CONITEC Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

# Ustequinumabe para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoríaca ativa que apresentaram resposta inadequada aos medicamentos modificadores do curso da doença

Julho/2017

medicamento

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

2017 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

http://conitec.gov.br

## 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 nova 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 foi publicado o Decreto n° 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: 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 em Saúde (DGITS/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 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, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

# SUMÁRIO


1. RESUMO EXECUTIVO ..... 2
2. A CONDIÇÃO CLÍNICA ..... 5
2.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA CONDIÇÃO CLÍNICA ..... 5
2.2. TRATAMENTO RECOMENDADO ..... 7
3. A TECNOLOGIA ..... 12
4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE ..... 14
4.1. EVIDÊNCIA CLÍNICA ..... 15
4.2. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS E DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA 40
4.3. AVALIAÇÃO ECONÔMICA ..... 42
4.3.1. *Análise de custo minimização* ..... 44
4.3.2. *Limitações da análise de custo minimização* ..... 50
4.3.3. *Reanálise dos dados de custo minimização* ..... 52
4.4. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ..... 54
4.4.1. *Limitações da análise de impacto orçamentário* ..... 71
4.4.2. *Reanálise dos Dados de Impacto Orçamentário* ..... 72
5. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS ..... 73
6. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO ..... 75
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS ..... 76
8. RECOMENDAÇÃO PREMILINAR ..... 77
9. REFERÊNCIAS ..... 77

# 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia**: Ustequinumabe (STELARA®)

**Indicação**: Artrite Psoríaca ativa

**Demandante**: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

**Contexto**: A artrite psoríaca (AP) é uma artrite inflamatória crônica que afeta ligamentos, tendões, fáscias, articulações axiais e periféricas e está associada à psoríase cutânea. No Brasil, o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) do Ministério da Saúde de 2017 estabelece o tratamento não medicamentoso e medicamentoso para a AP. O tratamento medicamentoso inclui anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), glicocorticoides e medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos e biológicos (medicamentos anti-TNF). Os medicamentos biológicos são indicados em caso de falha ao tratamento prévio com os AINES e MMCD sintéticos (AP periférica) ou AINES (AP axial), constituindo a última linha de tratamento da doença.

**Pergunta**: O uso de ustequinumabe é eficaz e seguro em pacientes com AP ativa que apresentaram resposta inadequada a MMCDs quando comparado às opções disponíveis atualmente no SUS?

**Evidências científicas**: Dados de dois ensaios clínicos randomizados controlados por placebo demonstram que ustequinumabe é eficaz para os desfechos de AP periféricos (ACR20, ACR50, DAS28 e entesite), de AP axial (BASDAI20 e BASDAI70, somente em pacientes sem uso prévio de medicamentos anti-TNF) e de pele (PASI75). Os dados demonstram que ustequinumabe é menos eficaz em pacientes que já realizaram uso de medicamentos anti-TNF (PSUMMIT II).

Dados de comparação direta entre ustequinumabe e os medicamentos anti-TNF não estão disponíveis. Estudo de comparação indireta, com baixa qualidade, demonstrou eficácia inferior de ustequinumabe comparado aos medicamentos anti-TNF disponíveis no SUS.

Dados de segurança são limitados a 108 semanas de acompanhamento, e não apresentam grupo comparador ou controle. Cerca de 71% dos pacientes que usaram ustequinumabe apresentaram algum evento adverso, sendo 43% infecções. Mais de um evento adverso grave ocorreu em 9,7% dos pacientes, sendo os mais frequentes infarto agudo do miocárdio, neoplasia maligna, osteoartrite e colecistite.

**Avaliação econômica**: A análise de custo minização sugere que ustequinumabe é mais caro em comparação aos medicamentos anti-TNF subcutâneos disponíveis no SUS (adalimumabe, etanercepte e golimumabe), mesmo com a proposta de fornecimento da fase de indução pelo demandante. A análise de custo minimização não é adequada para o contexto, uma vez que há evidência de que a eficácia de ustequinumabe não é equivalente a dos medicamentos anti-TNF.

**Avaliação de Impacto Orçamentário**: A análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante sugere economia de R$ 2 a 7 milhões de reais com a incorporação de ustequinumabe em cinco anos, considerando o fornecimento da fase de indução. Uma limitação da análise é não apresentar um cenário alternativo sem considerar o fornecimento da fase de indução de tratamento, uma vez que o horizonte temporal considera o prazo de fornecimento da fase de indução proposto pelo demandante, de cinco anos. Em reanálise dos dados, observa-se que ustequinumabe pode gerar impacto substancial no orçamento sem o fornecimento da indução, que pode variar de R$ 19 a R$ 46 milhões em cinco anos. Este valor é bem superior a economia sugerida com o fornecimento da fase de indução. Portanto, a análise restrita ao horizonte temporal de cinco anos (sem considerar um cenário alternativo onde a fase de indução não será fornecida) não é adequada, considerando o potencial impacto orçamentário ao SUS.

