou Etnia		
Amarelo	23	3,8
Branco	451	75,3
Indígena	1	0,2
Pardo	96	16,0
Preto	28	4,7
Região		
Norte	11	1,8
Nordeste	53	8,8
Sul	114	19,0
Sudeste	387	64,6
Centro-oeste	34	5,8
Contribuição por segmento		
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	82	13,7
Interessado no tema	177	29,5
Paciente	81	13,5
Profissional de saúde	244	40,7
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	4	0,7
Organização da sociedade civil	7	1,2
Empresa	4	0,7
Opinião sobre a recomendação preliminar		
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	584	97,5
Não acho que deve ser incorporado no SUS	6	1,0
Não tenho opinião formada	9	1,5
Experiência com a tecnologia		
Não	322	53,8

Variáveis	N	%
Sexo (n = 596)		
Homem cisgênero	180	30,2
Homem transgênero	2	0,3
Mulher cisgênero	410	68,8
Outros	4	0,7
Sim, como profissional de saúde	204	34,1
Sim, como paciente	40	6,7
Sim, como cuidador ou responsável	33	5,4
Experiência com outra(s) tecnologia(s)		
Não	312	52,1
Sim, como cuidador ou responsável	27	4,5
Sim, como paciente	77	12,9
Sim, como profissional da saúde	183	5,5

Fonte: Consulta Pública nº 57/2024, Conitec.

13.3 OPINIÕES SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

13.3.1 Gravidade e sintomas da doença

Os respondentes da consulta pública enfatizaram a necessidade da incorporação da tecnologia no SUS, levando em consideração a gravidade da doença e os impactos gerados na vida dos pacientes, sobretudo os possíveis efeitos na saúde mental por conta dos sintomas (especialmente lesões cutâneas e artríticas) que se apresentam no curso da doença.

A incorporação do ixequizumabe no tratamento da artrite psoriásica representa um avanço significativo para os pacientes que sofrem com essa condição debilitante. Baseado em evidências clínicas e relatos de pacientes, o ixequizumabe tem demonstrado uma eficácia notável na redução dos sintomas articulares e cutâneos, proporcionando uma melhora substancial na qualidade de vida dos pacientes. A artrite psoriásica não afeta apenas as articulações, mas também tem um impacto profundo na saúde mental e emocional dos pacientes. A capacidade do ixequizumabe de aliviar rapidamente a dor e a inflamação das articulações, além de melhorar as lesões cutâneas, é crucial para permitir que os pacientes retomem suas atividades diárias e sociais com mais confiança e menos desconforto. (...) Portanto, acredito que a incorporação do ixequizumabe no SUS seria uma decisão altamente benéfica, proporcionando uma opção de tratamento eficaz e segura para pacientes com artrite psoriásica, melhorando significativamente sua qualidade de vida e bem-estar geral. (Interessado no tema)

Com o tempo a Psoríase afeta as articulações e a população psoriática precisa ter acesso aos medicamentos de alto custo. Tenho Psoríase há 37 anos e artrite psoriática há 20 anos. Somente há 10 anos tomo medicamentos biológicos que aumentaram minha qualidade

de vida e experimentei algo perto da cura. A depressão me abandonou e desde então vivo melhor. (Paciente)

13.3.2 Necessidade de mais opções terapêuticas

Durante a consulta pública, foi destacada a necessidade da incorporação de mais opções terapêuticas para o tratamento da artrite psoriásica. Os participantes destacaram os impactos da doença e a importância de outros tratamentos, além dos já disponíveis no SUS, para os pacientes com falha terapêutica em primeira linha.

O ixequizumabe é um medicamento altamente eficaz no tratamento de doenças inflamatórias crônicas, como a psoríase em placas e a artrite psoriásica. Sua incorporação ao SUS é de grande relevância, especialmente em casos onde os tratamentos disponíveis apresentam falha terapêutica. Atualmente, as opções oferecidas pelo SUS, como inibidores de TNF (adalimumabe, etanercepte) e outros biológicos, são eficazes em muitos pacientes, mas uma parcela significativa não responde adequadamente a esses medicamentos, ou perde resposta ao longo do tempo, necessitando de alternativas. O ixequizumabe, um inibidor da IL-17A, traz um mecanismo de ação diferente dos medicamentos já incorporados ao SUS, permitindo tratar pacientes que não respondem às opções existentes. Estudos demonstram que cerca de 20% a 40% dos pacientes podem falhar nos tratamentos disponíveis, o que cria um cenário de falta de alternativas terapêuticas no SUS. Com a incorporação do ixequizumabe, o SUS teria uma ferramenta essencial para manejar essa falha terapêutica, evitando que os pacientes fiquem sem opções eficazes de tratamento. Além disso, a personalização do tratamento é uma necessidade crescente na medicina moderna, especialmente para doenças complexas como a psoríase e a artrite psoriásica, que se manifestam de forma diversa em cada paciente. Incorporar o ixequizumabe ao SUS permitiria que médicos tivessem maior flexibilidade ao escolher o tratamento mais adequado para cada perfil de paciente, considerando as particularidades do quadro clínico, a resposta às terapias anteriores e os efeitos colaterais. Essa personalização pode melhorar os resultados, proporcionando uma maior qualidade de vida para os pacientes que não se beneficiaram com as opções atuais. (Profissional de saúde)

13.3.3 Custo, acesso no SUS e Direito à saúde com qualidade de vida

Os segmentos participantes da consulta pública comentaram a dificuldade de acesso à tecnologia por conta dos custos. Diante disso, destacaram a necessidade da incorporação do ixequizumabe no tratamento de pacientes com artrite psoriásica ativa com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença biológico em primeira linha, o que garantiria o direito à saúde, com qualidade de vida, dos cidadãos envolvidos.

Como paciente com psoríase, tendo o conhecimento sobre a possibilidade de progressão da doença que hoje está controlada, entendo que a inclusão do tratamento para Artrite Psoriásica pelo SUS é fundamental para a saúde, não apenas física, mas também mental dos pacientes acometidos pela doença. O tratamento é caro e, por se tratar de uma doença crônica, bastante demorado e que necessita de atenção e investimento. O acesso ao tratamento adequado deve ser amplificado, garantindo acesso gratuito a todos os pacientes acometidos pela doença. (Paciente)

É imprescindível que todos os cidadãos tenham acesso às medicações disponíveis para tratamento da mesma doença. Acho inadmissível que tenha diferença entre pacientes com plano de saúde e os que se utilizam do SUS, pois a doença é a mesma e muitos necessitam de outras opções que o SUS não está disponibilizando, especialmente quando falamos ainda em uma medicação que gera farmacoeconomia e tem uma resposta sustentada. (Profissional de saúde)

Acredito que todos têm direito a saúde digna, assim como está na Constituição de 1988. Eu, como futuro profissional da saúde e como pessoa digna que tem empatia e vê a realidade do outro, acredito que essa implementação ao sistema único de saúde poderá ajudar a melhorar a vida das pessoas com tal condição, para assim tentar ajudar a facilitar a vida das mesmas que deve ser bem complicada por possuir tal enfermidade. (Interessado no tema)

Nós, portadores de psoríase e artrite psoriática, temos direito a receber da rede pública uma medicação que não cause efeito colateral, oferecendo, portanto, qualidade de vida, sem vergonha, preconceito, dores e constrangimentos que estas doenças causam. (Paciente)

13.3.4 Efetividade, segurança da tecnologia e qualidade de vida

A efetividade do medicamento foi apontada como um aspecto relevante a fim da incorporação do ixekizumabe no SUS. Destaca-se a comparação com outras tecnologias disponíveis no SUS para o tratamento da artrite psoriásica. Além disso, foi ressaltada a melhora na qualidade de vida e a segurança no tratamento, advindos da efetividade da tecnologia em avaliação.

