CONITEC Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

Ixequizumabe para tratamento de pacientes adultos com artrite psoríaca ativa com resposta insuficiente ou intolerante ao tratamento com um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença

Nº 536
Agosto/2020

medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Ixequizumabe na artrite psoríaca ativa com resposta insuficiente ou intolerante ao tratamento com medicamentos modificadores do curso da doença

Brasília – DF
2020

2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde
Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde
Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde
Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70058-900 – Brasília/DF
Tel: (61) 3315-3466
Site: http://conitec.gov.br/
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

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

Análise Crítica

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA (NATS/INC).

Ivan Ricardo Zimmermann

Marisa Santos

Monitoramento de Horizonte Tecnológico

Thaís Conceição Borges

Revisão

Clementina Corah Lucas Prado

Gustavo Luís Meffe Andreoli

Supervisão

Vania Cristina Canuto dos Santos

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de tratamento da artrite psoríaca 14
Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos 19
Figura 3. Rede de comparações elegíveis com base nos estudos randomizados incluídos. fonte: Wu, 2018 24
Figura 4. Avaliação do Risco de viés dos estudos incluídos. 24
Figura 5. Relação do desempenho dos tratamentos nos desfechos de efetividade e segurança 27

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia 17
Quadro 2. Avaliação da confiança das evidências com base no sistema GRADE para o desfecho ACR50 30
Quadro 3. Avaliação da confiança das evidências com base no sistema GRADE para o desfecho de eventos adversos graves 30
Quadro 4. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com artrite psoríaca com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD. 37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) 17
Tabela 2. Termos utilizados nas estratégias de busca 18
Tabela 3. Características dos principais estudos incluídas na busca de evidências do demandante 20
Tabela 4. Ranqueamento dos tratamentos com bases nos resultados de efetividade e segurança 25
Tabela 5. Estudos do ixequizumabe incluídos na atualização da comparação com o secuquinumabe por meio da meta-análise em rede 28
Tabela 6. Ranqueamento dos tratamentos incluídos no modelo de comparação indireta atualizado 29
Tabela 7. Custo por respondedor durante 52 semanas 32
Tabela 8. Resumo da população elegível estimada 34
Tabela 9. divisão de mercado no cenário de referência. 34
Tabela 10. Participação de mercado no cenário alternativo 35
Tabela 11. Evolução do impacto orçamentário ao longo dos anos 36

SUMÁRIO

1. CONTEXTO 3
2. APRESENTAÇÃO 5
3. CONFLITOS DE INTERESSE 5
4. RESUMO EXECUTIVO 6
5. CONDIÇÃO CLÍNICA 10
5.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos 10
5.2 Tratamento recomendado 12
6. A TECNOLOGIA 15
6.1 Descrição 15
6.2 Ficha técnica 15
6.3 Preço proposto para incorporação 17
7. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA 17
7.1 Evidências apresentadas pelo demandante 17
7.2 Avaliação crítica da demanda 21
7.3 Evidência Clínica 22
7.4 Avaliação Econômica 31
7.5 Análise de Impacto Orçamentário 33
7.6 Avaliação por outras agências de ATS 36
7.7 Monitoramento do horizonte tecnológico 37
7.8 Considerações gerais 38
8. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC 40
9. CONSULTA PÚBLICA 40
9.1 Contribuições técnico-científicas 41
9.2 Contribuições sobre experiência ou opinião 49
9.3 Avaliação global das contribuições 54
10. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC 54
11. DECISÃO 54
12. REFERÊNCIAS 56
13. ANEXOS 61

1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei n° 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da Conitec foram publicados no Decreto n° 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto n° 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – 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 e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em

consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da Conitec, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto n° 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 30/09/2019, pela Eli Lilly do Brasil Ltda, sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do ixequizumabe no tratamento de adultos com artrite psoríaca ativa com resposta insuficiente ou intolerante ao tratamento com medicamentos modificadores do curso da doença.

3. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

4. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ixequizumabe (Taltz®)

Indicação: Pacientes adultos com artrite psoríaca (AP) ativa, com uma resposta insuficiente ou intolerantes ao tratamento com um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD).

Demandante: Eli Lilly do Brasil Ltda

Introdução: A artrite psoríaca (AP) é a doença articular inflamatória associada à psoríase, também autoimune, poligênica, de etiologia indefinida, na qual as citocinas relacionadas aos linfócitos T têm um papel central como na psoríase. Estima-se que a prevalência geral da AP esteja em torno de 0,02% a 0,25% e que 1 em cada 4 pacientes com psoríase tem artrite psoríaca: 23,8% (IC 95%: 20,1% a 27,6%). No Sistema Único de Saúde (SUS) é garantido aos pacientes o acesso às opções de tratamentos com medicamentos, incluindo os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) ibuprofeno e naproxeno; os glicocorticoides prednisona e metilprednisolona; os medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCD-s) sulfassalazina (SSZ), metotrexato (MTX), leflunomida e ciclosporina; os MMCD biológicos (MMCD-b) adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe; e o inibidor de citocinas anti-IL-17 secuquinumabe

Pergunta: 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 MMCD biológico?

Evidências científicas: Uma revisão sistemática com meta-análise em rede objetivou avaliar a eficácia e segurança comparativa dos biológicos pertencentes à classe dos inibidores da interleucina (IL-6, IL-12/23 e IL-17) em pacientes com artrite psoríaca ativa. Foi avaliado o desempenho das tecnologias quanto às respostas no instrumento ACR (ACR20, ACR50), na semana 24; qualquer evento adverso (EA); eventos adversos graves (EAG); e tolerabilidade (descontinuação devido a EA), na semana 16 ou 24. Após recuperar 329 estudos, a revisão incluiu 6 estudos avaliando os inibidores de interleucina secuquinumabe, ustequinumabe, clazaquizumabe e ixequizumabe, com um total de 2.411 pacientes. Na análise de risco de viés, não foram identificados pontos críticos, exceto o fato de que todos os seis estudos relataram o uso da última observação transportada para imputação de dados ausentes (Do inglês, *last observation carried forward* - LOCF) e que todos os estudos incluídos receberam financiamento

de um organismo comercial com fins lucrativos. Ao realizar o ranqueamento com todos os tratamentos disponíveis no SUS (não apenas os medicamentos em discussão neste relatório), com base nas estimativas de SUCRA, os resultados do estudo indicam que o secuquinumabe 300 mg mensalmente tem a maior efetividade na obtenção de respostas ACR20 (SUCRA = 96,42) e ACR50 (SUCRA = 91,64). O estudo também indica que clazaquizumabe 200mg mensalmente, ustequinumabe 45mg a cada 12 semanas e secuquinumabe 150mg mensalmente tenham a menor probabilidade de ter EA, EAG e descontinuação devido a EA. Na relação geral do desempenho dos tratamentos em todos os desfechos de efetividade e segurança, o secuquinumabe se destaca como a melhor opção de tratamento em ambas as doses de 300 mg e 150 mg e o ixequizumabe a pior opção para o tratamento da artrite psoríaca. Após a condução de uma atualização da meta-análise em rede para incluir dois novos estudos do ixequizumabe (SPIRIT-P2 e SPIRIT-H2H), não considerados na meta-análise original, pode-se observar que o secuquinumabe ainda se mantém com maior probabilidade no *ranking* de melhor tratamento. Em ambos os desfechos de efetividade e segurança, o nível de certeza das evidências foi considerado moderado, com reduções de efetividade devido à limitada similaridade das populações estudadas com ixequizumabe, secuquinumabe, a linha de tratamento em discussão (falha aos anti-TNF) e reduções devido à imprecisão no desfecho de EAG.

Avaliação econômica: Para a análise econômica, o demandante encaminhou um estudo de "análise de custo por resposta" ou "custo por respondedor", que foi atualizado incluindo a comparação com o secuquinumabe. Nessa linha, ao considerar os custos e benefícios incrementais em relação ao adalimumabe, seriam necessários R$ 19.350,54 para cada resposta adicional no ACR50 com o secuquinumabe. O medicamento ixequizumabe não demonstrou superioridade na obtenção do ACR50 quando comparado ao adalimumabe, mas sim no desfecho combinado do ACR50/PASI100, onde seriam necessários R$ 71.284,24 por cada resposta adicional no ACR50/PASI100. Ressalta-se que tal análise carece do rigor metodológico das avaliações econômicas completas e seus resultados possuem sérias limitações de interpretação.

Avaliação de impacto orçamentário: O demandante encaminhou um modelo de impacto orçamentário com o objetivo de analisar o impacto da incorporação de ixequizumabe ao longo de 5 anos no tratamento de pacientes com artrite psoríaca na perspectiva do SUS. Após a análise crítica do modelo encaminhado, considerou-se possuir um racional adequado e coerente com a perspectiva do SUS, contudo, com pontos críticos a serem revisados. Em sua proposta original, o demandante apresenta uma estimativa de economia de R$ 5,6 milhões em cinco anos. Com a

revisão e atualização dos dados, sobretudo ao considerar os custos do tratamento de indução, essa economia deixa de existir e passa a ser estimado um impacto incremental de mais de R$ 58 milhões.

Experiência internacional: O ixequizumabe é recomendado na artrite psoríaca ativa pelas agências *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), da Inglaterra, e *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), do Canadá.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram detectadas no horizonte seis potenciais tecnologias para o tratamento de pacientes com artrite psoríaca com uma resposta insuficiente ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD**:** apremilaste, bimequizumabe, filgotinibe, guselcumabe, risanquizumabe, upadacitinibe.

Considerações: A partir das estimativas de efetividade comparativa disponíveis, por meio de meta-análises em rede, é possível observar que o secuquinumabe, tratamento disponível no SUS, se destaca como a melhor opção de tratamento na indicação dessa submissão quando comparado a outras opções, inclusive o ixequizumabe, que foi considerada a pior opção para o tratamento da artrite psoríaca na relação geral do desempenho nos desfechos de efetividade e segurança. Além disso, estima-se que a incorporação do ixequizumabe possa implicar um impacto incremental de mais de R$ 58 milhões.

Recomendação preliminar da Conitec: A Conitec, em sua 85ª reunião ordinária, no dia 04 de fevereiro de 2020, recomendou a não incorporação no SUS do ixequizumabe para artrite psoríaca ativa com resposta insuficiente ou intolerante ao tratamento com medicamentos modificadores do curso da doença.

Consulta pública: Foram recebidas 134 contribuições técnico-científicas e 222 contribuições de experiência ou opinião, sendo a maioria discordante da recomendação preliminar da Conitec. Após análise do texto das contribuições, foram identificados pontos como o anseio por novas opções terapêuticas, dificuldade de acesso pelo alto custo unitário do medicamento, assim como foram apresentados novos dados técnicos e ressaltadas limitações da análise preliminar. No entanto, não foram fornecidas evidências científicas que dessem suporte à superioridade do ixequizumabe frente ao secuquinumabe ou que fornecessem melhores subsídios de comparação do que o uso da comparação indireta. O laboratório fabricante ofereceu uma nova proposta de preço equivalente à redução de 2,7% do preço proposto inicialmente e um novo modelo de impacto orçamentário indicando uma redução de gastos de até R$ 49.893.362,00 ao longo dos 5 anos na ocasião de incorporação na mesma linha e indicação do secuquinumabe. A

Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial, pela não incorporação do ixequizumabe, devido à incerteza de benefícios em relação ao perfil de desempenho de efetividade e segurança das opções terapêuticas já disponíveis no SUS.

Recomendação final: Os membros da Conitec presentes na 89ª reunião ordinária no dia 06 de agosto de 2020, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a não incorporação no SUS do ixequizumabe para artrite psoríaca ativa com resposta insuficiente ou intolerante ao tratamento com medicamentos modificadores do curso da doença. Considerou-se os mesmos argumentos para a recomendação preliminar, o ixequizumabe não apresenta benefícios em relação ao perfil de desempenho de efetividade e segurança das opções terapêuticas já disponíveis no SUS.

Decisão: Não incorporar o ixequizumabe para tratamento de pacientes adultos com artrite psoríaca ativa com resposta insuficiente ou intolerante ao tratamento com um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme Portaria nº 31, publicada no Diário Oficial da União nº 160, seção 1, página 118, em 20 de agosto de 2020.

5. CONDIÇÃO CLÍNICA

5.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A psoríase é uma doença inflamatória sistêmica crônica com manifestações frequentemente cutâneas, ungueais e articulares, cursando normalmente de forma remitente e recorrente [1,2]. Em relação às manifestações articulares, a artrite psoríaca (AP) é a doença articular inflamatória associada à psoríase, também autoimune, poligênica, de etiologia indefinida, na qual as citocinas relacionadas aos linfócitos T têm um papel central como na psoríase (células T na pele são predominantemente CD4 positivas e CD8 negativas, enquanto no líquido sinovial são CD8 positivas) [3,4]. Apesar de ser uma doença com fisiopatologia diferente da artrite reumatoide, observa-se também um aumento de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF-alfa, IL-1, IL-6 e IL-8 no líquido sinovial de pacientes com AP, assim como também ocorre a regulação positiva de IL-10, IL-13, TNF-alfa sérico e fator de crescimento epidérmico semelhante à artrite reumatoide [5].

Estima-se que a prevalência geral da AP esteja em torno de 0,02% a 0,25%, com a psoríase cutânea precedendo a artrite em aproximadamente 75% dos casos, podendo, entretanto, ocorrer posteriormente ou de forma simultânea. De maneira geral, 1 em cada 4 pacientes com psoríase tem artrite psoríaca: 23,8% (IC 95%: 20,1% a 27,6%) [6]. Contudo, essa frequência pode variar de forma ampla de 5% a 42% dos pacientes com a psoríase cutânea, dependendo da região geográfica e da gravidade do quadro cutâneo [4,7]. Após a espondilite anquilosante, é a segunda doença mais prevalente do grupo das espondilartrites no Brasil [4]. Apesar de ocorrer em qualquer faixa etária, o pico de incidência seria por volta dos 40 e 50 anos de idade, sem diferenças relacionadas ao sexo, ressaltando no fato da forma espondilítica afetar três a cinco vezes mais homens [7].