**Experiência Internacional**: Ustequinumabe tem o seu reembolso recomendado pelo *NICE* da Inglaterra e pelo *SMC* da Escócia para o tratamento de pacientes com AP com falha ao tratamento com os medicamentos anti-TNF. Não foi considerado custo efetivo para pacientes sem uso prévio de anti-TNF e apresenta eficácia inferior (ACR20, ACR50 e PASI75) em comparação com os anti-TNF [adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe] (NICE). Foi rejeitado para reembolso pelo CADTH (Canadá) pois demonstrou ser mais caro e menos eficaz do que alternativas já disponíveis no Canadá. Na Austrália, ocorreu o mesmo em 2014. Em 2015, o PBAC recomendou o reembolso de ustequinumabe com base em comparação de não inferioridade ao certolizumabe, sendo, entretanto, considerado inferior ao adalimumabe.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Alguns medicamentos estão em fase de estudo clínico para o tratamento da artrite psoríaca (abatacepte, apremilaste, brodalumabe, guselkumabe, ixequizumabe, tofacitinibe e upadacitinibe). Essas novas tecnologias ainda não tiveram seu registro aprovado pela Anvisa para a AP.

**Discussão**: A evidência disponível sobre eficácia e segurança de ustequinumabe é baseada em dois ensaios clínicos randomizados controlados por placebo em 24 semanas. Comparado a placebo, ustequinumabe apresenta melhor eficácia para os desfechos articulares e de pele em pacientes com artrite psoríaca, com dados de segurança a curto prazo em um ano. Entretanto, não há estudos de comparação direta com os medicamentos anti-TNF disponibilizados pelo SUS. Nesse contexto, há evidência de baixa qualidade, de inferioridade de eficácia do ustequinumabe em comparação aos anti-TNF disponíveis no SUS. O custo do medicamento por paciente na análise de custo minimização demonstrou ser maior em dois e cinco anos, mesmo com o fornecimento da fase de indução pelo demandante. O impacto orçamentário da incorporação do medicamento poderá ser substancial, principalmente após o período de fornecimento da fase de indução pelo demandante. Outras agências de ATS já recusaram o reembolso de ustequinumabe considerando-o menos custo-efetivo comparado aos medicamentos anti-TNF mais antigos, como adalimumabe. Portanto, os dados do presente relatório sugerem que ustequinumabe é menos eficaz e mais caro em comparação com os medicamentos subcutâneos já disponíveis no SUS.

**Recomendação da CONITEC:** O plenário da CONITEC, em sua 58ª reunião ordinária, recomendou preliminarmente a não incorporação do ustequinumabe para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoríaca ativa moderada a grave. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública.

# 2. A CONDIÇÃO CLÍNICA

## 2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição clínica

A artrite psoríaca (AP), comumente chamada de psoriásica ou psoriática, é uma artrite inflamatória crônica que afeta ligamentos, tendões, fáscias, articulações axiais e periféricas e que está associada à psoríase cutânea (BRASIL, 2014; CARNEIRO et al., 2013; CONSENSO BRASILEIRO DA PSORÍASE, 2012). A psoríase cutânea é caracterizada pela presença de placas eritêmato-escamosas de bordas bem definidas, que variam em número e tamanho, presentes particularmente nas superfícies extensoras de membros e do couro cabeludo (CONSENSO BRASILEIRO DA PSORÍASE, 2012). A artrite associada à psoríase foi descrita pela primeira vez em 1956 por Wright e é considerada como a manifestação extracutânea mais comum da psoríase (BARNAS & RITCHLIN, 2015, CARNEIRO et al., 2013).

A AP pertence ao grupo das espondiloartropatias soronegativas que inclui também a espondilite anquilosante (EA), a artrite reativa, a síndrome de Reiter e as artropatias enteropáticas. Possuem diversas características comuns em pacientes com predisposição genética, entre elas, aspectos clínicos como dor axial inflamatória associada à artrite e entesopatias periféricas, aspectos radiológicos e aspectos laboratoriais (BOEHNCKE et al., 2014; BRASIL, 2014).

Em relação à patogênese, a AP é uma doença autoimune poligênica, com alta influência hereditária, de etiologia indefinida, na qual as citocinas pró-inflamatórias relacionadas ao linfócito T desempenham papel central, incluindo a produção do fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) (caminho de sinalização do linfócito Th-1 e Th-17), de interleucina-12 (induz diferenciação de linfócito Th-1) e a produção de interleucina-17 (caminho de sinalização do linfócito Th-17; induzido por IL-23), os quais são alvos de tratamento com os medicamentos biológicos na AP (Figura 1) (HER & KAVANAUGH, 2016; BARNAS & RITCHLIN, 2015; BOEHNCKE et al., 2014). Em síntese, a ocorrência da AP está ligada a uma suscetibilidade genética complexa, associada a fatores ambientais e a mecanismos imunológicos (BOEHNCKE et al., 2014; BRASIL, 2014).