Só quem vive sabe, né? Eu me vi com 34 anos, me sentindo com 90. Fiz os mais diversos tipos de tratamento para artrite psoriásica, e o imunobiológico foi um divisor de águas na minha vida. Antes de ter acesso ao medicamento, eu era artesã e tive que mudar de profissão, pois eu não tinha mais condições físicas de usar as minhas mãos para trabalhar. Pode parecer um simples remédio, mas é muito mais do que isso para quem tem uma doença crônica e autoimune. É a possibilidade de uma nova vida, é ser capaz de fazer pequenas coisas que antes pareciam impossíveis. É precisar não tomar tanto analgésico para viver, é não tomar corticoide e não enlouquecer. É conseguir aproveitar momentos em família sem estar com dor, é ser mais bem-humorada, porque não estou com dor. É um sopro de vida e esperança. (Paciente)

(...) O ixekizumabe é uma medicação já com sua eficácia e tolerabilidade, bem como perfil de segurança bem comprovados. (Profissional de saúde)

(...). Outro ponto positivo do ixekizumabe é seu perfil de segurança, que tem sido considerado aceitável em longo prazo. Embora alguns pacientes possam apresentar efeitos colaterais, como reações no local da injeção, ou infecções respiratórias leves, os benefícios do tratamento tendem a superar os riscos, especialmente quando se leva em conta a qualidade de vida proporcionada pela melhora rápida dos sintomas. (Profissional de saúde)

(...) Segurança e tolerabilidade: Em estudos clínicos, Taltz apresentou um perfil de segurança favorável, com a maioria dos efeitos colaterais sendo leves a moderados, como reações no local da injeção e infecções respiratórias. (Familiar e/ou cuidador/a)

Ainda no que diz respeito à efetividade da tecnologia, alguns participantes da consulta destacaram o aspecto da custo-efetividade para o sistema de saúde.

Enquanto cidadão e profissional da saúde, considero a incorporação do ixequizumabe como essencial ao sistema único de saúde já que trará mais opções aos pacientes com Artrite Psoriásica. Lendo a argumentação dos relatórios disponibilizados com o parecer inicial da CONITEC, chama a atenção a sugestão da eficácia inferior aos demais produtos incorporados. De acordo com os parâmetros da American College of Rheumatology, ACR, especificamente ACR 20%, 50% e 70%, não há inferioridade de ixequizumabe vs outras terapias. Outrossim, quando se tratam dos desfechos de pele, ixequizumabe demonstrou-se superior às terapias hoje disponibilizadas. Ou seja, nos desfechos articulares, o medicamento é tão bom quanto as terapias hoje disponíveis, sendo superior quando há acometimento de pele (desfecho esse extremamente comum em pacientes com essa doença). Quando comparado a secuquinumabe, outra antiinterleucina 17 disponibilizada no sistema de saúde, é possível observar maior comodidade posológica já que requer menos injeções durante o tratamento. E justamente esse ponto é um dos maiores ganhos da sociedade em relação ao produto: a possibilidade de reduzir custos com o tratamento destes pacientes. Na análise realizada pela CONITEC e divulgada em seu relatório, a dosagem de secuquinumabe está errada: é tanto off-label quanto está em desacordo com o próprio PCDT. Pacientes falhados à terapia biológica anterior devem ser submetidos a 300mg de secuquinumabe, e não 150mg. Ao se levar a dosagem correta, ixequizumabe prova um menor impacto orçamentário quando comparado à secuquinumabe. Em suma, acredito que a disponibilização de ixequizumabe no SUS trará um medicamento, no mínimo, tão bom quanto as terapias hoje disponíveis, mas com os três benefícios abaixo, já explicados anteriormente: - vantagem de eficácia em pacientes com acometimento de pele - maior comodidade posológica pelo menor número de injeções (vs secuquinumabe) - redução de custos de tratamento (vs secuquinumabe). (Profissional de saúde)

13.4 EXPERIÊNCIA COM A TECNOLOGIA EM AVALIAÇÃO

13.4.1 Experiências positivas com a tecnologia em avaliação

13.4.1.1 Efetividade

Grande parte dos relatos daqueles que tiveram experiência com a tecnologia em avaliação reportou-se à efetividade do medicamento na melhora de sintomas da psoríase, tanto na sua forma tegumentar quanto artropática, e tanto no comprometimento periférico quanto axial. Desse modo, há relatos de melhora da dor, da rigidez e da deformidade articular, permitindo maior mobilidade, mas também das lesões cutâneas, inclusive em regiões de mais difícil efeito, como unhas, além da redução do processo inflamatório. Outros elementos que se destacam como um diferencial na sua efetividade é a rapidez de resposta ao medicamento e a persistência da melhora atribuída ao mesmo. Muitos desses efeitos são traduzidos, segundo participantes, pelo PASI elevado, índice que indica a atividade da doença.

Destaca-se ainda a superioridade, referida por profissionais de saúde, da resposta ao ixequizumabe para pacientes que não apresentaram resultados positivos com outros tratamentos já incorporados no SUS.

Melhora da atividade cutânea e articular, melhora da dor e redução de deformidade articular. (Profissional de saúde)

Melhora clínica da psoríase cutânea, da artrite periférica, lombalgia inflamatória e não recidiva de uveíte. (Profissional de saúde)

Primeiramente, o que mais chama atenção é a rapidez de ação, levando a uma grande melhora da pele quanto do domínio articular nos pacientes que utilizei. Quando se fala de lesões cutâneas estigmatizantes e dor, levando a perda da funcionalidade, a rapidez é fundamental. E, além disso, a sustentabilidade em relação ao tratamento é bastante notável quando comparo com meus pacientes que fazem uso de secuquimumab (onde boa parte desses pacientes perdem resposta ao longo dos anos, e o que raramente eu vejo com ixequizumabe). (Profissional de saúde)

Os inibidores de interleucina são ótimas opções aos pacientes que falham ao uso de DMARD sintéticos e, também, aos que falham à anti-TNF. Utilizamos em artrite psoriásica, psoríase grave e espondilite. (Profissional de saúde)

Melhor taxa de resposta de ixequizumabe no desfecho combinado de PASI100 e ACR50 na semana 24. (Profissional de saúde)

Redução das dores, melhora da mobilidade, qualidade de vida, pele e unhas em geral. Melhorou muito a psoríase e também as dores articulares. (Paciente)

Relatou que, após usar outros 3 medicamentos sem sucesso, esta é a primeira vez que sentiu melhora nas dores e lesões. Esta melhora foi no segundo mês de uso da medicação. (Familiar ou cuidador/a)

13.4.1.2. Qualidade de vida

Sobre a qualidade de vida, a melhora dos sintomas inflamatórios, da dor e da mobilidade e, de um modo mais amplo, o “controle da doença”, foram relacionados de modo positivo ao uso do ixequizumabe. É destacado o resgate da autoestima dos pacientes, com a melhora das manifestações cutâneas, além do alívio provocado por uma melhora imediata. Há menção, também, à melhora da funcionalidade, com a possibilidade, inclusive, do retorno ao trabalho.