Apesar da utilidade da sorologia negativa para o fator reumatoide, não existem testes laboratoriais específicos para a AP, sendo o diagnóstico, assim como na psoríase, clínico. A AP pode se apresentar com ou sem lesões cutâneas óbvias, com envolvimento mínimo da pele (por exemplo, couro cabeludo, umbigo, fenda interglútea) ou apenas com malformações nas unhas. Alguns achados em exames de imagem podem auxiliar o diagnóstico, sendo a erosão óssea e cartilaginosa com formação de pontes ósseas caraterísticas da AP, mais frequentes nas articulações interfalângicas, calcificações paravertebrais, formação óssea justa-articular e deformidades do tipo “lápis-na-xícara” [4]. De acordo com o local da inflamação articular, a AP pode ser classificada em artrite axial, artrite periférica ou entesite. Dentre os critérios

diagnósticos propostos, destaca-se o *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* (CASPAR) que, com boa acurácia diagnóstica e facilidade de aplicação na prática clínica, diagnostica o paciente com AP quando apresenta doença inflamatória articular (periférica, axial ou entesítica) e três ou mais pontos das seguintes categorias [8]:

- Psoríase atual (com pontuação 2)
- Uma história de psoríase (na ausência de psoríase atual; atribui-se uma pontuação de 1)
- História familiar de psoríase (na ausência de psoríase atual e história de psoríase; atribui-se uma pontuação de 1)
- Dactilite (com pontuação 1)
- Formação de osso novo justa-articular (com pontuação 1)
- Negatividade de Fator Reumatoide (com pontuação 1)
- Distrofia das unhas (com pontuação 1)

Após o diagnóstico, a doença costuma ter um curso remitente e recorrente, podendo ser avaliada quanto à sua atividade com uso de instrumentos específicos conforme a manifestação predominante (periférica, axial ou entesítica): *Disease Activity in PSoriatic Arthritis* (DAPSA), *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS), *Leeds Enthesitis Index* (LEI) e *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) [4]. Outros instrumentos úteis no monitoramento dos pacientes incluem a resposta terapêutica com *o Disease Activity Score* (DAS), a EULAR e o *American College of Rheumatology* (ACR) Response Criteria. Dado que se tratam de adaptações de instrumentos utilizados para a artrite reumatoide, e, portanto, consideram apenas o acometimento articular, o PCDT vigente destaca o uso do *Minimal Disease Activity* (MDA) por ser um instrumento específico para a AP e considerar o acometimento articular, cutâneo, entesite, dactilite, dor, avaliação global do paciente, incluindo a sua capacidade funcional e qualidade de vida [4].

Na maioria dos pacientes, os sintomas musculo-esqueléticos são insidiosos no início e, em sua evolução, até 40% dos pacientes podem desenvolver artrite erosiva e deformadora. Cerca de 7% dos pacientes com AP podem necessitar de cirurgia musculoesquelética. Da mesma forma, estudos observacionais apontam que há um risco significativamente maior de hipertensão, obesidade, hiperlipidemia, diabetes mellitus tipo 2 e eventos cardiovasculares em pacientes com AP do que naqueles com psoríase sem artrite [9,10].

5.2 Tratamento recomendado

O objetivo do tratamento da AP seria o controle do processo inflamatório, sendo os aspectos cutâneos e articulares da doença geralmente tratados simultaneamente, buscando-se a remissão ou o controle da atividade da doença [4]. No Sistema Único de Saúde (SUS), os critérios diagnósticos e terapêuticos da AP estão definidos pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Psoríaca, o qual teve sua versão vigente revisada e publicada em outubro de 2018 [4]. De acordo com o documento, dentre outras situações, os pacientes com o quadro de AP classificados pelos critérios CASPAR, devem ter acesso às opções de tratamentos com medicamentos, incluindo os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) ibuprofeno e naproxeno; os glicocorticoides prednisona e metilprednisolona; os medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCD-s) sulfassalazina (SSZ), metotrexato (MTX), leflunomida e ciclosporina; os MMCD biológicos (MMCD-b) adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe; e o inibidor de citocinas anti-IL-17 secuquinumabe.

Seguindo o PCDT vigente [4] e considerando a evolução e gravidade da doença, os AINEs representam a primeira linha de tratamento da AP com manifestações articulares. Injeções intra-articulares de corticoide podem ser utilizadas como terapia adjuvante nas manifestações localizadas da doença e glicocorticoide sistêmico, em baixas doses por curto período, também pode ser uma opção de tratamento. Os chamados medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCD-s) representam a segunda linha terapêutica para os casos de AP periférica com persistência dos sintomas musculoesqueléticos. Entre eles, o MTX deve ser a primeira escolha e, em caso de intolerância, pode ser utilizado outro da mesma linha terapêutica (sulfassalazina, leflunomida ou ciclosporina). Por não haver evidências de melhora da sua condição ou controle da progressão, os MMCD-s não são preconizados para o acometimento da forma axial.

Em relação aos MMCD biológicos – MMCD-b (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe) preconizados no PCDT, podem ser utilizados em monoterapia e em caso de falha, associados ou não ao MTX, para melhora nos componentes cutâneo e articular, sem diferenças nos desfechos de eficácia e segurança entre os medicamentos. Para pacientes com AP periférica grave e pior prognóstico, como erosão óssea e limitação funcional ou para pacientes com AP axial, o tratamento deve ser iniciado com MMCD-b como primeira linha de tratamento.

O medicamento secuquinumabe, inibidor de citocina anti-interleucina 17 (anti-IL17), não é utilizado em primeira etapa, na linha dos biológicos, no algoritmo de tratamento de AP,

constante no PCDT [4]. Assim como no tratamento da psoríase cutânea, a via da IL-17 tem sido bastante defendida no tratamento da AP, dado que estudos sugerem que a doença seja impulsionada pela ativação de células T auxiliares 17 (Th17), associada à inflamação promovida pelo TNF, o que é consistente com as respostas clínicas aos inibidores da IL-23/IL-17, como ustequinumabe e secuquinumabe [11]. O medicamento ustequinumabe não foi incorporado ao PCDT de AP, seguindo recomendação antecedente da Conitec (Relatório de Recomendação nº 337 de janeiro de 2018). Dessa forma, o algoritmo de tratamento com medicamentos biológicos disposto no PCDT de AP refere que o secuquinumabe deve ser indicado apenas para o tratamento de adultos com resposta inadequada a MMCD-s ou MMCD-b ou em caso de intolerância a MMCD-b. Tais escolhas estão representadas didaticamente no fluxograma de escolha de tratamento, de acordo com a manifestação da doença do referido PCDT (Figura 1):

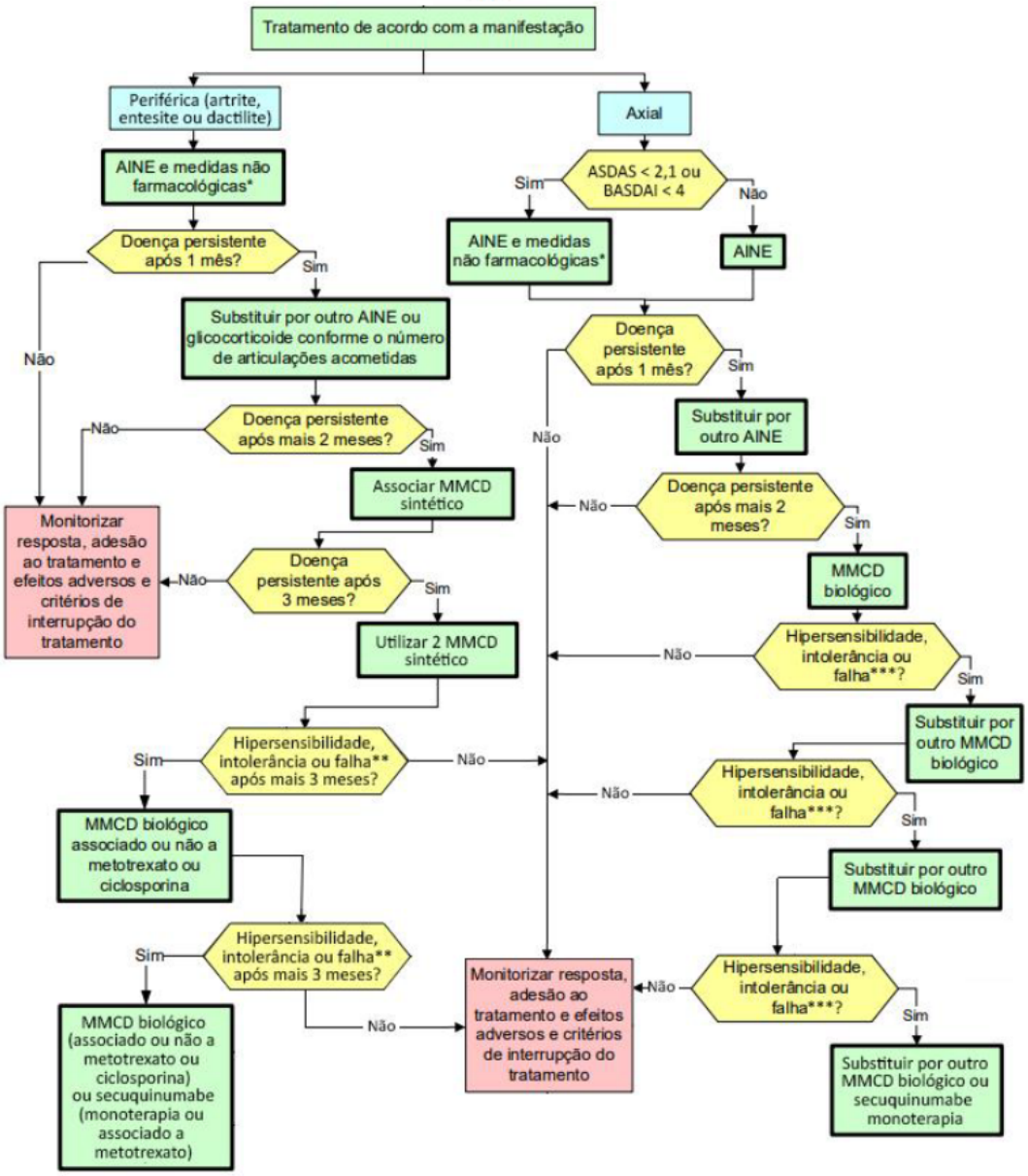


FIGURA 1. FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO DA ARTRITE PSORÍACA (FONTE: BRASIL, 2018)

O ixequizumabe, outro medicamento biológico inibidor da IL-17A, não é uma das opções recomendadas no PCDT vigente. Desse modo, é discutida neste relatório a proposta apresentada pela empresa fabricante Eli Lilly do Brasil Ltda de sua incorporação como tratamento para pacientes adultos com artrite psoríaca (AP) ativa e resposta insuficiente ou intolerantes ao tratamento com um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD).

6. A TECNOLOGIA

6.1 Descrição

O ixequizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (mAb) produzido por tecnologia de DNA recombinante com atividade neutralizante de alta afinidade da interleucina 17A (IL-17A) [12]. Assim, diferentemente dos agentes inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF) e semelhante ao secuquinumabe, o ixequizumabe possui ação contra a psoríase e AP ao modular as respostas biológicas que são induzidas ou reguladas pela IL-17A [11]. A via da IL-17A tem seu potencial terapêutico na hipótese de que sua ação leva a liberação de outros mediadores pró-inflamatórios que propagam a reação inflamatória e crônica da doença, onde o TNF-α teria um papel auxiliar na promoção da inflamação por meio do sinergismo com a IL-17A [11,13].

6.2 Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Ixequizumabe

Nome comercial: Taltz®

Apresentação: Solução injetável de dose-única contendo 80 mg de ixequizumabe em 1 mL (80 mg/mL) com caneta aplicadora

Detentor do registro: Eli Lilly do Brasil Ltda

Fabricante: Eli Lilly and Company (EUA)

Indicação aprovada na Anvisa: Indicado para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave elegíveis à terapia sistêmica ou fototerapia; em monoterapia ou em associação com o metotrexato para o tratamento da artrite psoríaca ativa em pacientes adultos com uma resposta insuficiente ou intolerantes ao tratamento com um ou mais fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs); para o tratamento de espondiloartrite axial radiográfica/espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos, que não tenham respondido adequadamente à terapia convencional.

Indicação proposta pelo demandante: Pacientes adultos com artrite psoríaca (AP) ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD).

Posologia e Forma de Administração: A dose recomendada é 160 mg por injeção subcutânea (duas injeções de 80 mg) na semana 0, seguida de 80 mg a cada 4 semanas. Para pacientes com artrite psoríaca e psoríase em placas moderada a severa coexistentes, utilizar o regime de dose para psoríase em placas: 160 mg por injeção subcutânea (duas injeções de 80 mg) na semana 0, seguida por uma injeção de 80 mg nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12 e então, 80 mg a cada 4 semanas.

Patente: São relatadas duas patentes pendentes de aprovação: PI061972-2, solicitada em 2006 e BR112014021308-9, solicitada em 2013**.**

Contraindicações: Pacientes com hipersensibilidade grave conhecida ao ixequizumabe ou a qualquer um dos excipientes.

Precauções: Deve ser usado com cautela em pacientes com infecção crônica ou infecção ativa clinicamente importante, tais como os tratados para HIV, HBV e HCV. Não deve ser administrado a pacientes com tuberculose ativa (TB). Recomenda-se precaução ao prescrever TALTZ para pacientes com doença inflamatória intestinal, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, e os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados. Antes do início da terapia, considerar a conclusão de todas as imunizações adequadas à idade de acordo com as diretrizes atuais de imunização. Como medida de precaução, é preferível evitar o uso durante a gravidez. Os benefícios da amamentação sobre o desenvolvimento e a saúde do bebê devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe. A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos (< 18 anos de idade) não foram avaliadas.

Eventos adversos: As reações adversas mais frequentes (> 10%) foram reações no local da injeção e infecções do trato respiratório superior, seguidas das reações comuns (entre 1 e 10%) de trombocitopenia (Grau 1), náuseas e infecções por tinea. Como raras (<1%), são citadas as reações de hipersensibilidade grave, infecções graves, neutropenia, rinite, candidíase oral, urticária, influenza, conjuntivite, doença inflamatória intestinal e angioedema.

6.3 Preço proposto para incorporação

QUADRO 1. APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA

Apresentação	Preço proposto para a incorporação*	Preço Fábrica (ICMS 18%) **	Preço praticado em compras públicas***
Seringa preenchida com 1 mL de solução injetável a 80 mg/mL de ixequizumabe + 1 caneta aplicadora	R$ 1.225,73	R$ 5.271,74	R$ 4.208,96

*Preço apresentado pelo demandante, desonerado de impostos (0% de PIS/COFINS e 0% de ICMS), assumindo que o medicamento será enquadrado em lista positiva.

**2 Lista de preços de medicamentos - Preço Fábrica (PF) e Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos. Acesso em 07/01/2020.

***3 Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS). Disponível em: http://bps.saude.gov.br/login.jsf. Acesso em 20/12/2019.

7. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Eli Lilly do Brasil Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do ixequizumabe no tratamento de adultos com AP ativa, com uma resposta insuficiente ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD visando avaliar sua incorporação no SUS.

7.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes adultos com artrite psoríaca ativa, com uma resposta insuficiente ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD.
Intervenção (tecnologia)	Ixequizumabe.
Comparação	Medicamentos modificadores do curso da doença biológicos atualmente ofertados pelos SUS (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e secuquinumabe).
Desfechos (*Outcomes*)	Avaliação clínica: eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde.
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados.

Fonte: Documento original encaminhado pelo demandante.