Menos inchaço e menos dor, pude trabalhar e seguir com minha vida. (Paciente)

Paciente sofria há muitos anos com lesões de psoríase na pele e dor nas articulações, sempre com melhoras discretas. Ao iniciar o medicamento ixequizumabe, teve melhora dos

sintomas da pele, de forma muito rápida, e melhora da dor como nunca tínhamos visto no tratamento do paciente. Paciente recuperou a qualidade de vida. (Familiar e/ou cuidador/a)

Primeiramente, o que mais chama atenção é a rapidez de ação, levando a uma grande melhora da pele quanto do domínio articular nos pacientes que utilizei. Quando se fala de lesões cutâneas estigmatizantes e dor, levando a perda da funcionalidade, a rapidez é fundamental. E, além disso, a sustentabilidade em relação ao tratamento é bastante notável quando comparo com meus pacientes que fazem uso de secuquinumabe (onde boa parte desses pacientes perdem resposta ao longo dos anos, e o que raramente eu vejo com ixequizumabe). (Profissional de saúde)

13.4.1.3 Segurança e tolerabilidade

Há relatos de poucos efeitos adversos relacionados ao uso da tecnologia em avaliação, ou aceitáveis a longo prazo, além de perfis de segurança e de tolerabilidade elevados do ixequizumabe. Fez-se uma menção especial ao baixo risco de reativação da tuberculose.

(...) Além do fato de que o ixequizumabe não tem aumento do risco de reativação de tuberculose como os AntiTNF, então considero mais seguro. (Profissional de saúde)

(...) O ixequizumabe é uma medicação já com sua eficácia e tolerabilidade, bem como perfil de segurança bem comprovados. (Profissional de saúde)

Melhora da mobilidade, sem muitos efeitos colaterais. (Paciente)

13.4.1.4 Comodidade de uso e adesão ao tratamento

Pela sua apresentação subcutânea, seu fácil modo de aplicação e posologia, o ixequizumabe é considerado um medicamento que facilita a adesão do paciente e guarda vantagens no manejo pessoal, mas, também, para o sistema de saúde, porque não necessita de centros de infusão, podendo ser usado em casa.

Fácil manejo da caneta aplicadora para pacientes que moram sozinhos e para quem tem artrite avançada das mãos. (Profissional de saúde)

Posologia subcutânea em centros de infusão, ou, com pessoa habilitada, aplicar subcutâneo a cada 2 semanas, garante adesão ao tratamento. (Profissional de saúde)

Melhora no quadro cutâneo e articular da artrite psoriásica, fácil posologia e manuseio. (Paciente)

(...). Facilidade de administração: Taltz é administrado via injeção subcutânea e a seringa pré-preenchida ou o autoinjetor facilitam o uso domiciliar pelos pacientes, o que promove maior adesão ao tratamento. (Familiar e/ou cuidador/a)

13.4.1.5 Mais opções terapêuticas

Características ligadas ao modo de aplicação e posologia, além daquelas relacionadas à efetividade e ao uso em caso de inefetividade de outros medicamentos, são mencionadas, por profissionais de saúde, para situar o medicamento avaliado como boa opção terapêutica para o SUS. Há destaque, ainda, para a importância de haver mais opções terapêuticas para garantir tratamentos de acordo com respostas mais individualizadas, com maior perfil de segurança e para se obterem resultados mais rápidos e eficazes em caso de doença tão incapacitante.

(...) Além disso, é uma doença para qual ainda temos poucos medicamentos incluídos no SUS, o que dificulta em caso de pacientes refratários. (Profissional de saúde)

Quando se possui um arsenal terapêutico maior, é possível tratar individualmente cada paciente, tendo em vista as diferentes respostas que cada um apresenta a determinado agente medicamentoso. Em se tratando de doenças que causam incapacitações permanentes se não adequadamente tratadas, isso é de fundamental importância para manter o paciente funcional e produtivo em sua vida. (Profissional de saúde)

13.4.2 Dificuldades e limitações com a experiência com a tecnologia em avaliação

13.4.2.1 Eventos adversos

Os eventos adversos infecciosos mais referidos foram a candidíase mucocutânea e infecções fúngicas não invasivas e infecções respiratórias leves, ou, de forma genérica, a redução da imunidade. Foram citados ainda eventos adversos relacionados à hipersensibilidade na aplicação, com manifestação, pelo paciente, de dor, ou urticária. Em geral, foram relatados como passageiros, ou leves, embora alguns tivessem produzido a interrupção do uso do medicamento.

Aumento da chance de infecções. (Profissional de saúde)

Único ponto negativo, porém, raro, foi reação urticariforme na área de aplicação e dor ao injetar. (Profissional de saúde)

Eu tive dois casos de candidíase oral recorrente que necessitaram suspensão do fármaco. (Profissional de saúde)

Reação no local da aplicação. (Paciente)

13.4.2.2 Custo e dificuldade de acesso à tecnologia

O preço do medicamento e a sua indisponibilidade no SUS são relacionados em diversos relatos à falta de acesso dos pacientes à tecnologia. Existem relatos de descontinuidade do tratamento por falta de condições de mantê-lo, o que acarretou prejuízos clínicos, como a progressão da doença. Há um relato da necessidade de treinar profissionais, nas unidades básicas de saúde, para a aplicação do medicamento em pacientes que não conseguem se autoaplicar.

A indisponibilidade no SUS. (Familiar e/ou cuidador/a)

Conheço pessoas que perderam convênio (perderam emprego) e não conseguiram continuar no tratamento, com isso tiveram progressão da doença e sintomas. (Familiar e/ou cuidador/a)

O preço elevado. (Paciente)

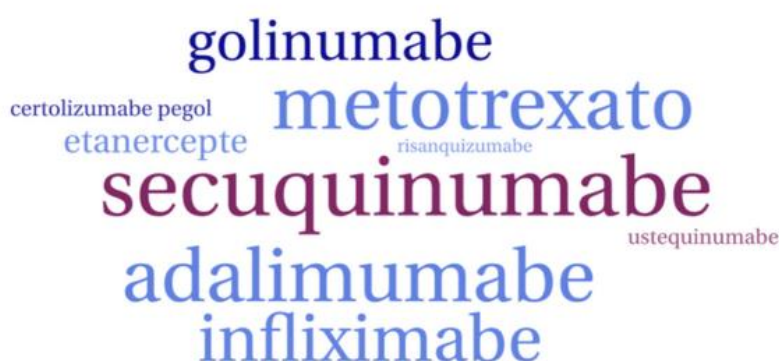
Não ter esta opção terapêutica via SUS é uma dificuldade que enfrentamos para muitos pacientes refratários e que precisam desta medicação. (Profissional de saúde)

Muitas vezes, faltam medicações para que possamos tratar pacientes que apresentam quadros refratários, esses, por muitas vezes, acabam com evolução da doença, gerando sequelas incapacitantes, fazendo com que o paciente não seja mais produtivo e precise permanecer, muitas vezes, afastado permanentemente das suas funções diárias, no trabalho e na sua vida pessoal, precisando de auxílio para todas as atividades. (Profissional de saúde)

13.5 EXPERIÊNCIA COM OUTRAS TECNOLOGIAS

Dos participantes que relataram experiência no uso de outras tecnologias (48%, n=287), a maioria era composta por profissionais de saúde (n=170). Na Figura 1, estão destacadas as tecnologias mais mencionadas pelos participantes da CP nº 57/2024.

Figura 4. Tecnologias citadas na Consulta Pública nº 57/2024.



Fonte: Consulta Pública nº 57/2024, Conitec.

13.5.1 Aspectos positivos da experiência com outras tecnologias

Quanto aos eventos positivos relacionados a outras tecnologias, destacou-se a efetividade das tecnologias utilizadas quanto ao alívio dos sintomas da doença. Enquanto algumas pessoas citaram uma melhora parcial e controle de crises mais severas, outros respondentes destacaram uma melhora mais significativa dos sintomas da doença, tais como a melhora cutânea e da rigidez das articulações, assim como a redução da dor articular e axial, da fadiga e das lesões.

Excelente! Estava perdendo as unhas e recuperaram 100%. No rosto, estava com descamação e vermelhidão e melhorou 80%. A articulação de um dos meus dedos estava com alta rigidez e melhorou 100%. (Paciente, referindo-se ao adalimumabe)

Bom controle da doença, propiciando melhor qualidade de vida, redução da necessidade de uso de anti-inflamatórios não esteroidais e corticoterapia, bem como prevenção da progressão de dano articular. (Profissional de saúde, referindo-se ao metotrexato, leflunomida, adalimumabe, golimumabe, secukinumabe)

Com essa melhora do quadro clínico, foi apontada uma maior qualidade de vida, no sentido de que foi possível aos pacientes retomar a vida cotidiana e as atividades diárias.

E minha vida se transformou depois de iniciar o tratamento. Minha qualidade de vida mudou muito. Hoje eu consigo fazer coisas básicas que não conseguia fazer antes. Sabe abrir uma garrafa de água mineral sozinha? Não morrer de cansaço, conseguir ficar em pé por mais tempo. E sentir menos dor. A artrite tem diferentes tipos de dor, aquela que vem do nada, é aguda e você grita e se contorce por alguns segundos. Meus dedos pararam de se deformar. Hoje me sinto viva! (Paciente, referindo-se ao certolizumabe pegol)

Outros aspectos positivos considerados foram o acesso por meio do SUS e a comodidade posológica das tecnologias citadas.

Facilidade de acesso público. (Profissional de saúde, referindo-se ao infliximabe, adalimumabe, prednisona)

Perfil de segurança adequado, facilidade posológica, resposta satisfatória. (Profissional de saúde, referindo-se ao adalimumabe, secukinumabe, risankizumabe, certolizumabe pegol, infliximabe, golimumabe)

13.5.2 Aspectos negativos da experiência com outras tecnologias

Quanto aos aspectos negativos vinculados a outras tecnologias, os principais pontos foram a ausência de efetividade do tratamento, com controle parcial das lesões cutâneas e articulações. Ademais, o uso prolongado das tecnologias acarretaria a redução da resposta.

Falência primária, ou secundária (falha terapêutica após tempo de uso variável de paciente para paciente). (Profissional de saúde, referindo-se ao metotrexato, adalimumabe, infliximabe, golimumabe, secuquinumabe)

Não controlou sintomas e o médico teve que aumentar a dose, mas, mesmo assim, não chegou a responder bem. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente, referindo-se ao secuquinumabe)

Alguns pacientes não obtiveram boa resposta terapêutica com as tecnologias disponíveis no SUS, apresentando quadro de intolerância ou contraindicação, sendo necessárias mais opções terapêuticas.

Nem todos os pacientes respondem à primeira linha de tratamento, ou eventualmente passam a apresentar falha secundária. A depender do mecanismo utilizado, não se obtém resposta satisfatória em todos os domínios. (Profissional de saúde, referindo-se ao adalimumabe, infliximabe, ustekinumabe, risankizumabe, secuquinumabe)

Destacaram-se como eventos adversos náusea, fadiga, tontura, dores nos membros, enxaqueca, ganho de peso, diarreia, infecções como candidíase cutânea, quadros alérgicos e colite.

Efeitos colaterais significativos, como náuseas, oscilações de humor, ganho de peso, inchaço, fadiga, mal-estar, rebote dos sintomas. (Paciente, referindo-se ao metotrexato e cortisona)

Adalimumabe teve aumento das transaminases hepáticas e com guselcumabe, teve candidíase de repetição e não teve melhora da dor. (Paciente, referindo-se ao adalimumabe e guselcumabe)

Segundo os respondentes, os anti-TNFs e os anti-IL17 apresentam aspectos negativos significativos. Os anti-TNF foram associados a uma maior incidência de tuberculose ou tuberculose latente, podendo também levar à reativação do quadro de tuberculose e à insuficiência cardíaca; já os anti-IL17 podem apresentar infecções por fungos.

Reativação de tuberculose e insuficiência cardíaca (anti-tnf) e infecções por fungos (secuquinumabe). (Profissional de saúde, referindo-se ao anti-TNF e secuquinumabe)

Todos eles elevam os riscos de infecções respiratórias/ Herpes Zoster/ Tuberculose latente. (Profissional de saúde, referindo-se ao infliximabe, golimumabe, adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, secukinumabe, ustekinumabe)

A posologia também foi situada entre os aspectos negativos de outras tecnologias, no que diz respeito à necessidade de reaplicação da pomada muitas vezes, ao desconforto no local de aplicação subcutânea e quantidade de aplicações necessárias.

Reaplicação da pomada diversas vezes ao dia para manter a pele hidratada e evitar o ressecamento das áreas afetadas. (Paciente, referindo-se ao corticóide)

Quantidade de aplicações subcutâneas. (Profissional de saúde, referindo-se ao secuquinumabe e guselcumabe)

Infecção e dor local aplicação. (Profissional de saúde. ANTI-TNF e ANTI-IL17)

Os participantes da consulta pública apontaram os seguintes aspectos, como elementos favoráveis à incorporação do ixequizumabe para tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença biológico em primeira linha: alto custo, qualidade de vida, alternativa de tratamento e eficácia da tecnologia (Quadro 8).

Quadro 8. Elementos favoráveis à incorporação de ixequizumabe para tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença biológico em primeira linha, segundo as contribuições da CP nº 57/2024.

Categorias	Trechos ilustrativos
Alto custo	<i>"doença de difícil de tratamento, e custoso, sendo necessários para as pessoas de baixa renda"</i> <i>"A inclusão do ixequizumabe no SUS garantiria o acesso a um tratamento eficaz para milhares de brasileiros que sofrem com a artrite psoriásica, muitos dos quais não possuem condições financeiras"</i>
Qualidade de vida	<i>"O tratamento com ixequizumabe pode permitir que os pacientes retomem suas atividades diárias, trabalhem e tenham uma vida mais independente"</i>
Alternativa de tratamento	<i>"Se houver falhas com outras medicações é importante ter opção pois as vezes os medicamentos não funcionam"</i> <i>"Cada caso é um caso e a diversidade de opções pode fazer a diferença"</i> <i>"Como paciente autoimune... acho essencial ter opções diversificadas de medicação para tratamento destas doenças"</i>
Eficácia da tecnologia	<i>"A inclusão do ixequizumabe no SUS garantiria o acesso a um tratamento eficaz para milhares de brasileiros que sofrem com a artrite psoriásica..."</i> <i>"Precisamos de opções e inovações tecnológicas, principalmente para doenças incapacitantes como essas."</i>

Em relação à experiência com o ixequizumabe, 277 (44%) participantes mencionaram que já tiveram alguma experiência com a tecnologia em avaliação, sendo que a maioria (n=204) como profissional de saúde, seguido de 40 como paciente e 33 como cuidador/responsável. Entre os resultados positivos e facilidades relacionados ao uso do ixequizumabe foram mencionadas melhora na qualidade de vida, melhora dos sintomas cutâneos, redução das dores, eficácia e comodidade posológica. A respeito dos resultados negativos e dificuldades foram mencionados o acesso (alto custo e ausência na rede pública) e a presença de reações adversas (reações no local de aplicação e aumento do risco de infecções) (Quadro 9).