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

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca até agosto de 2019 nas bases de dados: The Cochrane *Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), descritas n Tabela 2:

TABELA 2. TERMOS UTILIZADOS NAS ESTRATÉGIAS DE BUSCA

BASE	TERMOS
BIBLIOTECA COCHRANE	(Arthritis, Psoriatic) AND (Ixekizumab OR Taltz OR LY2439821)
PUBMED	(("Arthritis, Psoriatic"[Mesh] OR "Psoriasis, Arthritic" OR "Arthritic Psoriasis" OR "Psoriatic Arthritis" OR "Psoriasis Arthropathica" OR "Psoriatic Arthropathy" OR "Arthropathies, Psoriatic" OR "Arthropathy, Psoriatic" OR "Psoriatic Arthropathies")) AND ("ixekizumab" [Supplementary Concept] OR "Taltz" OR "LY2439821" OR "LY-2439821")
LILACS	("Arthritis, Psoriatic" OR "Artritis Psoriásic" OR "Artrite Psoríaca") AND ("ixekizumab" OR "Taltz")
CRD	(Arthritis, Psoriatic) AND (Ixekizumab OR Taltz OR LY2439821)

Fonte: Documento original encaminhado pelo demandante.

Para identificar as evidências clínicas, o demandante selecionou referências de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade:

- Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados de fase III;
- Envolvendo pacientes adultos com AP ativa, com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCDs (sintéticos ou biológicos);
- Comparação direta ou indireta com os MMCD biológicos ofertados pelos SUS, para desfechos de eficácia, segurança ou QVRS.

A partir da estratégia e critérios foram identificados 40 títulos (incluindo duplicatas) e incluídas cinco referências ao final da seleção (Figura 2).

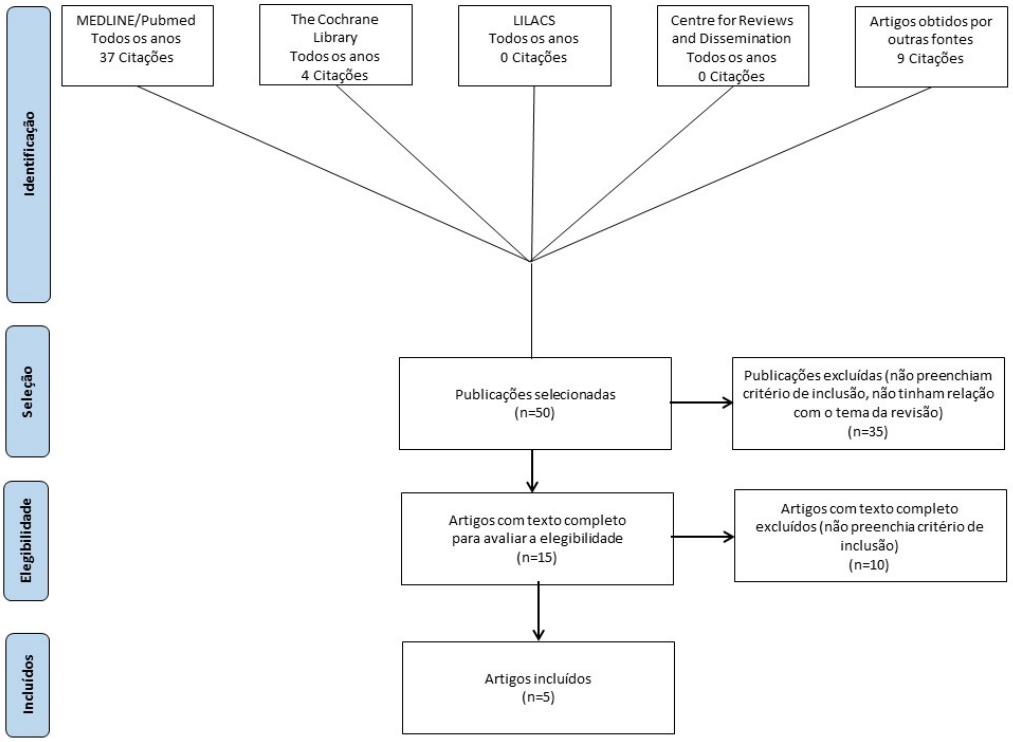


FIGURA 2. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE ESTUDOS APRESENTADO PELO DEMANDANTE

As 5 referências remetem ao relato de uma meta-análise em rede, publicada por Wu, 2017 [14] e 4 diferentes relatos do mesmo ensaio clínico randomizado publicado por Mease, 2017 [15]. O demandante conduziu uma análise crítica dos estudos incluídos de acordo com questionários recomendados para cada tipo de estudo. As principais características da revisão e dos estudos incluídos na seleção estão descritas na Tabela 3.

TABELA 3. CARACTERÍSTICAS DOS PRINCIPAIS ESTUDOS INCLUÍDAS NA BUSCA DE EVIDÊNCIAS DO DEMANDANTE

Autor, data	**Wu, 2017 [14]**	**Mease, 2017 [15]**
País onde foi realizado	Não se aplica	Estados Unidos, Bélgica, Bulgária, Canadá, República Checa, Estônia, França, Japão, México, Holanda, Polônia, Rússia, Espanha, Ucrânia e Reino Unido.
Desenho	Revisão sistemática com metanálise em rede.	Estudo clínico de fase III, randomizado, multicêntrico (15 países), duplo-cego, controlado por placebo e por comparador ativo (adalimumabe)
População	Pacientes adultos (≥18 anos de idade) com AP ativa.	Pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com diagnóstico de AP por pelo menos seis meses, com ≥ 3 articulações dolorosas do total de 68 e ≥ 3 articulações edemaciadas no total de 66.
Intervenção e comparadores	Ixequizumabe, secuquinumabe, ustequinumabe e clazaquizumabe.	IXEQ4W ou IXEQ2W e 40 mg de adalimumabe a cada duas semanas *versus* placebo.
Desfechos	**Eficácia:** ACR20 e ACR50 na semana 24; **Segurança e tolerabilidade:** qualquer EA, EASs e tolerabilidade.	**Primário de eficácia**: proporção de pacientes que alcançaram resposta ACR20 na semana 24; **Secundários de eficácia:** proporção de pacientes que alcançaram respostas ACR50 ou ACR70, proporção de pacientes que alcançaram PASI 75, 90 e 100, porcentagem de BSA afetada, variação no HAQ-DI, variação no escore mTSS em relação ao *baseline,* e variação no DAS28-PCR, em relação ao *baseline*, *vs.* placebo. **Adicionais de eficácia**: avaliação de entesite, dactilite, NRS e versão modificada do NAPSI.

Fonte: Documento original encaminhado pelo demandante

7.2 Avaliação crítica da demanda

Após análise crítica do material encaminhado, considerando as alocações dos tratamentos com medicamentos biológicos do PCDT vigente de artrite psoríaca [4], julga-se inadequada a escolha dos comparadores adotada pelo demandante. Isso, porque, como descrito na Tabela 1, o parecer tratou todos os medicamentos biológicos como opções comparáveis ao ixequizumabe. Contudo, como ressaltado no próprio dossiê submetido, o secuquinumabe, outro medicamento da mesma classe do ixequizumabe (anti-IL17), possui seu uso restrito aos pacientes que não tiveram resposta aos medicamentos biológicos de outras classes (anti-TNF). Ou seja, buscando a coerência de classe farmacológica, alocação estabelecida nos algoritmos de tratamento preconizados pelo PCDT e a busca das melhores informações para a decisão das recomendações da Conitec, a comparação mais adequada do ixequizumabe seria com o medicamento secuquinumabe. Dado que se tratam de comparações diferentes e portanto perguntas clínicas diferentes, apenas a pergunta de maior relevância clínica foi avaliada neste relatório, uma vez que, no caso de mais de uma indicação, devem ser protocoladas na Conitec solicitações específicas para cada uma das indicações, conforme Art. 15 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011 e Art. 26 da Portaria nº 2.009, de 13 de setembro de 2012.

Apesar disso, os demais pontos da pergunta e da estratégia de busca não foram prejudicados: a estrutura da estratégia de busca (seleção ampla de termos e sem filtros de forma que a busca fosse sensível), as bases de dados (incluindo as principais fontes de revisão sistemática de ensaios clínicos), os critérios de elegibilidade e a seleção dos estudos (exceto pela não restrição de comparadores citada). Foram reproduzidas as estratégias de busca apresentadas pelo demandante, sendo recuperados 7 novos títulos na base Pubmed (44 vs. 37). Dentre esses, foram identificadas revisões sistemáticas potencialmente elegíveis [16,17] que não foram consideradas pelo demandante. A busca na biblioteca Cochrane, Lilacs e CRD não recuperou resultados novos.

Considerando o preenchimento dos critérios do instrumento AMSTAR e a disponibilidade de dados de efetividade comparativa por meio de meta-análise em rede aplicáveis ao escopo desta discussão (ixequizumabe vs secuquinumabe), serão discutidos de forma mais aprofundada no tópico da evidência clínica os dados da revisão de Wu, 2018 [14], a qual também foi considerada pelo demandante em sua submissão. Observou-se também que os achados e conclusões desta revisão são consistentes com as demais revisões sistemáticas identificadas.

Adicionalmente, ressalta-se que os relatos do estudo SPIRIT-P2[18] e SPIRIT-H2H [19], encaminhados pelo demandante e identificados em buscas mais recentes, não foram considerados na meta-análise em rede de Wu, 2018 [14]. Dessa forma, tanto os achados das novas referências identificadas quanto os achados da revisão de Wu, 2018 [14] foram analisadas em relação à sua consistência, e foi prevista a possibilidade de atualização da comparação indireta do ixequizumabe contra o secuquinumabe da meta-análise em rede de Wu, 2018 [14], por meio dos métodos descritos detalhadamente em Zimmermann, 2015 [20].

Os demais artigos e resumos incluídos no parecer original discorrem sobre análises integradas, subanálises, relatos de períodos de extensão, estudos de descontinuação (SPIRIT-P3) ou apresentam resultados de estudos já considerados nesta revisão e, portanto, não serão discutidos nesta seção.

7.3 Evidência Clínica

Wu, 2018 [14]

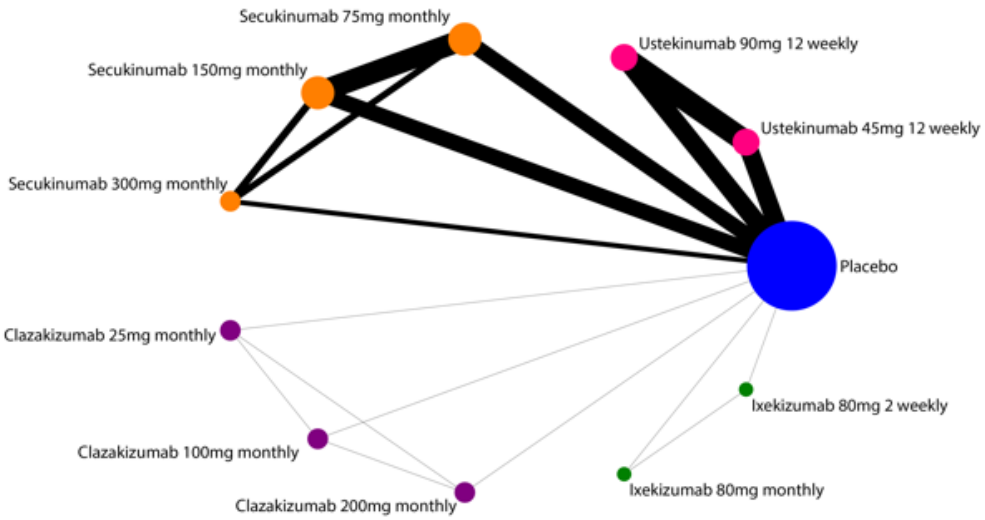
A revisão sistemática teve o objetivo de avaliar a eficácia e segurança comparativa dos biológicos pertencentes à classe dos inibidores da interleucina (IL-6, IL-12/23 e IL-17) em pacientes com artrite psoríaca ativa. Para tanto foram consultadas até dezembro de 2016 as fontes: PubMed, Embase, *Web of Knowledge* e *ClinicalTrials.gov*. Apesar dos autores estabelecerem a exclusão de estudos relatados em um idioma diferente do inglês, todas as buscas foram conduzidas sem restrição de idiomas. Foram considerados todos os ensaios clínicos de tratamentos sistêmicos em adultos (acima de 18 anos) com diagnóstico de artrite psoríaca avaliando a eficácia ou segurança de medicamentos da classe IL-6, IL-12/23 ou IL-17 em comparação com qualquer medicamento MMCD biológico, MMCD sintético, glicocorticoide, AINE, combinação de qualquer um destes ou placebo placebo ou outro agente ativo. Como desfecho de efetividade, a revisão considerou as respostas com base no instrumento ACR (ACR20, ACR50)[i] na semana 24 e como segurança, qualquer efeito adverso (EA), eventos adversos graves (EAG) e tolerabilidade (descontinuação devido a EA) na semana 16 ou 24.

i ACR20: Trata-se de uma medida composta definida como uma melhora de 20% no número número de articulações dolorosas e edemaciadas e uma melhoria de 20% em três dos seguintes cinco critérios: avaliação global do paciente, avaliação global do médico, avaliação da capacidade funcional, escala visual analógica de dor e taxa de sedimentação de eritrócitos ou proteína C-reativa (PCR). ACR50 e ACR70 seguem o mesmo prinípio com níveis de 50 e 70% de melhora, respectivamente.

Não está claro se o grupo de revisores conduziu o processo de seleção e extração de forma pareada e independente, apesar de fazê-lo ao avaliar o risco de viés dos estudos primários com a ferramenta *Risk of Bias* (RoB) da Colaboração Cochrane. Foi também classificado o nível de certeza das evidências com o sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE). Com as evidências disponíveis, foram conduzidas meta-análises em rede usando a abordagem bayesiana com uso de simulações em Cadeia de Markov via Monte Carlo (MCMC), obtendo como estimativa de comparação entre os tratamentos os *Odds ratios* (ORs) e seus intervalos de credibilidade de 95% (ICr 95%). Além disso, foi também construído o ranqueamento entre os tratamentos com na estimativa SUCRA[i].

Resultados

Após recuperar 329 estudos, a revisão incluiu 6 estudos avaliando os inibidores de interleucina secuquinumabe, ustequinumabe, clazaquizumabe e ixequizumabe com um total de 2.411 pacientes incluídos nas análises, tendo idade média variando de 45 a 51 anos, sexo feminino variando de 43% a 60% e o período de acompanhamento variando de 24 a 52 semanas. A Figura 3 apresenta a redes de evidências disponíveis[ii] na avaliação dos desfechos primários do PASI 90 e de Eventos adversos graves. Dentre os estudos incluídos, encontram-se 2 ensaios clínicos [21,22] com um total 1.003 pacientes avaliando o secuquinumabe e o ensaio clínico publicado por Mease, 2017[15] com 417 pacientes avaliando o ixequizumabe.



i Do inglês, *Surface Under the Cumulative Ranking Curve* – SUCRA, refere-se à análise da superfície sob a curva de classificação cumulativa dos tratamentos, onde um tratamento com um valor de 100% é certamente o melhor tratamento e 0% é certamente o pior.
ii No gráfico da meta-análise em rede, o tamanho dos nós (círculos) e a espessura das arestas (linhas) refletem o tamanho da amostra e número de estudos disponíveis, respectivamente.