Quadro 9. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 57/2024 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados à experiência com a tecnologia em avaliação.

Categorias		Trechos ilustrativos
Resultados positivos e facilidades	Melhora na qualidade de vida	"Melhoras visíveis na qualidade de vida" "Artrite causa dores e diminuição de movimentação... percebi melhora na disposição em se mover e por consequência de vida"
	Melhoria dos sintomas cutâneos	"Controle das placas, diminuição da vermelhidão, inclusive no couro cabeludo. Diminuição ou cessar das coceiras." "Reducao de dores articulares e provas inflamatórias, bem como lesões psoríase"
	Redução das dores	"Não tive mais dores ou dificuldade de mobilidade e diminuição significativa das lesões" "Melhorou muito dor, inflamação, rigidez coluna e muita dor no pé e tornozelo que estava me impossibilitando de viver, trabalhar"
	Eficácia	"Rápido início de ação, excelente resposta clínica, resposta sustentada ao longo dos meses, sem efeitos adversos relevantes. Facilidade posológica"
	Comodidade posológica	"Rápida ação e posologia cômoda e pratica"
Resultados negativos e dificuldades	Alto custo	"Alto custo para facilitar o acesso aos pacientes"
	Ausência na rede pública	"De resultados negativos é mais a dificuldade de acesso ao medicamento atualmente restrito a saúde suplementar. E outra são alguns pacientes que são mais sensíveis que reclamam da dor no momento da aplicação uma vez que a medicação aqui no Brasil ainda possui citrato na sua composição então pode levar um ardor e reação local bem mais comumente aos outros imunobiológicos, mas que pela minha experiência após as sessões subsequentes reduz bastante."
	Presença de reações no local da aplicação	"Alguns pacientes reclamavam de pequenas reações no local da aplicação, como dor" "Único ponto negativo, porém raro, foi reação urticariforme na área de aplicação e dor ao injetar."
	Aumento do risco de infecções	"Como qualquer biológico aumenta risco de infecção, nesse caso particularmente risco de infecção fúngica"

No que tange à experiência com outras tecnologias, 287 (48%) participantes apresentaram experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para artrite psoriásica, sendo 183 como profissionais de saúde, 77 como paciente e 27 como cuidadores ou responsáveis. Foram mencionados adalimumabe, infliximabe, secuquinumabe, etanercept, metotrexato, golimumabe, ustequinumabe, cetolizumabe pegol, corticoides, anti-inflamatórios e fototerapia. Em relação aos resultados positivos, foram citados controle da doença, melhora parcial e acesso público. Em relação aos resultados negativos, foram mencionados falha terapêutica, efeitos colaterais e eventos adversos (Quadro 10).

Quadro 10. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 57/2024 sobre resultados positivos e negativos relacionados à experiência com outras tecnologias.

Categorias		Trechos ilustrativos
Resultados positivos e facilidades	Controle da doença	<i>“Controle total da minha doença e retorno à sociedade como pessoa ativa, trabalhando, pagando impostos e produzindo”</i>
	Melhora parcial	<i>“Alívio geral do quadro, durante um tempo....mas gradativamente os sintomas e evolução voltaram”</i>
	Acesso público	<i>“Acesso pelo SUS, experiência, eficácia”</i> <i>“Facilidade de acesso público”</i>
Resultados negativos e dificuldades	Falha terapêutica	<i>“Falência primária ou secundária (falha terapêutica após tempo de uso variável de paciente para paciente)”</i>
	Efeitos colaterais	<i>“Muitos efeitos colaterais a longo prazo”</i> <i>“Efeito rebote, efeitos colaterais e falha”</i>
	Eventos adversos	<i>“Refratariedade, eventos adversos como psoríase piorada ou iniciada”</i>

Fonte: CP nº 57/2024, Conitec.

13.6 Contribuições de caráter técnico-científico

Algumas contribuições recebidas estavam relacionadas a aspectos técnicos-científicos, em especial aquelas realizadas nos campos de “evidências clínicas” e “estudos econômicos”. Entre os principais pontos discutidos por essas contribuições, estão os seguintes:

- Reforço dos achados dos estudos SPIRIT, evidência já incluída no relatório;
- Indicação de recomendação internacional e outras evidências que recomendam/apontam benefícios do tratamento com a tecnologia em avaliação;
- Alternativa para pacientes refratários;
- Reforça a incorporação evidenciando o alto custo da medicação;
- Minimização de custo para o sistema de saúde a longo prazo.

As demais contribuições foram realizadas no formato de anexo (11 anexos foram recebidos), sendo que a maioria (n=4) eram evidências científicas, cujos estudos base já estão incluídos neste relatório; outro anexo era a bula do ixequizumabe; além de outros cinco anexos, sendo um da empresa fabricante da tecnologia avaliada, outros anexos da Sociedade Brasileira de Reumatologia e da Sociedade de Reumatologia do Rio de Janeiro, um documento anônimo sobre análise econômica e uma contribuição favorável a não incorporação da tecnologia em avaliação.

A Sociedade Brasileira de Reumatologia posiciona-se favoravelmente à incorporação da tecnologia e justifica sua posição com base em evidências científicas que demonstram que o ixequizumabe é uma alternativa terapêutica eficaz e comparável ao secuquinumabe, com vantagens como menor número de aplicações anuais e potencial maior sobrevida da droga. Além disso, destaca que a incorporação do ixequizumabe não acarreta custos adicionais, pois ele substitui, e não adiciona, medicamentos já disponíveis no SUS. A sociedade acredita que essa tecnologia contribui para atender necessidades não satisfeitas dos pacientes e gerar valor na perspectiva do cuidado ao paciente com artrite psoriásica. A Sociedade de Reumatologia do Rio de Janeiro também se manifestou favorável à incorporação da tecnologia, com posicionamento sustentado por evidências científicas, incluídas neste relatório. A Sociedade acredita que o uso deste medicamento representa uma importante melhoria na qualidade do cuidado aos pacientes com artrite psoriásica.

A única contribuição favorável à não incorporação da tecnologia foi o anexo da coordenação de Farmácia e Terapêutica da Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais, inferindo sobre uma avaliação nos dados de judicialização da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, onde foi constatado a “existência de cinco processos judiciais ativos que determinam o fornecimento do medicamento ixequizumabe. Entretanto, não há a constatação de grupo de pacientes refratário que já utilizaram todo o arsenal terapêutico disponível no SUS”. O documento anexado conclui que “embora o ixequizumabe ofereça uma alternativa eficaz para pacientes com artrite psoriásica ativa e falha a DMARDs biológicos de primeira linha, não vislumbramos, no momento, vantagens significativas quando comparado às terapias disponíveis no SUS.”

Uma contribuição anexada sem identificação destacou aspectos econômicos relacionados a análises de custo-efetividade conduzidas no contexto do sistema privado de saúde do Brasil, em diferentes horizontes temporais e para diferentes desfechos, indicando economia de recursos caso se escolha utilizar primeiro Ixequizumabe 80 mg ao invés de Secuquinumabe 300 mg.

O fabricante do ixequizumabe submeteu uma contribuição em formato de anexo, na qual discorda da recomendação preliminar desfavorável e solicita reconsideração por parte da Conitec. Destaca a necessidade de alternativas terapêuticas após falha de um primeiro anti-TNF, pois a ciclagem para um segundo anti-TNF acarreta prejuízo na eficácia e persistência do tratamento. Dessa forma, justifica a importância de dispor de outros mecanismos de ação para estes pacientes, e que atualmente existe apenas um medicamento da classe anti-IL17 (secuquinumabe) incorporado na segunda linha de tratamento.

Outro ponto abordado é que na falha prévia a um anti-TNF, secuquinumabe necessariamente deve ser usado na dose de 300mg, segundo a bula do medicamento e as recomendações do PCDT vigente. O NATS considera adequada a abordagem defendida pelo fabricante, à luz da população de interesse, composta por pacientes adultos com artrite psoriásica, com falha ou intolerantes ao tratamento a um MMCD biológico em primeira linha, que são da classe anti-TNF.

O demandante apresenta ainda uma nova proposta de preço, equivalente a R\$ 1.117,00 por seringa, que corresponde a um desconto total de 79,98% sob o PMVG 18%. A análise de custo-minimização foi recalculada considerando os pontos levantados durante avaliação crítica (parâmetros de custo unitário e valor de R\$ 0,63 por administração), considerando a dose de 300 mg de secuquinumabe. O resultado obtido é apresentado na Tabela 32.

Tabela 33. Resultados da análise de custo-minimização proposta pelo demandante na Consulta Pública.

Medicamento	Valor total	Valor incremental
Ixequizumabe	R\$ 30.566,55	-
Adalimumabe	R\$ 17.135,09	R\$ 13.431,46
Certolizumabe pegol	R\$ 29.524,08	R\$ 1.042,47
Etanercepte	R\$ 31.927,23	-R\$ 1.360,68
Golimumabe	R\$ 27.326,55	R\$ 3.240,00
Infliximabe	R\$ 43.633,42	-R\$ 13.066,87
Secuquinumabe	R\$ 33.279,67 [HC1] [NSSdC2]	-R\$ 2.713,12
Tofacitinibe	R\$ 20.357,06	R\$ 10.209,49

Nessa nova análise, ixequizumabe demonstrou uma redução de custos, quando comparado ao secuquinumabe, de R\$ 2.713,12 por paciente em um período de 2 anos de tratamento, e apresentou redução de custos em comparação com infliximabe (R\$ 13.066,87) e etanercepte (R\$ 1.360,68).

A análise de impacto orçamentário também foi recalculada, considerando todos os pontos citados durante análise crítica, e mantendo a dose de 300mg para secuquinumabe. Foram calculados 2 cenários de impacto orçamentário:

- Cenário 1: Impacto orçamentário versus anti-IL17 atualmente disponível (secuquinumabe).
- Cenário 2: Impacto orçamentário versus todos os comparadores disponíveis no SUS.

No cenário 1, que considera somente a comparação contra secuquinumabe, a população elegível foi baseada no número de pacientes em uso desse medicamento no DATASUS em 2023, com projeção para os próximos 5 anos considerando o crescimento populacional, resultando em 4772, 4814, 4854, 4893 e 4930 pacientes nos anos de 2025 a 2029, respectivamente. Nessa análise, obteve-se uma economia de cerca de R\$ 16 milhões acumulada em 5 anos. O NATS esclarece que, embora ixequizumabe e secuquinumabe pertençam à mesma classe terapêutica, o objetivo deste relatório é a comparação de ixequizumabe frente a todos os MMCDbio de primeira e segunda linha e ao MMCDsae disponíveis no SUS. Sendo assim, o valor do impacto orçamentário mencionado não reflete a proposta do relatório.

O cenário 2, que considera todos os medicamentos atualmente disponíveis no SUS, empregou a mesma estimativa para a população elegível descrita no dossiê para o cenário alternativo. Foi mantido também o *market-share* do dossiê de submissão, entretanto foi assumido que ixequizumabe ganharia mercado apenas de secuquinumabe, e que os demais tratamentos se manteriam com o mesmo *share*. Esse cenário resultou em uma economia de recursos de aproximadamente R\$ 933 mil acumulados em cinco anos. O NATS considera que esse valor também não reflete a proposta do relatório, ao propor que ixequizumabe ganharia mercado apenas de secuquinumabe, e que os demais tratamentos se manteriam com a mesma distribuição.

Consideramos que a abordagem e os parâmetros empregados na avaliação de impacto orçamentário refeita pelo NATS na análise crítica ao dossiê são os mais adequados. Atualizamos a análise frente ao novo valor proposto para o ixequizumabe e o uso de 300mg de secuquinumabe. O resultado do impacto orçamentário no cenário base (tendência linear de crescimento populacional) é apresentado na Tabela 33. A estimativa de impacto orçamentário é de cerca de R\$ 312 mil no primeiro ano após incorporação, com um acumulado total em 5 anos de aproximadamente R\$ 5,6 milhões.

Tabela 34. Resultado do impacto orçamentário conduzido pelo NATS pós consulta pública para o cenário base - tendência linear (em R\$).

Tratamento	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Cenário atual	298.440.276	258.291.515	253.187.557	248.355.307	243.614.649	1.301.889.303
Cenário projetado	298.752.286	259.432.230	254.454.977	249.746.348	245.123.032	1.307.508.874
Incremental	312.011	1.140.715	1.267.420	1.391.041	1.508.384	5.619.571

O resultado do impacto orçamentário no cenário alternativo (projeção populacional de crescimento da população) é apresentado na Tabela 34, e corresponde a R\$ 242 mil no primeiro ano, e aproximadamente R\$ 3,9 milhões acumulados em 5 anos.

Tabela 35. Resultado do impacto orçamentário conduzido pelo NATS pós consulta pública para o cenário alternativo - projeção populacional (em R\$).

Tratamento	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Cenário atual	231.428.684	206.430.812	208.157.415	209.787.726	211.395.000	1.067.199.637
Cenário projetado	231.670.636	207.122.828	209.006.469	210.798.803	212.562.138	1.071.160.874
Incremental	241.952	692.016	849.054	1.011.077	1.167.138	3.961.237

O demandante também apresenta em sua contribuição uma série de pontos técnicos e clínicos, tais como a natureza crônica e complexa da artrite psoriásica; as limitações dos tratamentos existentes; a falta de alternativas com mecanismos de ação distintos, sendo o secuquinumabe o único medicamento anti-IL17A incorporado no SUS para essa condição, e a necessidade de se dispor dessas alternativas; vantagens moleculares do ixequizumabe; eficácia e segurança

comprovadas trazendo o adicional de estudos comparativos diretos (head-to-head) contra o adalimumabe, onde o ixequizumabe demonstrou uma eficácia não inferior para métricas articulares e foi superior em desfechos cutâneos (PASI); valor clínico adicional apontando estudos de vida real em pacientes com psoríase que indicam uma maior sobrevivência do medicamento (tempo até a descontinuação do uso) em comparação ao secuquinumabe, sugerindo que o ixequizumabe pode oferecer uma durabilidade de tratamento superior; e necessidade de diversificação do arsenal terapêutico devido à heterogeneidade da artrite psoriásica.

Com base em todos esses argumentos, o demandante defende a incorporação do ixequizumabe, destacando que isso não apenas trará uma alternativa com eficácia e segurança comprovadas, mas também poderá resultar em uma economia de recursos para o sistema público de saúde, considerando que o custo do tratamento é potencialmente menor do que o do secuquinumabe. Além disso, o ixequizumabe oferece um regime de administração mais conveniente, com menor número de aplicações anuais, o que pode ser vantajoso para os pacientes e para o sistema.

Com base nos dados apresentados, identificou-se a necessidade de ajustar os cálculos de impacto orçamentário realizados pelo NATS, previamente apresentados neste relatório, na Tabela 31. Apresentamos a retificação na Tabela 35, que demonstra um impacto acumulado em cinco anos de cerca de R\$ 21,6 milhões.