FIGURA 3. REDE DE COMPARAÇÕES ELEGÍVEIS COM BASE NOS ESTUDOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS. FONTE: WU, 2018

Na avaliação do risco de viés, não foram identificados pontos críticos, exceto o fato de que todos os seis estudos relataram a uso da última observação transportada para imputação de dados ausentes (Do inglês, *last observation carried forward* - LOCF) e que todos os estudos incluídos receberam financiamento de um organismo comercial (Figura 4).

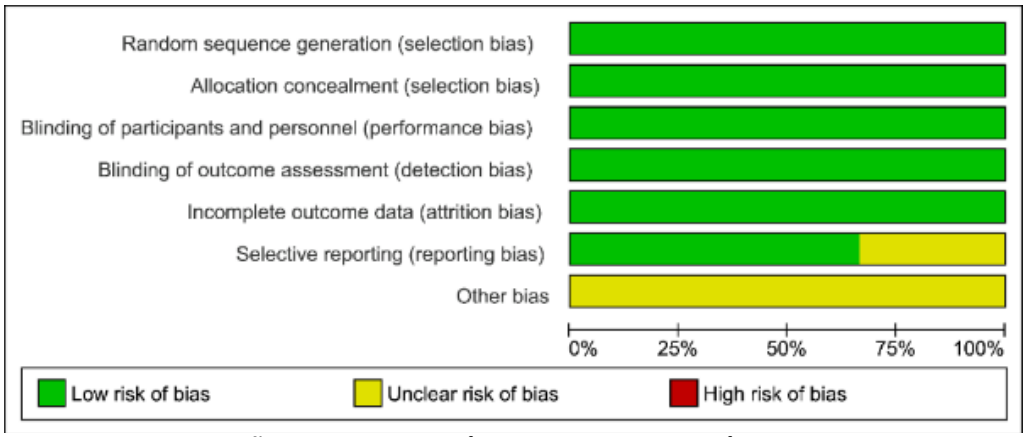


FIGURA 4. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS. FONTE: WU, 2018

Efetividade

Em relação ao desempenho dos medicamentos biológicos em discussão no escopo deste relatório no desfecho do ACR20, a meta-análise em rede apresenta um resultado melhor dos tratamentos com secuquinumabe. Isso porque, apesar de seus ICr incluírem a ausência de efeito quando comparados com o ixequizumabe, os tratamentos com secuquinumabe foram significativamente superiores aos tratamentos com ustequinumabe e clazaquinumabe, diferentemente do ixequizumabe, que não demonstrou superioridade sobre nenhum dos tratamentos ativos. Na dose mensal de 300 mg de secuquinumabe, obteve-se um OR foi de 2,34 (ICr: 0,95 a 6,00) e na dose mensal de 150 mg obteve um OR de 1,62 (ICr: 0,75 a 3,72) contra o ixequizumabe. No desfecho de ACR50, a dose de 300 mg obteve um OR de 2,26 (ICr: 0,77 a 6,25) e na dose 1,86 (0,72 a 4,34). Ao realizar o ranqueamento com todos os tratamentos disponíveis (não apenas os medicamentos em discussão neste relatório) com base nas estimativas de SUCRA, os resultados do estudo indicam que o secuquinumabe 300 mg mensalmente tenha a maior efetividade na obtenção de respostas ACR20 (SUCRA = 96,42) e ACR50 (SUCRA = 91,64). Demais ranqueamentos estão na Tabela 4.

Tabela 4. Ranqueamento dos tratamentos com bases nos resultados de efetividade e segurança

Tratamento	ACR20		ACR50		Eventos adversos		Eventos Adversos Graves		Tolerabilidade	
	Ranking	SUCRA	Ranking	SUCRA	Ranking	SUCRA	Ranking	SUCRA	Ranking	SUCRA
Secuquinumabe 300 mg	1	96,42	1	91,64	4	60,81	9	30,29	7	45,73
Secuquinumabe 150 mg	2	84,54	2	85,09	5	53,96	4	60,6	1	82,09
Ixequizumabe 80 mg a cada 2 semanas	3	64,43	3	66,11	10	14,95	8	36,39	10	14,96
Secuquinumabe 75 mg	4	62,93	4	59,15	2	80,19	3	64,09	5	54,13
Ustequinumabe 90 mg a cada 12 semanas	5	54,04	5	55,26	6	53,28	1	83,48	3	76,35
Ixequizumabe 80 mg	6	50,84	6	47,84	11	12,08	11	16,87	8	41,93
Clazaquizumabe 100 mg	7	42,28	8	40,05	8	39,62	7	47,81	4	66,28
Clazaquizumabe 25 mg	8	42,19	7	45,31	9	31,36	5	58,83	6	47,91
Ustequinumabe 45 mg a cada 12 semanas	9	38,61	9	38,11	7	44,39	2	76,2	2	79,84
Clazaquizumabe 200 mg	10	9,42	10	19,7	1	87,44	10	26,86	11	8,64
Placebo	11	4,31	11	1,74	3	71,93	6	48,58	9	32,13

Fonte: Adaptado de Wu, 2018

Os resultados nos desfechos de ACR70 não foram relatados em estudos suficientes para conduzir a meta-análise em rede.

Eventos adversos

No desfecho de eventos adversos graves (EAG), foi observado resultado pior com o ixequizumabe 80mg mensalmente (dose solicitada pelo demandante) quando comparado ao ustequinumabe 90mg a cada 12 semanas (OR: 5,96; IC 95%: 1,14, 49,07). No desfecho de eventos adversos em geral (EA), também se observou um resultado pior com o ixequizumabe 80mg mensalmente, todavia, quando comparado com secuquinumabe 75 mg mensalmente (OR: 2,44; ICr 95%: 1,24, 4,80) e clazaquizumabe 200 mg por mês (OR: 3,19; ICr 95%: 1,01, 9,61). Destaca-se que as doses do secuquinumabe estabelecidas no PCDT vigente são de 300 e 150 mg mensais. No que diz respeito à tolerabilidade, o secuquinumabe 150mg mensalmente e ustequinumabe (45 mg e 90 mg a cada 12 semanas) obtiveram resultados significativamente melhores em relação á descontinuação devido a EAs do que ixequizumabe 80mg a cada 2 semanas (dose maior do que a solicitada pelo demandante). Os tratamentos com secuquinumabe (75mg e 150mg por mês), ustequinumabe (45mg e 90mg a cada 12 semanas) e clazaquizumabe 25mg mensais foram estatisticamente menos descontinuados devido a EAs do que clazaquizumabe 200mg mensalmente. Ao realizar o ranqueamento com todos os tratamentos disponíveis com base nas estimativas de SUCRA, o estudo indica que o clazaquizumabe 200mg mensalmente, ustequinumabe 45mg a cada 12 semanas e secuquinumabe 150mg mensalmente tenham a menor probabilidade de ter EA, EAG e descontinuação devido a EA (tolerabilidade), respectivamente (Tabela 4).

Na Figura 5, com base na estimativa SUCRA, é apresentada a relação geral do desempenho dos tratamentos em todos os desfechos de efetividade e segurança, onde o secuquinumabe se destaca como a melhor opção de tratamento em ambas as doses de 300 e 150 mg, e o ixequizumabe a pior opção para o tratamento da artrite psoríaca.

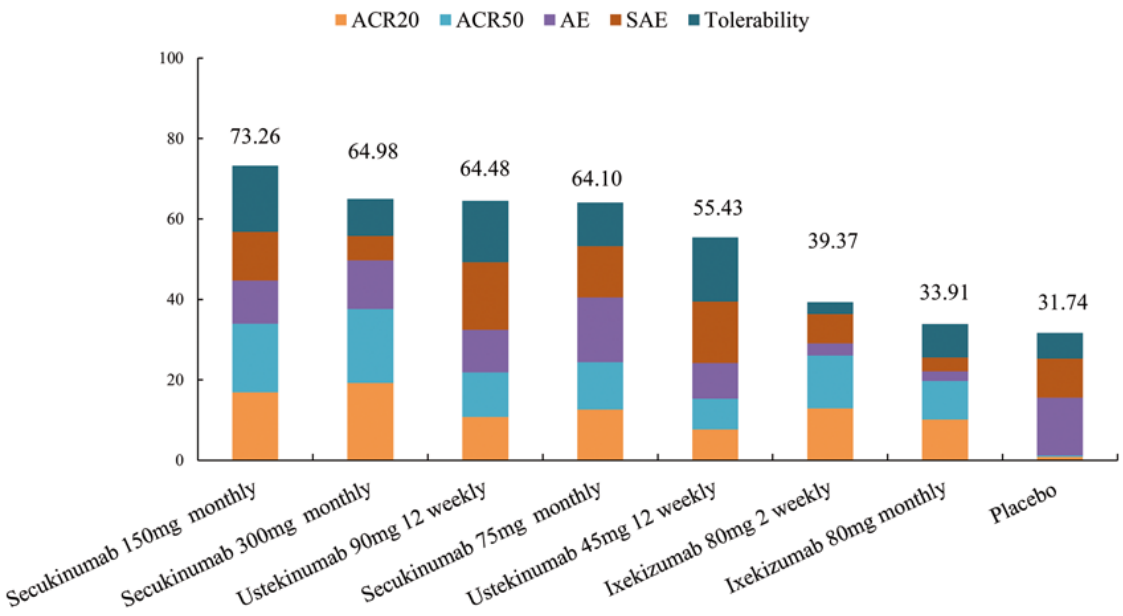


FIGURA 5. RELAÇÃO DO DESEMPENHO DOS TRATAMENTOS NOS DESFECHOS DE EFETIVIDADE E SEGURANÇA. FONTE: WU, 2018

Atualização da meta-análise em rede

Dado que o estudo publicado por Wu, 2018 [14] não havia considerado os estudos SPIRIT-P2 e SPIRIT-H2H em conjunto com o estudo SPIRIT-P1 (Tabela 5), foi conduzida uma atualização da meta-análise em rede, em questão, para atualização da comparação indireta entre o secuquinumabe e o ixequizumabe. Assim, foram extraídos os resultados de ACR50 destes estudos, além dos FUTURE-1 e FUTURE-2 (ensaios clínicos avaliando o secuquinumabe), que já haviam sido considerados na meta-análise publicada. Com os dados extraídos, foi conduzida uma nova meta-análise em rede baseada em um modelo bayesiano hierárquico de efeito randômico acoplado a simulações de Cadeias de Markov via Monte Carlo (MCMC) [20].

Após 20.000 iterações de adaptação e 50.0000 iterações em 4 cadeias independentes, o modelo obteve convergência satisfatória, como demostrado na análise do gráfico tempo-dependente de variância (intra e inter-cadeias), disponível nos Anexos deste relatório. Os dados extraídos, resultados completos e código do modelo também se encontram nos Anexos. Com base nos novos resultados, embora ainda não se demonstre superioridade entre os dois medicamentos em relação aos intervalos de credibilidade e sem alterações importantes nas estimativas dos tratamentos com secuquinumabe, houve uma melhora substancial na magnitude e amplitude dos intervalos dos tratamentos com ixequizumabe com a nova análise.

TABELA 5. ESTUDOS DO IXEQUIZUMABE INCLUÍDOS NA ATUALIZAÇÃO DA COMPARAÇÃO COM O SECUQUINUMABE POR MEIO DA META-ANÁLISE EM REDE

Estudo	Delineamento	População	Tratamentos
SPIRIT-P1 (ClinicalTrials.gov: NCT01695239), Fase III	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, ativo e controlado por placebo em grupos paralelos. Desfecho primário avaliado na semana 24, seguido por período de extensão.	Adultos sem uso prévio de MMCD-b (anti-TNF) com artrite psoríaca ativa (critérios CASPAR e ACR); n = 417	• Ixequizumabe 80 mg a cada 4 semanas • Ixequizumabe 80 mg a cada 2 semanas • Adalimumabe 40 mg a cada 2 semanas • Placebo
SPIRIT-P2 (ClinicalTrials.gov: NCT02349295), Fase III	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em grupos paralelos. Desfecho primário avaliado na semana 24, seguido por período de extensão.	Adultos com resposta prévia inadequada ou intolerante a MMCD-b (anti-TNF) e MMCD-s e artrite psoríaca ativa (critérios CASPAR e ACR); n = 363	• Ixequizumabe 80 mg a cada 4 semanas • Ixequizumabe 80 mg a cada 2 semanas • Placebo
SPIRIT-H2H (ClinicalTrials.gov: NCT03151551), Fase III/IV	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, aberto (mas com avaliadores cegos), ativo em grupos paralelos. Desfecho primário avaliado na semana 24, seguido por período de extensão.	Adultos uso prévio de MMCD-b (anti-TNF) e resposta prévia inadequada ou intolerante a MMCD-s com artrite psoríaca ativa (critérios CASPAR e ACR), n = 566	• Ixequizumabe 80 mg a cada 4 semanas ou a cada 2 semanas (17% dos pacientes) • Adalimumabe 40 mg a cada 2 semanas

Fonte: Elaborado a partir dos dados publicados

Apesar disso, em comparação com os ranqueamentos anteriores com uso do SUCRA, pode-se observar que o secuquinumabe ainda se mantém com maior probabilidade no ranking de melhor tratamento com a nova análise (Tabela 5).

TABELA 6. RANQUEAMENTO DOS TRATAMENTOS INCLUÍDOS NO MODELO DE COMPARAÇÃO INDIRETA ATUALIZADO

Tratamento	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	Rank 7
Adalimumabe	1%	2%	5%	10%	25%	57%	0%
Ixequizumabe_80_mg_2w	18%	20%	26%	22%	11%	3%	0%
Ixequizumabe_80_mg_4w	10%	17%	22%	28%	22%	2%	0%
Placebo	0%	0%	0%	0%	0%	1%	99%
Secuquinumabe_150_mg	20%	38%	18%	15%	8%	2%	0%
Secuquinumabe_300_mg	51%	21%	11%	9%	5%	2%	0%
Secuquinumabe_75_mg	1%	3%	18%	16%	28%	33%	0%

Fonte: Elaboração própria

Destaca-se que apesar dos estudos do secuquinumabe (FUTURE-1 e FUTURE-2) também incluírem pacientes que haviam feito uso prévio de medicamentos anti-TNF, a maioria dos pacientes incluídos em ambos os estudos (de 63 a 70% dos grupos de tratamento) eram virgens de tratamento prévio com anti-TNF. Diferentemente, nos estudos do ixequizumabe, os pacientes eram todos virgens (SPIRIT-P1 e SPIRIT-H2H) ou todos com uso prévio de anti-TNF (SPIRIT-P2). Ao se conduzir uma análise de sensibilidade, desconsiderando os dados do estudo SPIRIT-P2, os resultados do ranqueamento foram mantidos. Contudo, é importante considerar essa limitada similaridade das populações estudadas, ao interpretar seus resultados.

Qualidade das evidências

Os Quadros 2 e 3 apresentam a avaliação da confiança das evidências dos medicamentos em discussão pelo sistema GRADE para os desfechos mais críticos de efetividade (ACR50) e segurança (EAG) disponíveis.

QUADRO 2. AVALIAÇÃO DA CONFIANÇA DAS EVIDÊNCIAS COM BASE NO SISTEMA GRADE PARA O DESFECHO ACR50

Terapia	Nº de participantes (estudos)	Odds Ratio (ICr 95%)	Ranking [a]	Nível de Certeza (GRADE)	Comentário
Ixequizumabe (80 mg a cada 4 ou 2 semanas)	1.346 (3 ECR)	5,77 (2,72 a 12,74)	2 (54)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	Rebaixamento em em 1 nível por evidência indireta
Secuquinumabe (300 mg ou 150 mg mensalmente)	1.003 (2 ECR)	7,07 (3,34 a 16,25)	1 (89)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	Rebaixamento em em 1 nível por evidência indireta

Notas: ICr: Intervalo de Credibilidade; ECR: Ensaio clínico randomizado; [a] Expresso como uma probabilidade entre 0 (quando um tratamento é certamente o pior) e 100% (quando um tratamento certamente o melhor)

Níveis de Certeza (GRADE). ALTA (⊕⊕⊕⊕): Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado – É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito; MODERADA (⊕⊕⊕⊖): Há confiança moderada no efeito estimado – Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa; BAIXA (⊕⊕⊖⊖): A confiança no efeito é limitada – Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito; MUITO BAIXA (⊕⊖⊖⊖): Há importante grau de incerteza nos achados – Qualquer estimativa de efeito é incerta.

Fonte: Elaborado a partir da atualização da meta-análise em rede de Wu, 2018

QUADRO 3. AVALIAÇÃO DA CONFIANÇA DAS EVIDÊNCIAS COM BASE NO SISTEMA GRADE PARA O DESFECHO DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES

Terapia	Nº de participantes (estudos)	Odds Ratio (ICr 95%)	Ranking [a]	Nível de Certeza (GRADE)	Comentário
Ixequizumabe (80 mg a cada 4 semanas)	417 (1 ECR)	OR 3,09 (0,61 a 15,67)	2 (16,87)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	Rebaixamento em em 1 por imprecisão (poucos eventos)
Secuquinumabe (150 mg mensalmente)	1.003 (2 ECR)	OR 0,83 (0.35 to 1.96)	1 (60,60)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	Rebaixamento em em 1 por imprecisão (poucos eventos)

Notas: ICr: Intervalo de Credibilidade; ECR: Ensaio clínico randomizado; [a] Expresso como uma probabilidade entre 0 (quando um tratamento é certamente o pior) e 100% (quando um tratamento certamente o melhor)

Níveis de Certeza (GRADE). ALTA (⊕⊕⊕⊕): Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado – É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito; MODERADA (⊕⊕⊕⊖): Há confiança moderada no efeito estimado – Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa; BAIXA (⊕⊕⊖⊖): A confiança no efeito é limitada – Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito; MUITO BAIXA (⊕⊖⊖⊖): Há importante grau de incerteza nos achados – Qualquer estimativa de efeito é incerta.

Fonte: Elaborado a partir de Wu, 2018

Em ambos os desfechos de efetividade e segurança, o nível de certeza das evidências foi considerado moderado, com reduções de efetividade devido à limitada similaridade das populações estudadas com ixequizumabe, secuquinumabe e a linha em discussão (falha aos anti-TNF) e reduções devido à imprecisão no desfecho de eventos adversos graves (pouco número de eventos nos dados incluídos).

7.4 Avaliação Econômica

Análise crítica do modelo encaminhado

Para a análise econômica, o demandante encaminhou um estudo de "análise de custo por resposta" ou "custo por respondedor". Nesse tipo de análise, é feita uma razão do custo do tratamento por seu desempenho em obter determinada resposta, como, por exemplo, o percentual de pacientes que atingem o parâmetro PASI 75 no tratamento da psoríase. Com isso, é feito um ranqueamento dos tratamentos de acordo com o custo por resposta. Neste ranqueamento, o tratamento mais eficiente, ou seja, onde a obtenção de uma resposta PASI 75 é feita com o menor investimento, seria aquele com o menor valor de custo por resposta.

De acordo com os dados apresentados pelo demandante, o ixequizumabe teria um maior custo por cada resposta combinada de ACR50/PASI 100 em 52 semanas quando comparado ao adalimumabe: R$ 33.541 vs. R$ 28.024. Contudo, é importante destacar que os dados do estudo que baseiam o desfecho desta análise não possuem significância estatística com o desfecho isolado do ACR50, com ambos os tratamentos obtendo respostas semelhantes de 50% dos pacientes com resposta no ACR50 em 52 semanas [23]. Nos desfechos isolados do PASI, a significância estatítistica da superioridade do ixequizumabe frente ao adalimumabe é mantida, PASI100: 64% vs 41%. Infelizmente, o demandante não realizou a comparação de custo por resposta com os demais tratamentos, sobretudo incluindo o comparador adequado para este relatório, que seria o secuquinumabe. Ao adotar o mesmo racional da análise de custo por resposta com dados da comparação indireta ajustada do secuquinumabe vs. adalimumabe [24], contudo com o desfecho das manifestações articulares do ACR50, teríamos o perfil de custos por respostas apresentado na Tabela 7.

TABELA 7. CUSTO POR RESPONDEDOR DURANTE 52 SEMANAS

		ACR50	Custo até a resposta	Custo 52 semanas	Custo por respondedor
Adalimumabe	40mg	0,437	R$ 6.072	R$ 12.411	R$ 20.233,27
Secuquinumabe	150mg	0,614	R$ 12.410,84	R$ 33.042,35	R$ 23.658,32

Fonte: Atualizado a partir dos dados encaminhados pelo demandante e dados da análise de Nash, 2018.

Observa-se que o adalimumabe também seria o tratamento com o menor custo por resposta (R$ 20.233,27) quando comparado ao custo por respondedor do secuquinumabe (R$ 23.658,32). Se assumíssemos o mesmo perfil de resposta do adalimumabe para o ixequizumabe no ACR50, dada a ausência de significância estatística de superioridade observada no estudo de Smolen, 2019[23], teríamos um custo por respondedor de R$ 28.693,97 para o ixequizumabe, sendo o maior custo entre os tratamentos comparados. Entretanto, apesar de comumente encontrada em publicações especializadas e discussões de reembolso de medicamentos biológicos [25–27], a análise de custo por respondedor carece do rigor metodológico das avaliações econômicas completas e seus resultados, sobretudo, na ausência de análises incrementais, possuem sérias limitações de interpretação. Isso, porque a essência da análise de custo-efetividade, orientada pelos fundamentos teóricos do custo de oportunidade na economia da saúde, seria avaliar objetivamente o valor de novas tecnologias em saúde examinando simultaneamente os benefícios adicionais relevantes em saúde em relação aos seus custos monetários incrementais [28–30].

Nesse aspecto, Cohen (2008) [31] é claro ao destacar que "não fazer comparações incrementais com cada estratégia relevante pode levar a distorções no cálculo dos índices custo-efetividade e conclusões potencialmente errôneas". Para exemplificar tal distorção, toma-se aqui o exemplo dos custos por resposta dos tratamentos com adalimumabe e secuquinumabe na artrite psoríaca discutidos anteriormente. Ao relacionar seus custos e estimativas do desempenho no desfecho de ACR50, observa-se que, apesar do tratamento com adalimumabe ter o menor custo por resposta, o tomador de decisão deve estar ciente de que o tratamento com adalimumabe é um tratamento menos efetivo que o secuquinumabe na obtenção do ACR50: 43,7% vs. 61,4%, respectivamente. Ou seja, a escolha do adalimumabe resultaria em menos pacientes atingindo a resposta ACR50. Assim, antes de decidir pelo tratamento de menor custo por resposta, é preciso saber se o contexto em discussão permite adotar um tratamento 29% menos efetivo. Nesta linha, ao considerar os custos e benefícios incrementais, seriam necessários R$ 19.350,54 para cada resposta adicional no ACR 50 com o secuquinumabe em

comparação com o adalimumabe. Já em relação ao ixequizumabe, seriam necessários R$ 71.284,24 por cada resposta adicional no ACR50/PASI100 em comparação com o adalimumabe de acordo com os dados encaminhados pelo demandante.

Por fim, apesar de nortear decisões e condutas clínicas, destaca-se a limitada interpretação do indicador de custo por resposta como norteador das decisões sobre alocação de recursos em sistemas de saúde. Ou seja, seria necessário ter uma ideia clara do quanto a sociedade está disposta a pagar por cada resposta adicional ao PASI 75. Nesse contexto, os conceitos, fundamentos, ferramentas e diretrizes metodológicas são consistentes em orientar o uso de desfechos que permitam a comparação de cenários e tecnologias, com destaque para os anos de vida ajustados pela qualidade (Do inglês, *Quality-adjusted life-years* – QALY) [28–30]. Por meio da coleta de dados com instrumentos validados, o cálculo do QALY permite conciliar os benefícios observados em expectativa de vida com os benefícios observados em qualidade de vida. Tal medida tem sido referência na discussão de incorporação de tecnologias em doenças crônicas, assim como na definição de limiares aceitáveis de financiamento de tecnologias médicas em sistemas de saúde [32].

7.5 Análise de Impacto Orçamentário

O demandante encaminhou um modelo de impacto orçamentário com o objetivo de analisar o impacto da incorporação de ixequizumabe ao longo de 5 anos no tratamento de pacientes com artrite psoríaca na perspectiva do SUS. Após a análise crítica do modelo encaminhado, considerou-se possuir um racional adequado e coerente com a perspectiva do SUS, contudo, com pontos críticos a serem revisados. Um resumo sobre a AIO é apresentado a seguir. O modelo original pode ser consultado no material encaminhado pelo demandante.

População

O demandante fez o uso adequado dos bancos de dados do SUS para estimar a população em uso de medicamentos biológicos ao consultar os registros de produção ambulatorial de acordo com os códigos da CID-10 de artrite psoríaca. A partir dos dados disponíveis de 2011 a 2019, foi realizada uma projeção para os próximos anos com base em uma regressão linear. Apesar do uso de regressão linear em projeções de séries temporais ser um ponto crítico por ferir alguns pressupostos da independência das observações (existência de autocorrelação), sendo mais apropriado o uso de modelo que considere tais características (ex: ARIMA) [33], considerou-se aqui que a escolha do método seria uma limitação de menor

impacto no atual contexto dada a ausência de sazonalidade da condição em estudo, o objetivo não inferencial da análise e a possível superestimação da população predita com o método adotado (resultado conservador). A população estimada para o horizonte de 5 anos se encontra na Tabela 8.

TABELA 8. RESUMO DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL ESTIMADA

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

Fonte: Documento original do demandante

Cenários

A divisão de mercado de cada tratamento no cenário de referência foi calculada com base no número de pacientes em seus respectivos tratamentos de acordo com a base de dados do SUS (Tabela 9). Apesar de não ter sido identificado o registro de uso do secuquinumabe, já que sua incorporação foi recente, o demandante ajustou a participação de mercado dos demais tratamentos de forma com que o secuquinumabe obtivesse a metade da participação esperada para ixequizumabe.

TABELA 9. DIVISÃO DE MERCADO NO CENÁRIO DE REFERÊNCIA.

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

Fonte: Documento original do demandante

No cenário alternativo, o demandante inclui o ixequizumabe como uma das opções de tratamento correspondendo a 0,5%, 2%, 4%, 5% e 6% nos respectivos anos de seguimento. A justificativa para uso desta participação de mercado é relatada como a experiência da Lilly na entrada de ixequizumabe no mercado de outros países. Dado que esse é um dado crítico do modelo, uma revisão da análise encaminhada pelo demandante foi conduzida assumindo percentuais um pouco mais conservadores de 2%, 4%, 6%, 8% e 10%. Tais valores se relacionam a um aumento anual absoluto de 3% no mercado de inibidores de interleucina até um total de 15% de todo o mercado. A estimativa foi baseada nos dados de estudo recente de acompanhamento de pacientes ambulatoriais com artrite psoríaca em uso de medicamentos biológicos, onde se observou que 84,4% dos pacientes estavam em uso de anti-TNF e 15,6% estavam em uso de inibidores da IL-17 (classe do secuquinumabe e ixequiquizumabe)[34]. Foram assumidos os mesmos pressupostos do demandante da metade do mercado do ixequizumabe para o secuquinumabe e uma redução nos demais tratamentos igualmente proporcionais ao aumento do uso de anti-IL-17. A nova divisão de mercado estimada é apresentada na Tabela 10.

TABELA 10. PARTICIPAÇÃO DE MERCADO NO CENÁRIO ALTERNATIVO

Tratamento	2020	2021	2022	2023	2024
Adalimumabe	59,00%	56,75%	56,00%	55,00%	54,00%
Etanercepte	25,00%	24,76%	24,00%	23,00%	22,00%
Infliximabe	10,00%	9,15%	8,40%	7,70%	7,00%
Golimumabe	3,00%	3,34%	2,60%	2,30%	2,00%
Ixequizumabe	2,00%	4,00%	6,00%	8,00%	10,00%
Secuquinumabe	1,00%	2,00%	3,00%	4,00%	5,00%

Fonte: Atualizado a partir dos dados documento original do demandante

Ressalta-se que em outro ponto crítico o demandante optou por considerar apenas o custo do ano de manutenção uma vez que a grande maioria dos pacientes está em manutenção do tratamento. Contudo, esta é uma limitação importante, já que, apesar de informar que o custo do ano de manutenção e indução é equivalente para todos os tratamentos, o próprio demandante ressalta que isso não ocorre justamente para o ixequizumabe e secuquinumabe, onde o custo do ano de indução é maior do que do ano de manutenção.

Assim, a atualização do impacto também considerou os custos diferenciados dos anos de indução. Para tanto, o modelo considerou a diferença dos valores de custo de tratamento com secuquinumabe e ixequizumabe dos novos pacientes que passam pela necessidade de indução. Os incrementos absolutos de pacientes em uso de anti-IL-17 a cada ano foram

considerados como pacientes novos em anti-IL17, com custos de indução. Para os demais pacientes, foram assumidos apenas os custos de manutenção.

Resultado

Em sua proposta original, o demandante apresenta uma estimativa de economia de R$ 5,6 milhões em cinco anos. Com a atualização dos dados aqui apresentada, sobretudo ao considerar os custos do tratamento de indução, essa economia deixa de existir e passa a ser estimado um impacto incremental de mais de **R$ 58 milhões**, como apresentado na Tabela 11.