Tabela 36. Resultado do impacto orçamentário conduzido pelo NATS para o cenário alternativo - projeção populacional (em R\$) – Retificação da Tabela 31.

Tratamento	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Cenário atual	185.461.652	170.875.315	172.306.871	173.659.592	174.991.393	877.294.823
Cenário projetado	187.072.754	173.928.415	176.644.995	179.302.638	181.953.377	898.902.178
Incremental	1.611.101	3.053.100	4.338.124	5.643.045	6.961.984	21.607.355

13.7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante a consulta pública, os participantes destacaram a necessidade de incorporar o ixequizumabe para aumentar as opções terapêuticas no SUS, produzir resultados terapêuticos nos casos em que houve falha terapêutica com os medicamentos atualmente disponíveis e atuar sobre uma doença crônica e estigmatizante, reduzindo efeitos psicossociais e de perda de funcionalidade.

Os participantes com experiência no uso da tecnologia relataram efetividade superior quando medicamentos disponíveis no SUS falham. Nesse sentido, promovem redução da dor, das deformidades e das lesões cutâneas, que garantem ganho de funcionalidade e de autoestima, contribuindo com a qualidade de vida das pessoas, maior segurança e menos eventos adversos – sobretudo redução de reativação de tuberculose –, além de garantia de melhor adesão pela facilidade de uso e comodidade posológica, com efeito rápido e sustentado por maior tempo. Como aspectos negativos,

citaram o alto custo do medicamento e alguns eventos adversos, tais como: dor no local da aplicação, infecções fúngicas não invasivas e infecções respiratórias leves, ou, de forma mais abrangente, redução da imunidade.

Com relação a outras tecnologias, os principais aspectos positivos apontados foram a efetividade e o impacto significativo na qualidade de vida. A viabilidade do acesso por meio do SUS é outro aspecto apontado, como também os benefícios psicológicos. Já os principais aspectos negativos do uso de outras tecnologias foram a ausência ou curta duração da efetividade, bem como eventos adversos com impacto na imunidade e que podem concorrer para o desenvolvimento de quadros de tuberculose e infecções.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, na 135ª Reunião Ordinária, realizada no dia 08 de novembro de 2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação de ixequizumabe para tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença biológico em primeira linha, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Para essa recomendação, o Comitê considerou que ixequizumabe demonstrou eficácia semelhante, com custo de tratamento inferior a algumas alternativas disponíveis no SUS, dentre eles o secuquinumabe, comparador que apresenta a mesma classe terapêutica. Foi assinado o registro de deliberação nº 948/2024.

15. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 1, DE 14 DE JANEIRO DE 2025

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, ixequizumabe para tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença biológico em primeira linha, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.037466/2024-77.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE SUBSTITUTO 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 Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, ixequizumabe para tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa com falha ou intolerantes ao tratamento a um medicamento modificador do curso da doença biológico em primeira linha, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, 21 de dezembro de 2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - 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.

LEANDRO PINHEIRO SAFATLE

15. REFERÊNCIAS

1. Gossec L, Coates LC, de Wit M, Kavanaugh A, Ramiro S, Mease PJ, et al. Management of psoriatic arthritis in 2016: a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. *Nat Rev Rheumatol*. 10 de dezembro de 2016;12(12):743–50.
2. Karmacharya P, Chakradhar R, Ogdie A. The epidemiology of psoriatic arthritis: A literature review. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. junho de 2021;35(2):101692.
3. Toussiot E. Ixekizumab: an anti- IL-17A monoclonal antibody for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2 de janeiro de 2018;18(1):101–7.
4. Ministério da Saúde (Brasil). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: artrite psoriásica. Em: Portaria SAS/MS nº 1204 de 4 de novembro de 2014. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. p. 47–80.
5. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 30 de janeiro de 2019;71(1):5–32.
6. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JYM, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*. maio de 2008;58(5):851–64.
7. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. setembro de 2009;68(9):1387–94.
8. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EHS, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 30 de outubro de 2005;52(10):3279–89.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Psoriásica. Portaria Conjunta nº 09, de 21 de maio de 2021. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
10. Arthritis Foundation. What is psoriatic arthritis? [Internet]. Disponível em: <https://www.arthritis.org/about-arthritis/types/psoriatic-arthritis/what-is-psoriatic-arthritis.php>
11. Fitzgerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):214.
12. Myers WA, Gottlieb AB, Mease P. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. *Clin Dermatol*. setembro de 2006;24(5):438–47.
13. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 9 de março de 2017;376(10):957–70.
14. Felbo SK, Terslev L, Østergaard M. Imaging in peripheral and axial psoriatic arthritis: contributions to diagnosis, follow-up, prognosis and knowledge of pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 114(5):24–34.
15. Moraes FA, da Silva MRR, dos Santos JBR, Acúrcio FA, Almeida AM, Kakehasi AM, et al. Health-Related Quality of Life in Psoriatic Arthritis: Findings and Implications. *Value Health Reg Issues*. dezembro de 2021;26:135–41.
16. Tiwari V, Brent LH. Psoriatic Arthritis. 2024.
17. Scotti L, Franchi M, Marchesoni A, Corrao G. Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. agosto de 2018;48(1):28–34.
18. Ranza R, Carneiro S, Qureshi AA, Martins G, Rodrigues JJ, Romiti R, et al. Prevalence of Psoriatic Arthritis in a Large Cohort of Brazilian Patients with Psoriasis. *J Rheumatol*. maio de 2015;42(5):829–34.
19. Rossetto CN, Palominos PE, Machado NP, dos Santos Paiva E, Azevedo VF. Epidemiological analysis of patients with psoriatic arthritis in follow-up at the Brazilian Unified Health System. *Advances in Rheumatology*. 7 de setembro de 2023;63(1):47.