TABELA 11. EVOLUÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO AO LONGO DOS ANOS

Cenário atualizado			
Ano	**Sem ixequizumabe**	**Com ixequizumabe**	**Incremental**
2020	R$250.526.042,22	R$254.007.437,41	R$3.481.395,19
2021	R$269.664.506,17	R$277.693.120,23	R$8.028.614,06
2022	R$289.594.237,03	R$301.024.888,04	R$11.430.651,00
2023	R$309.056.309,97	R$324.448.832,04	R$15.392.522,07
2024	R$328.050.724,97	R$347.850.589,75	R$19.799.864,78
Total	**R$1.446.891.820,36**	**R$1.505.024.867,46**	**R$58.133.047,10**

Fonte: Atualizado a partir dos dados documento original do demandante

Os cenários originais podem ser consultados no documento submetido pelo demandante.

7.6 Avaliação por outras agências de ATS

Em relação às recomendações por parte das agências internacionais de avaliação de tecnologia em saúde, citam-se:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE),* Inglaterra: O ixequizumabe é recomendado para pacientes adultos com AP ativa e progressiva com artrite periférica com três ou mais articulações dolorosas e três ou mais articulações edemaciadas, e para casos que não responderam a pelo menos dois MMCD padrão, administrados individualmente ou em combinação. Ou para pacientes adultos com doença ativa que foram tratados com agentes anti-TNFα, mas que não apresentaram resposta dentro das primeiras 12 semanas ou que pararam de responder após esses períodos ou que são contraindicados a estes agentes [35].
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, Canadá: O ixequizumabe é recomendado para pacientes adultos com AP ativa que responderam inadequadamente ou que são intolerantes a um ou mais MMCD [36].

7.7 Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com artrite psoríaca com uma resposta insuficiente ou intolerantes ao tratamento com um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD). Utilizaram-se os termos *"psoriatic arthritis*"; "*arthritic psoriasis*"; "*psoriasis arthropathica*"; "*psoriatic arthropathy*".

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os medicamentos adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e secuquinumabe, disponíveis no SUS para o tratamento da doença. Também não se considerou o ixequizumabe, avaliado neste relatório de recomendação, bem como o tofacitinibe, que está em análise pela Conitec.

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

Foram detectadas no horizonte **seis** potenciais tecnologias para o tratamento de pacientes com artrite psoríaca com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais MMCD (Quadro 4).

QUADRO 4. MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM ARTRITE PSORÍACA COM UMA RESPOSTA INSUFICIENTE, OU INTOLERANTES AO TRATAMENTO COM UM OU MAIS MMCD.

Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para tratamento da população em análise
Apremilaste	Inibidor de fosfodiesterase-4	Oral	Fase 3[a]	**Anvisa** Registrado (2018) **EMA** Registrado (2015) **FDA** Registrado (2014)
Bimequizumabe	Inibidor de IL 17A e IL 17F	Intravenosa	Fase 3[b]	**Anvisa, EMA e FDA** Sem registro
Filgotinibe	Inibidor de JAK1	Oral	Fase 3[b]	**Anvisa, EMA e FDA** Sem registro
Guselcumabe	Inibidor de IL 23A	Subcutânea	Fase 3[b]	**Anvisa, EMA e FDA** Sem registro
Risanquizumabe	Antagonista de IL 23	Subcutânea	Fase 3[b]	**Anvisa, EMA e FDA** Sem registro
Upadacitinibe	Inibidor de JAK1	Oral	Fase 3[c]	**Anvisa, EMA e FDA** Sem registro

Fontes: www.anvisa.gov.br; www.clinicaltrials.gov; Cortellis™; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 31/01/2020.**

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration;* IL – interleucina; JAK – Janus kinase.

[a] Concluído;
[b] Recrutando;
[c] Ativo, não recrutando.

É importante informar que a patente do medicamento ixequizumabe foi depositada no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) em 5/12/2006, se concedida, valerá por dez anos após a data de concessão (PI0619792-2).

7.8 Considerações gerais

Ao realizar o ranqueamento com todos os tratamentos disponíveis (não apenas os medicamentos em discussão neste relatório), com base nas estimativas de efetividade comparativa de metanálises em rede, os resultados do estudo indicam que o secuquinumabe 300 mg mensalmente tem a maior efetividade na obtenção de respostas ACR20 (SUCRA = 96,42) e ACR50 (SUCRA = 91,64). O estudo também indica que o clazaquizumabe 200mg mensalmente, ustequinumabe 45mg a cada 12 semanas, e secuquinumabe 150mg mensalmente tenham a menor probabilidade de ter EA, EAG e descontinuação devido a EA.

Na relação geral do desempenho dos tratamentos em todos os desfechos de efetividade e segurança, o secuquinumabe se destaca como a melhor opção de tratamento em ambas as

doses de 300 e 150 mg e o ixequizumabe a pior opção para o tratamento da artrite psoríaca. Mesmo após conduzida uma atualização da meta-análise em rede para incluir dois novos estudos do ixequizumabe (SPIRIT-P2 e SPIRIT-H2H) não considerados na meta-análise original, pode-se observar que o secuquinumabe ainda se mantém com a maior probabilidade no ranking de melhores opções de tratamento. Em ambos os desfechos de efetividade e segurança, o nível de certeza das evidências foi considerado moderado, com reduções de efetividade devido à limitada similaridade das populações estudadas com ixequizumabe, secuquinumabe e a linha em discussão (falha aos anti-TNF) e reduções devido à imprecisão no desfecho de eventos adversos graves (pouco número de eventos nos dados incluídos).

Para a análise econômica, o demandante encaminhou um estudo de “análise de custo por resposta” ou “custo por respondedor”. Nesta linha, ao considerar os custos e benefícios incrementais em relação ao adalimumabe, seriam necessários R$ 19.350,54 para cada resposta adicional no ACR50 com o secuquinumabe. O medicamento ixequizumabe não demonstrou superioridade na obtenção do ACR50 quando comparado ao adalimumabe, mas sim no desfecho combinado do ACR50/PASI100, onde seriam necessários R$ 71.284,24 por cada resposta adicional no ACR50/PASI100. É importante destacar que a análise de custo por resposta carece do rigor metodológico das avaliações econômicas completas e seus resultados, sobretudo, na ausência de análises incrementais, possuem sérias limitações de interpretação.

Em sua proposta original de impacto orçamentário, o demandante apresenta uma estimativa de economia de R$ 5,6 milhões em cinco anos. Com a revisão e atualização dos dados, sobretudo ao considerar os custos do tratamento de indução, essa economia deixa de existir e passa a ser estimado um impacto incremental de mais de R$ 58 milhões.

8. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a Conitec, em sua 85ª reunião ordinária, no dia 04 de fevereiro de 2020, recomendou a não incorporação no SUS do ixequizumabe para artrite psoríaca ativa com resposta insuficiente ou intolerante ao tratamento com medicamentos modificadores do curso da doença. Considerou-se que o ixequizumabe não apresenta benefícios em termos de efetividade e segurança quando comparado às opções terapêuticas já disponíveis no SUS para a condição clínica em análise. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

9. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 05/2020 foi realizada entre os dias 27/02/2020 a 17/03/2020. Foram recebidas 356 contribuições, sendo 134 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 222 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da Conitec, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que esta estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das

contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas).

9.1 Contribuições técnico-científicas

Do total de 134 contribuições, foram 114 (85%) contribuições contrárias à recomendação inicial da Conitec, 5 (4%) neutras e 15 (11%) a favor da recomendação preliminar da Conitec.

Perfil dos participantes

São Paulo (n= 54 contribuições), Rio de Janeiro (n= 15), Minas Gerais (n =14) e Rio Grande do Sul (n =14) contemplaram as principais origens geográficas das contribuições técnico-científicas. Um perfil detalhado das contribuições é apresentado nas tabelas a seguir.

TABELA 12. – CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DA CONSULTA PÚBLICA Nº 05/2020 DE ACORDO COM A ORIGEM.

Origem	Contribuições	%
Pessoa Física		
Paciente	5	3,7
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	13	9,7
Profissional de saúde	100	74,6
Interessado no tema	13	9,7
Pessoa Jurídica		
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	2	1,5
Secretaria Estadual de Saúde	1	0,7
Total	134	100,0

TABELA 13 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 05/2020 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.

Característica	Contribuições	%
Sexo		
Feminino	68	52
Masculino	63	48
Cor ou Etnia		
Amarela	3	2
Branca	112	85

Indígena	2	2
Parda	14	11
Preta	0	0
Faixa etária		
Menor de 18 anos	1	1
18 a 24 anos	1	1
25 a 39 anos	39	30
40 a 59 anos	63	48
60 anos ou mais	27	21
Regiões brasileiras		
Norte	4	3
Nordeste	12	9
Sul	28	21
Sudeste	83	62
Centro-oeste	7	5

Ao se analisarem os argumentos das contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 48 não foram consideradas para análise textual por se tratar de duplicações de outras contribuições, abordarem um tema diferente do analisado ou não conterem informação (em branco).

Evidência Clínica

Dentre as contribuições, foram identificadas 47 alusivas às evidências clínicas, sendo 45 contrárias, 1 neutra e 1 a favor da recomendação preliminar da Conitec. Em resumo, as contribuições se basearam nos seguintes fundamentos:

Superioridade do ixequizumabe

Parte das contribuições sobre o campo das evidências clínicas ressaltava a existência de evidências de superioridade do tratamento com o ixequizumabe sobre algumas terapias existentes no SUS, sobretudo o adalimumabe. Tal argumento pode ser representado pela seguinte contribuição:

> *"No estudo Spirit H2H,Taltz mostrou superioridade ao adalimumabe em uma métrica composta que envolve pele e articulação (ACR 50 + PASI 100), abordando de forma mais completa o tratamento. Foi o primeiro medicamento a demonstrar essa superioridade e abordar o paciente como um*

todo. Além disso, demonstrou não inferioridade ao adalimumabe no desfecho articular ACR 50 e superioridade no desfecho de pele PASI 100.O medicamento se diferencia da outra molécula anti IL17 (secuquinumabe) que apresentou recentemente em um abstract alguns resultados de seu estudo H2H com adalimumabe, onde não foi atingido o desfecho de superioridade em ACR 20."

As contribuições que apresentaram argumentação técnica de superioridade do ixequizumabe citaram consistentemente o melhor desempenho do ixequizumabe em relação ao adalimumabe no desfecho composto por ACR50 + PASI100. De acordo com o estudo citado nas contribuições [19], 36% dos pacientes em uso de ixequizumabe contra 28% dos pacientes do adalimumabe atingiram o desfecho (p = 0,036). No entanto, o próprio estudo destaca que o ixequizumabe foi superior ao adalimumabe no desfecho PASI100, mas apenas não inferior no ACR50:

> The primary efficacy endpoint was met (IXE: 36%, ADA: 28%; p=0.036). IXE was non-inferior for ACR50 response (IXE: 51%, ADA: 47%; treatment difference: 3.9%) and superior for PASI100 response (IXE: 60%, ADA: 47%; p=0.001). IXE had greater response versus ADA in additional PsA, skin, nail, treat-to-target and quality-of-life outcomes. Serious adverse events were reported in 8.5% (ADA) and 3.5% (IXE) of patients. (Mease, 2020)[19]

Ressalta-se que o estudo citado já constavam no relatório de recomendação com apontamentos críticos sobre a consistência do resultado no desfecho composto em análise:

> [...] é importante destacar que os dados do estudo que baseiam o desfecho desta análise não possuem significância estatística com o desfecho isolado do ACR50, com ambos os tratamentos obtendo respostas semelhantes de 50% dos pacientes com resposta no ACR50 em 52 semanas [23]. Nos desfechos isolados do PASI, a significância estatística da superioridade do ixequizumabe frente ao adalimumabe é mantida, PASI100: 64% vs 41%. (CONITEC, Relatório preliminar, Consulta Pública nº 05/2020)

Em relação à importância dos resultados no desfecho de PASI, além de já discutido neste relatório, é importante destacar que seu desempenho superior é igualmente consistente com as concomitantes discussões sobre a incorporação do ixequizumabe no tratamento da Psoríase, onde as recomendações da Conitec foram pautadas em modelo econômico que já considerava a superioridade do ixequizumabe sobre o adalimumabe nos variados desfechos de escores PASI. Além dos resultados citados, as contribuições não apontaram argumentações em relação ao apontamento citado no relatório disponibilizado em Consulta Pública

Da mesma forma, foram identificados argumentos em relação ao secuquinumabe ser uma opção pior que o ixequizumabe por não ter atingindo significância estatística no critério ACR20 com o estudo EXCEED[37] compartilhado na Consulta Pública e não considerado na versão preliminar do relatório. Contudo, tais argumentos também podem ser considerados conflitantes. Isso, porque o ixequizumabe igualmente não demonstrou superioridade com significância estatística nestes critérios quando comparado ao adalimumabe, como relatado no estudo de Mease (2020)[19] citado anteriormente e já considerado no relatório da Conitec:

> No significant differences were observed in ACR20 (treatment difference: −3.2%, 95% CI −10.7% to 4.3%). […] No significant differences were observed between treatment groups for ACR20/50/70, suggesting IXE had similar speed and level of response compared to ADA for joint improvement. (Mease, 2020)[19]

Adicionalmente, é igualmente provável que, semelhante ao ixequizumabe, o secuquinumabe tenha apresentado desempenho superior ao adalimumabe no desfecho combinado ACR50/PASI100, onde, apesar de não testada sua significância em relato original por se tratar de um desfecho secundário, a proporção obtida do desfecho no estudo EXCEED[37] foi de 31% com o secuquinumabe e 19% com o adalimumabe (p= 0,0087) [37], padrão muito semelhante àquele obtido com o ixequizumabe. Dessa forma, considera-se que a inclusão do estudo EXCEED[37] na análise dos desfechos considerados teria pouco poder para modificar as conclusões da meta-análise conduzida, dada a tendência de similaridade dos resultados. Uma análise formal dessa comparação não foi conduzida e o modelo não foi ampliado com o desfecho combinado pela limitação do relato consistente nos demais estudos.

Limitações das evidências

Dentre as contribuições de caráter técnico, foi também questionado o uso da meta-análise de comparação indireta de Wu (2018) [14], ressaltando suas limitações. Dentre os questionamentos, tem-se a consideração de uso de doses fora de bula e regimes utilizados em contextos diferentes daquele observado na clínica, como expresso em:

> "*Contudo, ressalta-se que a dose de 75 mg de secuquinumabe não é indicada em bula, sendo apenas a dose de 300 mg recomendada para pacientes que são respondedores inadequados a anti-TNF (ou pacientes com psoríase em placas moderada a grave concomitante). A dose de 150 mg é recomendada para os demais pacientes)*."

É importante destacar que comparação indireta de Wu (2018) [14], assim como a atualização conduzida pelo parecer da Conitec não combinou as diferentes doses em braços únicos, tratou os braços de cada tratamento e dose separadamente justamente por considerar

seu impacto na modificação de efeito. Assim, o alerta, apesar de coerente e necessário, já foi devidamente considerado e tratado em ambas as análises.

Outro ponto de limitação destaca que o grupo estudado "incluiu pacientes adultos com diagnóstico de artrite psoríaca por pelo menos seis meses e que eram naïve para o tratamento com MMCD biológicos". Tal ponto já foi igualmente considerado e descrito no relatório ao se rebaixarem os níveis de evidências por motivo de evidência indireta e esclarecido que tal redução se referia à heterogeneidade das populações estudadas:

> Em ambos os desfechos de efetividade e segurança, o nível de certeza das evidências foi considerado moderado, com reduções de efetividade devido à limitada similaridade das populações estudadas com ixequizumabe, secuquinumabe e a linha em discussão (falha aos anti-TNF) e reduções devido à imprecisão no desfecho de eventos adversos graves (pouco número de eventos nos dados incluídos). (CONITEC, Relatório preliminar, Consulta Pública nº 05/2020)

Além das limitações, são apresentadas informações de outros estudos que, exceto pelo estudo EXCEED[37], já foram considerados e apontados no texto no Relatório preliminar:

> Dado que o estudo publicado por Wu, 2018 [14] não havia considerado os estudos SPIRIT-P2 e SPIRIT-H2H em conjunto com o estudo SPIRIT-P1 (Tabela 5), foi conduzida uma atualização da meta-análise em rede, em questão, para atualização da comparação indireta entre o secuquinumabe e o ixequizumabe. (CONITEC, Relatório preliminar, Consulta Pública nº 05/2020)

Por fim, mesmo citando de forma coerente as limitações já pontuadas pelo relatório preliminar da Conitec, não foram apresentadas melhores evidências como um ensaio clínico comparando diretamente as tecnologias em análise (ixequizumabe vs secuquinumabe) em populações semelhantes (uso prévio de outros medicamentos biológicos) ou uma meta-análise ou comparação indireta melhor do que aquela apresentada no Relatório preliminar.

Avaliação Econômica

Dentre as contribuições, foram identificadas 31 alusivas à Avaliação Econômica, sendo 29 contrárias, 1 neutra e 1 a favor da recomendação preliminar da Conitec. Em resumo, as contribuições se basearam nos seguintes fundamentos:

Custo do tratamento

De maneira geral, as contribuições no campo de avaliação econômica não identificaram pontos específicos da análise discutida no relatório. Dentre as questões relacionadas ao custo

do tratamento, são citados menores custos em relação aos comparadores, sem, entretanto, apresentar dados ou referência para tal. Uma das contribuições retrata um custo de tratamento 10% menor do ixequizumabe nos primeiros dois anos de tratamento, sobretudo, adotando o cálculo comparativo considere o tempo em semanas e não em meses (ou competências) nos primeiros dois anos de tratamento:

> *"Taltz: 3% mais barato que o Secuquimumabe na dose de 300mg."*
>
> "*A posologia do secuquinumabe para a mesma população é de duas canetas nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguido por uma caneta a cada 4 semanas. Em um ano de 52 semanas, seriam 32 canetas no primeiro ano de tratamento e 26 canetas nos anos subsequentes.Logo, os custos para dois anos de tratamento com ixequizumabe, para um paciente, seriam: 14 x R$1.225,73 + 13 x R$1.225,73 = R$33.094,71.Para secuquinumabe, os custos seriam: 32 x R$634,00 + 26 x R$634,00 = R$36.772,00. Portanto, ixequizumabe seria um tratamento 10% mais barato por paciente, representando uma economia de R$3.677,29 por paciente nos primeiros dois anos de tratamento*."

Por outro lado, uma das contribuições destaca que a terapia em discussão seria um medicamento caro e sem claros benefícios em relação aos comparadores:

> *"Medicamento caro sem vantagens significativas aos produtos já disponibilizados pelo sus".*

Na contribuição específica do demandante, é apresentada uma proposta de redução de preço onde é citado que:

> A Eli Lilly oferece nesta resposta uma redução ainda maior no preço inicialmente apresentado: o custo de tratamento com ixequizumabe será 11% inferior ao de secuquinumabe no ano de indução e 6% inferior no ano de manutenção. (Lilly, 2020)

O novo preço proposto de R$1.192,64 (80mg) representaria um desconto adicional de 2,7% sobre o preço de submissão à Conitec de R$ 1.225,73 (80mg). Destaca-se que em análise paralela do ixequizumabe para o tratamento de Psoríase, demanda submetida concomitantemente ao pleito da Comissão, o modelo proposto ao plenário da Conitec indicava a necessidade de uma redução de pelo menos 9,08% do preço inicial para que o tratamento alcançasse o mesmo nível de custo-efetividade proposto para o contexto do SUS.

Por fim, foram também compartilhadas referências de estudos de custo-efetividade do ixequizumabe conduzidos em outros contextos e países [38].

Análise de Impacto Orçamentário

Foram enviadas 18 contribuições a respeito da análise de impacto orçamentário, sendo 17 contrárias e 1 a favor da recomendação preliminar da Conitec. Em resumo, as contribuições se basearam nos seguintes fundamentos:

Economia de recursos

Foram identificadas contribuições ressaltando o potencial de economia de recursos, dado o custo de tratamento menor quando considerado na mesma linha de tratamento que o secuquinumabe:

> "*O impacto orçamentário com a incorporação de Ixequizumabe será negativo ao SUS, visto o resultado das análises econômicas apresentados. Com a indicação do mesmo em segunda linha, sendo comparado apenas ao Secuquinumabe, a sua incorporação salvará recursos do SUS*."

Resgatando a nova proposta de preço, a contribuição específica do demandante ressalta que a incorporação do ixequizumabe poderia representar uma economia de aproximadamente R$ 49 milhões em 5 anos:

> "Esta proposta ampliará significativamente a economia do Ministério da Saúde: a incorporação do ixequizumabe representará economia de cerca de R$ 49.983.362,00 para o orçamento em 5 anos." (Lilly, 2020)

Não foi possível reproduzir o modelo sem o novo arquivo compartilhado, contudo, com os dados apresentados, interpreta-se que tal conclusão de economia é sim coerente com a comparação isolada entre ixequizumabe e secuquinumabe na hipótese de incorporação em uma linha de tratamento de falha aos agentes anti-TNF.

Por fim, foi também citado o potencial impacto de judicialização que uma não incorporação poderia causar.

Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

Um total de 95 contribuições trouxe argumentos sobre a recomendação preliminar da Conitec, sendo 85 contrárias, 2 neutras e 8 a favor da recomendação preliminar da Conitec. Em resumo, as contribuições se basearam nos seguintes fundamentos:

Necessidade de mais alternativas terapêuticas ou mecanismos de ação

Foi identificado um grupo de contribuições que ressaltava a necessidade de mais alternativas terapêuticas, dado o caráter crônico e complexo do tratamento da condição em análise:

"[...] é importante alternativa terapêutica nos casos em que há falha ou intolerância aos anti-TNF. Deve-se levar em consideração que alguns pacientes não responderão ao secuquinumab, ou, mais comumente, apresentarão perda secundária de resposta. Esse grupo de pacientes, que deve crescer com o tempo de uso dos bloqueadores de IL-17, ficará sem alternativa terapêutica disponível pelo SUS se o ixequizumab não for incorporado."

Superioridade aos anti-TNF

Coerente com as discussões sobre as evidências clínicas, parte das contribuições ressaltava a superioridade do ixequizumabe em relação aos agentes anti-TNF:

"a inibição da via da IL17 é superior à da via TNF e o uso precoce da medicação favorece a melhor evolução em longo prazo -favorece o uso baseado na fisiopatologia da doença"

Resposta mais rápida que o secuquinumabe

Foram categorizadas contribuições que indicaram a vantagem de uma ação mais rápida do ixequizumabe frente ao secuquinumabe, sem, no entanto, indicar as referências para tal afirmação:

"Possui resposta terapêutica mais rápida que secuquinumabe, e evidencias científicas sobre isso."

Eficaz e seguro

Por fim, foi identificado um grupo de contribuições que ressaltava as questões relacionadas ao ixequizumabe ser um tratamento comprovadamente eficaz e seguro:

"Os inibidores de IL 17 como o ixequizumabe são eficazes E seguras e devem ser incorporadas para tratamento da artrite psoríaca."

Contribuições além dos aspectos citados

Foram identificadas 18 contribuições com argumentos além dos aspectos citados, sendo 16 contrárias, 1 neutra e 1 a favor da recomendação preliminar da Conitec. Em resumo, as contribuições ressaltaram pontos já citados anteriormente, como a complexidade do tratamento crônico e a necessidade de um tratamento personalizado:

"a reumatologia, junto com a medicina como um todo, está caminhando firme em direção a uma individualização dos tratamentos para não perder janelas de oportunidade e evitar gastos inúteis - nesses pacientes complexos com doença psoríaca, com evidentes e frequentes necessidades não atendidas,

precisamos ter o maior número de opções terapêuticas a disposição para escolher o remédio certo, no paciente certo no momento certo."

9.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Do total de 222 contribuições, foram 175 (79%) contribuições contrárias à recomendação inicial da Conitec, 22 (10%) neutras e 25 (11%) à favor da recomendação preliminar da Conitec.

Perfil dos participantes

São Paulo (n= 98 contribuições), Rio de Janeiro (n = 21 contribuições) e Rio Grande do Sul (n= 19) contemplaram as principais origens geográficas das contribuições das contribuições de experiência ou opinião. Um perfil detalhado das contribuições é apresentado nas tabelas a seguir.

TABELA 14. – CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO DA CONSULTA PÚBLICA Nº 05/2020 DE ACORDO COM A ORIGEM.

Origem	Contribuições	%
Pessoa Física		
Paciente	100	45,0
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	41	18,5
Profissional de saúde	22	9,9
Interessado no tema	53	23,9
Pessoa Jurídica		
Sociedade médica	1	0,5
Grupos/associação/organização de pacientes	5	2,3
Total	222	100,0

TABELA 15 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 05/2020 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.

Característica	Contribuições	%
Sexo		
Feminino	159	74
Masculino	57	26
Cor ou Etnia		
Amarela	2	1
Branca	151	70

Indígena	0	0
Parda	57	26
Preta	6	3
Faixa etária		
Menor de 18 anos	1	0
18 a 24 anos	24	11
25 a 39 anos	78	36
40 a 59 anos	96	44
60 anos ou mais	17	8
Regiões brasileiras		
Norte	8	4
Nordeste	37	17
Sul	36	16
Sudeste	134	60
Centro-oeste	7	3

Ao se analisarem os argumentos das 222 contribuições recebidas de experiência ou opinião, 101 não foram consideradas para análise textual por se tratar de duplicações de outras contribuições, abordarem um tema diferente ou não conterem informação (em branco).

Experiência como profissional de saúde

Foram recebidas 8 contribuições sobre experiências profissionais com a tecnologia avaliada, sendo todas contrárias à recomendação preliminar da Conitec. Em suas argumentações, foram destacados como experiências positivas a sua comprovada eficácia e segurança, sua rapidez de início de ação, a necessidade de mais opções terapêuticas na doença e a superioridade do ixequizumabe em relação a outros biológicos. Como experiências negativas, foram citados efeitos adversos de dor de garganta e reações no local de aplicação:

> *"É um tratamento com comprovada eficácia nas articulações, como também nas manifestações extra articulares da doença, como entesite e dactilite. o medicamento também apresentou melhora rápida no inchaço e dor das articulações."*

> *"Dor e vermelhidão no local da aplicação"*

Foram recebidas 6 contribuições sobre experiências profissionais com outros tratamentos biológicos, sendo 1 favorável e as demais contrárias à recomendação inicial da Conitec. Em suas argumentações, foram destacadas como experiências positivas a possibilidade de controle da atividade da doença. Como experiências negativas, foram citados efeitos

adversos, incluindo reações no local de aplicação e incidência de tuberculose, além da questão da refratariedade nos quadros mais graves:

> "*Desconforto no local da aplicação, risco aumentado de tuberculose com os agentes anti-TNF.*"

Experiência como paciente

Foram recebidas 23 contribuições sobre experiências de pacientes com a tecnologia avaliada, sendo 14 contrárias à recomendação inicial da Conitec. No entanto, em suas argumentações, observa-se que apenas uma das contribuições a pessoa fez de fato o uso do ixequizumabe. Foram destacados como experiências positivas os seus efeitos no controle das manifestações clínicas. Como experiências negativas, foram citados efeitos adversos de dor de garganta e problemas respiratórios:

> "*Não tinha unha nos pés e nem nas mãos, perdia tufos de cabelo pó conta das placas de psoríase no couro cabeludo. Depois de 02 meses de tratamento minhas unhas começaram a crescer e as placas no couro cabeludo diminuíram. Hoje com sete meses de tratamento, as unhas da minha mão estão todas compridas, não preciso mais usar unhas postiças, tenho unhas nos pés saudáveis, e nenhuma ferida na cabeça.*"

> "*Os primeiros 2 meses foram mais difíceis porque ficamos sucetíveis a infecção na garganta, alguns problemas respiratórios e aftas na boca. Mas os efeitos colaterais compensam a resposta que o medicamento dá.*"

Foram recebidas 67 contribuições sobre experiências de pacientes com outros tratamentos, sendo 11 favoráveis, 9 neutros e 47 contrárias à recomendação inicial da Conitec. Em suas argumentações, foram destacados como experiências positivas a possibilidade de controle da atividade da doença. Como experiências negativas, foram citados variados efeitos adversos e perda de efetividade ao longo do tempo:

> "*O metrotexato acabou de vez com a dor insuportavel q eu sentia. Os dedos já estavam quase deformando.Os cremes e pomadasb melhoram a descamação.*"

> "*Adalimumabe: controle da doença, sem dores, término das manchas na pele e unhas, redução do inchaço.Cimzia: doença não ativa, idem acima.*"

"Após a aplicação nos 3 primeiros meses eu ficava de cama, não conseguia nem levantar, me dava muita fraqueza e mal estar. Eu já pedi para o meu médico trocar pois não estou sentindo melhoras."

"Ao longo do tempo a medicação para de fazer efeito e precisa ser substituída."

Opinião sobre a recomendação preliminar da CONITEC

No campo de opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec, foram recebidos 138 comentários, sendo 123 contrárias, 8 neutras e 7 a favor. Após uma análise preliminar com exclusão de duplicatas ou contribuições não relacionadas ao tema, somente 121 opiniões foram consideradas para a análise textual visando identificar os motivos da discordância em relação à recomendação preliminar da Conitec. Em resumo, as opiniões se basearam nos seguintes fundamentos:

Necessidade de mais alternativas terapêuticas ou mecanismos de ação

Semelhante às contribuições do formulário técnico-científico, foram identificadas contribuições ressaltando a necessidade de uma variedade de alternativas terapêuticas no contexto da condição clínica em análise:

"Para o paciente é importante mais de uma aprovação de medicamento, pois nem sempre um medicamento só dá resultado. Às vezes é preciso trocar"

"Nem todos os pacientes toleram as medicações liberadas hoje"

Dificuldade de acesso pelo alto custo

Foram identificadas contribuições ressaltando a dificuldade de acesso ao tratamento devido ao seu alto custo unitário:

"Sofro diariamente com psoríase ungueal e artrite psoriasica, os medicamentos utilizados para o tratamento são de alto custo, se o Sus não dispor de tais, ficaremos sem opções de tratamento [...]"