20. Gutierrez Ardila MV, Reyes JM, Santana CF, Alexandre RF. PSORIATIC ARTHRITIS PREVALENCE IN PSORITIC PATIENTS: BRAZIL, CHILE AND COLOMBIA CASES. *Value in Health*. outubro de 2018;21:S301.
21. Kerschbaumer A, Fenzl KH, Erlacher L, Aletaha D. An overview of psoriatic arthritis – epidemiology, clinical features, pathophysiology and novel treatment targets. *Wien Klin Wochenschr*. 7 de novembro de 2016;128(21–22):791–5.
22. Mease PJ. Tumour necrosis factor (TNF) in psoriatic arthritis: pathophysiology and treatment with TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 1º de abril de 2002;61(4):298–304.
23. Barnas JL, Ritchlin CT. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. novembro de 2015;41(4):643–63.
24. Freitas Nuñez D, Madrid-García A, Leon L, Candelas G, Núñez M, Bello N, et al. Factors Associated with Health-Related Quality of Life in Psoriatic Arthritis Patients: A Longitudinal Analysis. *Rheumatol Ther*. 21 de setembro de 2021;8(3):1341–54.
25. Celis R, Planell N, Fernández-Sueiro JL, Sanmartí R, Ramírez J, González-Álvaro I, et al. Synovial cytokine expression in psoriatic arthritis and associations with lymphoid neogenesis and clinical features. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):R93.
26. Boutet MA, Nerviani A, Gallo Afflitto G, Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints. *Int J Mol Sci*. 9 de fevereiro de 2018;19(2):530.
27. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Berg D, et al. Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. maio de 2016;14(5):574–97.
28. Vivekanantham A, McGagh D, Coates LC. Current treatments and recommendations for Psoriatic Arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. junho de 2021;35(2):101680.
29. Gudu T, Gossec L. Quality of life in psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 4 de maio de 2018;14(5):405–17.
30. Gossec L, Walsh JA, Michaud K, Holdsworth E, Peterson S, Meakin S, et al. Effect of Fatigue on Health-Related Quality of Life and Work Productivity in Psoriatic Arthritis: Findings From a Real-World Survey. *J Rheumatol*. 15 de julho de 2022;jrheum.211288.
31. Bergman MJ, Zueger P, Patel J, Saffore CD, Topuria I, Cavanaugh C, et al. Clinical and Economic Benefit of Achieving Disease Control in Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis: A Retrospective Analysis from the OM1 Registry. *Rheumatol Ther*. 4 de novembro de 2022;
32. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório nº 536. Ixequzumabe para tratamento de pacientes adultos com artrite psoriática ativa com resposta insuficiente ou intolerante ao tratamento com um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença. 2020;
33. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH COMMON DRUG REVIEW. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: IXEKIZUMAB (Taltz — Eli Lilly Canada Inc.) [Internet]. 2018 [citado 19 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0558_Taltz_PsA_Aug_23_18.pdf
34. Eli Lilly do Brasil LTDA. TALTZ® (ixequzumabe) [Bula para Profissionais da Saúde] [Internet]. 2022. Disponível em: https://assets.ctfassets.net/fhvti7ztpwfk/2qBgSYcpYjTVyYJKehx1wh/7b960cf3a0db86f054a02d8c7c5b8998/TALTZ_LIT_HCP_V03_01JUL22.pdf
35. 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*. junho de 2017;389(10086):2317–27.
36. Felson DT, LaValley MP. The ACR20 and defining a threshold for response in rheumatic diseases: too much of a good thing. *Arthritis Res Ther*. 3 de janeiro de 2014;16(1):101.

37. Carlin CS, Feldman SR, Krueger JG, Menter A, Krueger GG. A 50% reduction in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. junho de 2004;50(6):859–66.
38. Lu C, Wallace BI, Waljee AK, Fu W, Zhang Q, Liu Y. Comparative efficacy and safety of targeted DMARDs for active psoriatic arthritis during induction therapy: A systematic review and network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. dezembro de 2019;49(3):381–8.
39. Nash P, Dutz JP, Peterson S, Patel BP, Eaton K, Shawi M, et al. Systematic literature review and network meta-analysis of therapies for psoriatic arthritis on patient-reported outcomes. *BMJ Open*. 8 de novembro de 2023;13(11):e062306.
40. Mease PJ, McInnes IB, Tam LS, Rajalingam R, Peterson S, Hassan F, et al. Comparative effectiveness of guselkumab in psoriatic arthritis: updates to a systematic literature review and network meta-analysis. *Rheumatology*. 3 de abril de 2023;62(4):1417–25.
41. McInnes IB, Sawyer LM, Markus K, LeReun C, Sabry-Grant C, Helliwell PS. Targeted systemic therapies for psoriatic arthritis: a systematic review and comparative synthesis of short-term articular, dermatological, enthesitis and dactylitis outcomes. *RMD Open*. 23 de março de 2022;8(1):e002074.
42. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis*. janeiro de 2017;76(1):79–87.
43. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, Nash P, Liu Leage S, Li L, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis*. janeiro de 2020;79(1):123–31.
44. Wu D, Yue J, Tam LS. Efficacy and safety of biologics targeting interleukin-6, -12/23 and -17 pathways for peripheral psoriatic arthritis: a network meta-analysis. *Rheumatology*. 1º de março de 2018;57(3):563–71.
45. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. . 2º ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
46. Janssen. Remicade® (infliximabe) [Bula para Profissionais da Saúde] [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.janssen.com/brasil/sites/www_janssen_com_brazil/files/prod_files/live/remicade_pub_vps.pdf
47. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. [citado 9 de junho de 2024]. Disponível em: <http://www.fda.gov>
48. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 9 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.clinicaltrials.gov/search?cond=Psoriatic%20Arthritis&studyComp=2019-01-01_2024-06-10&aggFilters=ages:adult,phase:3%204,status:rec%20not%20act%20com%20enr%20ter,studyType:int
49. Página Inicial da Cadth - Canadian Agency for Drugs and Technologies [Internet]. [citado 9 de maio de 2024]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/>
50. Página Inicial do Nice - National Institute for Clinical Excellence [Internet]. [citado 9 de maio de 2024]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/search?q=Psoriatic+Arthritis>
51. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. [citado 9 de junho de 2024]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/>
52. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. [citado 9 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

53. National Institute for Health and Care Excellence. Ixekizumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs, Technology appraisal guidance. [Internet]. 2018. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta537/chapter/1-Recommendations>
54. Scottish Medicines Consortium. ixekizumab (Taltz®) [Internet]. 2018. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ixekizumab-taltz-fullsubmission-smc2097/>
55. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document (Ixekizumab; Taltz®) [Internet]. 2018. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/Ixekizumab-psd-july-2018>
56. Haute Autorité de Santé (HAS). TALTZ (ixékizumab) - Rhumatisme psoriasique [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3271027/en/taltz-ixekizumab-rhumatisme-psoriasique

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 publicações encontradas
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees #2 "Psoriatic Arthropathies" OR "Psoriasis Arthropathica" OR "Psoriasis, Arthritic" OR "Arthropathies, Psoriatic" OR "Psoriatic Arthritis" OR "Psoriatic Arthropathy" OR "Arthropathy, Psoriatic" OR "Arthritic Psoriasis" #3 #1 OR #2 #4 "ixekizumab" OR "Taltz" OR "LY2439821" OR "LY-2439821" #5 #3 AND #4	4 revisões 222 ensaios clínicos
MEDLINE (via Pubmed)	((("Arthritis, Psoriatic"[Mesh] OR "Psoriatic Arthropathies" OR "Arthritic Psoriasis" OR "Psoriatic Arthritis" OR "Psoriasis, Arthritic" OR "Psoriatic Arthropathy" OR "Arthropathies, Psoriatic" OR "Arthropathy, Psoriatic" OR "Psoriasis Arthropathica" OR "Arthritis, Psoriatic")) AND ("ixekizumab" [Supplementary Concept] OR "ixekizumab" OR "Taltz" OR "LY2439821" OR "LY-2439821")) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))))	186
LILACS (via BVS)	((("Artrite Psoriásica" OR "Arthritis, Psoriatic" OR "Artritis Psoriásica" OR "Artrite Psoriática" OR "Psoríase Artropática" OR "Psoríase Artrítica")) AND ("LY2439821" OR "Ixekizumab" OR "Ixekizumabe" OR "Taltz"))	0
EMBASE	('psoriatic arthritis'/exp OR 'arthritic psoriasis' OR 'arthritis psoriatica' OR 'arthritis, psoriasis' OR 'arthritis, psoriatic' OR 'arthropathic psoriasis' OR 'arthropathy, psoriatic' OR 'polyarthritis, psoriatic' OR 'psoriasis arthropathica' OR 'psoriasis pustulosa arthropathica' OR 'psoriasis, arthritis' OR 'psoriatic arthritis' OR 'psoriatic arthropathy' OR 'psoriatic polyarthritis' OR 'psoriatic rheumatism' OR 'psoriatic rheumatoid arthritis' OR 'rheumatoid arthritis, psoriatic') AND ('ixekizumab'/exp OR 'ixekizumab' OR 'ly 2439821' OR 'ly2439821' OR 'taltz') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis')	464



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136