"A medicação é cara, 90% dos convênios não cobrem e é direito do cidadão a médica, pois pagamggamos por este serviço em nossos impostos."

Superioridade ao adalimumabe

Foram identificadas contribuições ressaltando a superioridade do tratamento em relação ao adalimumabe:

"O ixequizumabe possui dados de eficácia comprovados em superioridade de ACR50/PASI100 vs. Adalimumabe, sendo o único biológico indicado para tratamento da artrite psoríaca que demonstrou essa superioridade"

Sofrimento e impacto na qualidade de vida

Foram identificadas contribuições ressaltando o sofrimento e impacto na qualidade de vida da condição em análise:

"O sofrimento psíquico dos pacientes é muito grande e eles precisam do medicamento para melhorar a qualidade de vida."

"Eu tenho artrite psoríase! Só quem tem sabe o sofrimento que é! E de chorar! Desanimar! A gente se acaba! Insuportável! Precisamos de ajuda!"

Efetividade em mais de um desfecho clínico

Foram identificadas contribuições ressaltando a efetividade em mais de um desfecho clínico do tratamento em análise:

"Este é um medicamento de artrite psoríaca que aborda o paciente como um todo e, portanto, muito importante para a população afetada por essa doença, considerando que a mesma acomete múltiplos domínios como a pele, articulações e sistema cardiovascular."

Eficácia e segurança

Foram identificadas contribuições ressaltando a comprovação de eficácia e segurança do tratamento em análise:

"Muitos especialistas já comentaram sobre a importancia da incorporacao desse meficamento por sua eficacia comprovada."

Foram recebidas 7 contribuições com comentários que concordaram com a recomendação inicial da Conitec. Contudo, ao avaliar o comentário, observa-se que essas contribuições são na verdade discordantes da recomendação preliminar da Conitec, podendo ser representadas pelos motivos discutidos anteriormente:

> *"É uma doença que atinge seriamente o paciente com dores, feridas, articulações e sem muitos casos órgãos internos e a grande maioria dos pacientes não tem plano de saúde q fornece ou condições de comprar a medição."*

9.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, incluindo o destaque para a superioridade em relação ao adalimumabe, limitações dos modelos de comparação apresentados, experiências profissionais e pessoais com o tratamento, novos dados em relação ao secuquinumabe e uma nova proposta de preço, o plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial, devido à incerteza de benefícios em relação ao perfil de desempenho de efetividade e segurança das opções terapêuticas já disponíveis no SUS.

10. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros da Conitec presentes na 89ª reunião ordinária no dia 06 de agosto de 2020, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a não incorporação no SUS do ixequizumabe para artrite psoríaca ativa com resposta insuficiente ou intolerante ao tratamento com medicamentos modificadores do curso da doença. Considerou-se os mesmos argumentos para a recomendação preliminar, o ixequizumabe não apresenta benefícios em relação ao perfil de desempenho de efetividade e segurança das opções terapêuticas já disponíveis no SUS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 528/2020.

11. DECISÃO

PORTARIA SCTIE-MS Nº 31, DE 19 DE AGOSTO DE 2020

Torna pública a decisão de não incorporar o ixequizumabe para tratamento de pacientes adultos com artrite psoríaca ativa com resposta insuficiente ou intolerante ao tratamento com um ou mais medicamentos modificadores do curso da

doença, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

REF.: 25000.162757/2019-35, 0016300314

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e, nos termos dos art. 20 e art. 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar o ixequizumabe para tratamento de pacientes adultos com artrite psoríaca ativa com resposta insuficiente ou intolerante ao tratamento com um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º 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: http://conitec.gov.br/.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Conitec caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

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

HÉLIO ANGOTTI NETO

12. REFERÊNCIAS

1. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psoriasis: assessment and management. Clinical guideline [CG153]. 2017.

2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. PORTARIA CONJUNTA Nº 10, DE 06 DE SETEMBRO DE 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase. Brasília: DOU; 2019.

3. Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, Vandooren B, Foell D, Roth J, et al. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2005;7:R569-80.

4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. PORTARIA CONJUNTA Nº 26, de 24 de outubro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Psoríaca. DOU; 2018.

5. Coates LC, FitzGerald O, Helliwell PS, Paul C. Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: Is all inflammation the same? Semin Arthritis Rheum. 2016;46:291–304.

6. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. J Am Acad Dermatol. 2019;80:251-265.e19.

7. Goldenstein-Schainberg C, Favarato MHS, Ranza R. Conceitos atuais e relevantes sobre artrite psoríaca. Rev Bras Reumatol. 2012;52:98–106.

8. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum. 2006;54:2665–73.

9. Zangger P, Gladman DD, Bogoch ER. Musculoskeletal surgery in psoriatic arthritis. J Rheumatol. 1998;25:725–9.

10. Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, Eder L, Rosen CF, Cook RJ, et al. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: A comparison with patients with psoriasis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63:1729–35.

11. Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. Clin Rev Allergy Immunol. 2018;55:379–90.

12. Eli Lilly do Brasil Ltda. TALTZ® (ixequizumabe) - Bula do medicamento. 2019.

13. Syed YY. Ixekizumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Am J Clin Dermatol. 2017;18:147–58.

14. Wu D, Yue J, Tam LS. Efficacy and safety of biologics targeting interleukin- 6, -12/23 and -17 pathways for peripheral psoriatic arthritis: A network meta-analysis. Rheumatol (United Kingdom). 2018;57:563–71.

15. 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-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of t. Ann Rheum Dis. 2017;76:79–87.

16. Dressler C, Eisert L, Pham PA, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments in psoriatic arthritis: a systematic review, meta-analysis and GRADE evaluation. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2019;33:1249–60.

17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Clinical Review Report: Ixekizumab (Taltz): (Eli Lilly Canada Inc.): Indication: Treatment of adult patients with active psoriatic arthritis who have responded inadequately to, or are intolerant to one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD). aug. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018.

18. Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester G-R, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. Lancet. 2017;389:2317–27.

19. 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. 2020;79:123–31.

20. Zimmermann IR, Freitas PG de. Lidando com as lacunas da pesquisa clínica na esclerose múltipla: o uso da comparação indireta nas recomendações sobre o fingolimode no Sistema Único de Saúde. Rev Eletrônica Gestão Saúde. 2015;6.

21. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet (London, England). 2015;386:1137–46.

22. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. N Engl J Med. 2015;373:1329–39.

23. Smolen J, Nash P, Tahir H. A Head-to-Head Comparison of Ixekizumab and Adalimumab in Biologic-Naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis: Efficacy and Safety Outcomes from a Randomized, Open-Label, Blinded Assessor Study Through 52 Weeks. ABSTRACT NUMBER: L20. 2019 ACR/ARP Annu Meet. Atlanta; 2019.

24. Nash P, McInnes IB, Mease PJ, Thom H, Hunger M, Karabis A, et al. Secukinumab Versus Adalimumab for Psoriatic Arthritis: Comparative Effectiveness up to 48 Weeks Using a Matching-Adjusted Indirect Comparison. Rheumatol Ther. 2018;5:99–122.

25. Dzik M, Nadzieja-Kozioł A, Owczarek W. PBI31 COST-EFFECTIVENESS COMPARISON OF RISANKIZUMAB AND USTEKINUMAB FOR THE TREATMENT OF SEVERE PSORIASIS. Value Heal. 2019;22:S423.

26. Suzuki C, Lopes N, Tozato C, Gilloteau I, Graham C. Cost Per Responder of Secukinumab Compared to Other Biologics in Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis in Brazil. Value Heal. 2018;21:S240.

27. Al Hamdan H, Al Howimel M, Al Jufan K, Al Mudaiheem H, AlAlwan A, Alshehri N, et al. Cost Per-Responder Analysis of Secukinumab Compared To Other Biologics For The

Treatment of Psoriatic Arthritis In Saudi Arabia. Value Heal. 2018;21:S82.

28. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2011.

29. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 4º ed. Oxford: Oxford University Press; 2015.

30. Rudmik L, Drummond M. Health economic evaluation: Important principles and methodology. Laryngoscope. 2013;123:1341–7.

31. Cohen DJ, Reynolds MR. Interpreting the Results of Cost-Effectiveness Studies. J Am Coll Cardiol. 2008;52:2119–26.

32. Soarez PC De, Novaes HMD. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. Cad Saude Publica. 2017;33.

33. Latorre M do RD de O, Cardoso MRA. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. Rev Bras Epidemiol. 2001;4:145–52.

34. Khanna I, Kozicky O, Fischer H. Use of FDA-Approved Medications: Biologics for Psoriatic Arthritis in Patients at an Urban Outpatient Rheumatology Clinic. ACR Open Rheumatol. 2019;1:580–4.

35. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Ixekizumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. Technol. Apprais. Guid. [TA537]. Genova: NICE; 2018. p. 17.

36. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). CADTH Common drug review: Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Ixekizumab (Taltz — Eli Lilly Canada Inc.). CADTH; 2018. p. 8.

37. McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, Kavanaugh A, Ritchlin C, Nash P, et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. Lancet. 2020;395:1496–505.

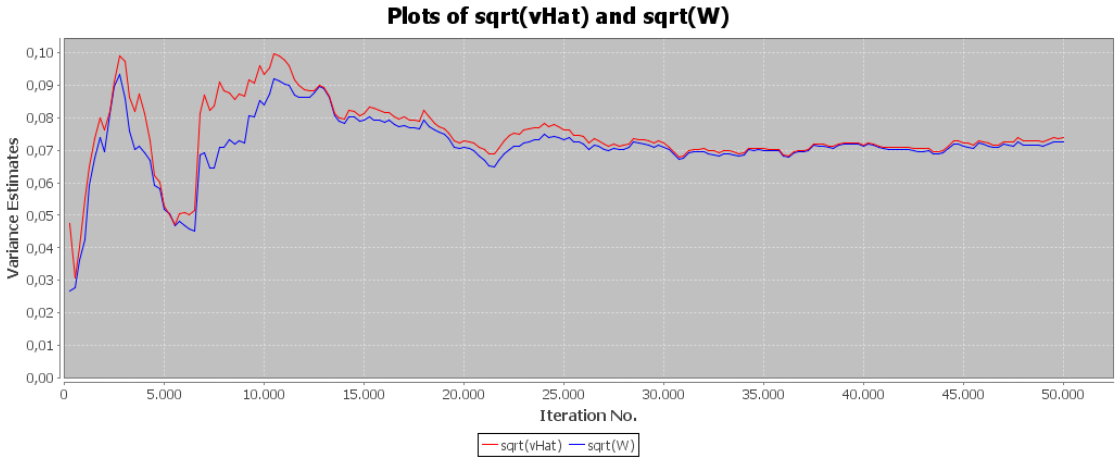
38. Schweikert B, Malmberg C, Åkerborg Ö, Kumar G, Nott D, Kiri S, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Sequential Biologic Therapy with Ixekizumab Versus Secukinumab in the Treatment of Active Psoriatic Arthritis with Concomitant Moderate-to-Severe Psoriasis in the UK. PharmacoEconomics - Open. 2020;

13. ANEXOS

1. Dados inseridos no modelo de comparação indireta atualizado (ACR50)

Id	Responders	Sample size
FUTURE-1		
Secuquinumabe_150_mg	70	202
Placebo	15	202
Secuquinumabe_75_mg	62	202
FUTURE-2		
Secuquinumabe_300_mg	35	100
Secuquinumabe_150_mg	35	100
Secuquinumabe_75_mg	18	99
Placebo	7	98
SPIRIT-H2H		
Adalimumabe	79	283
Ixequizumabe_80_mg_4w	102	283
SPIRIT-P1		
Ixequizumabe_80_mg_2w	48	103
Ixequizumabe_80_mg_4w	43	107
Placebo	16	106
Adalimumabe	39	118
SPITIT-P2		
Ixequizumabe_80_mg_4w	43	122
Placebo	6	118
Ixequizumabe_80_mg_2w	41	123

2. Registro da convergência do modelo de comparação indireta atualizado



3. Código do modelo de comparação indireta atualizado (linguagem BUGS)

```
model {
	for (i in 1:ns) {
		# Likelihood for each arm
		for (k in 1:na[i]) {
			r[i, k] ~ dbin(p[i, k], n[i, k])
			logit(p[i, k]) <- mu[i] + delta[i, k]
		}

		# Study-level relative effects
		# The arms are given in the order (arm_1, arm_2, ..., arm_{n_a-1}, arm_{n_a}).
		# The relative effects are parameterized as d[arm_1, arm_k].
		w[i, 1] <- 0
		delta[i, 1] <- 0
		for (k in 2:na[i]) { # parameterize multi-arm trials using a trick to avoid dmnorm
			delta[i, k] ~ dnorm(md[i, k], taud[i, k])
			md[i, k] <- d[t[i, 1], t[i, k]] + sw[i, k]
			taud[i, k] <- tau.d * 2 * (k - 1) / k
			w[i, k] <- delta[i, k] - d[t[i, 1], t[i, k]]
			sw[i, k] <- sum(w[i, 1:k-1]) / (k - 1)
		}
```

4. Resultado completo dos tratamentos incluídos no modelo de meta-análise em rede atualizado

Adalimumabe	1,66 (0,78, 3,70)	1,52 (0,81, 2,95)	0,27 (0,11, 0,60)	1,87 (0,59, 5,94)	2,19 (0,59, 8,27)	1,17 (0,37, 3,71)
0,60 (0,27, 1,27)	**Ixequizumabe_80_mg_2w**	0,91 (0,47, 1,83)	0,16 (0,07, 0,34)	1,13 (0,38, 3,40)	1,33 (0,36, 4,74)	0,70 (0,22, 2,15)
0,66 (0,34, 1,23)	1,09 (0,55, 2,14)	**Ixequizumabe_80_mg_4w**	0,17 (0,08, 0,37)	1,22 (0,41, 3,56)	1,46 (0,41, 5,05)	0,76 (0,26, 2,22)
3,77 (1,66, 9,12)	6,35 (2,94, 14,36)	5,77 (2,72, 12,74)	**Placebo**	7,07 (3,34, 16,25)	8,40 (3,09, 23,38)	4,51 (1,95, 9,64)
0,53 (0,17, 1,68)	0,88 (0,29, 2,66)	0,82 (0,28, 2,45)	0,14 (0,06, 0,30)	**Secuquinumabe_150_mg**	1,19 (0,46, 3,03)	0,64 (0,30, 1,24)
0,46 (0,12, 1,69)	0,75 (0,21, 2,77)	0,69 (0,20, 2,42)	0,12 (0,04, 0,32)	0,84 (0,33, 2,20)	**Secuquinumabe_300_mg**	0,53 (0,20, 1,33)
0,85 (0,27, 2,70)	1,42 (0,46, 4,53)	1,31 (0,45, 3,91)	0,22 (0,10, 0,51)	1,57 (0,81, 3,34)	1,87 (0,75, 5,09)	**Secuquinumabe_75_mg**