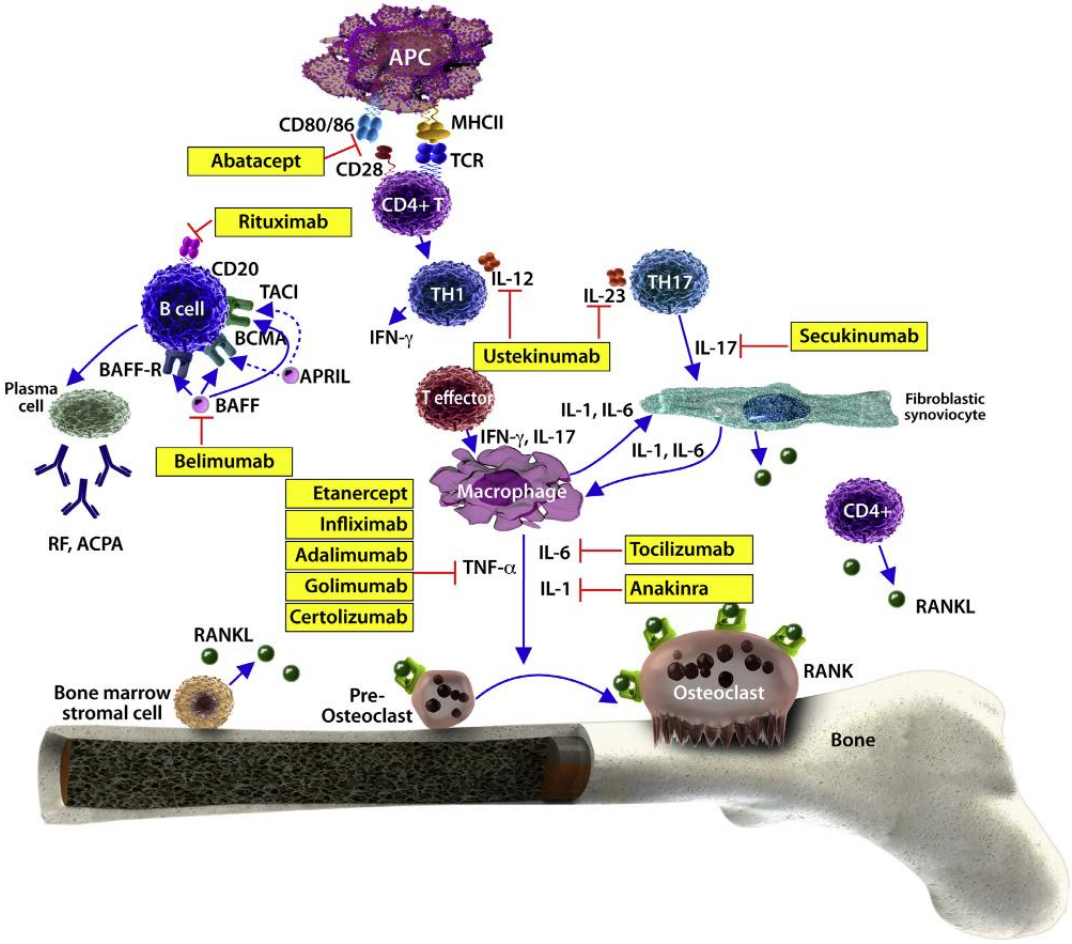



**FIGURA 1. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS PARA AS DOENÇAS REUMÁTICAS E SEUS ALVOS.**

Fonte: HER & KAVANAUGH, 2016.

ACPA = anticorpo anti-peptídeo-citrulinado; APC = célula apresentadora de antígeno; APRIL = indutor de proliferação; BAFF = fator ativador de células B; BAFF-R = receptor do fator ativador de células B; BCMA = proteína de maturação de células B; MHC II = complexo de histocompatibilidade classe II; RANK = receptor ativador do fator nuclear Kb; RANKL = ligante do RANK; RF = fator reumatoide; TACI = ativador transmembrana e receptor CAML (ligante modulador de cálcio); TCR = receptor de células T.

A AP está geralmente associada à psoríase cutânea, e esta acomete de 2 a 3% da população. Estudos mostram que o acometimento articular aparece após a psoríase cutânea em 75% dos pacientes, 10% concomitantemente e em 15% pode preceder o aparecimento de lesões cutâneas (CARNEIRO et al., 2013; CONSENSO BRASILEIRO DA PSORÍASE, 2012).

Vários estudos têm analisado a prevalência da AP na população geral. Em uma revisão sistemática de prevalência, foi observada uma prevalência de AP nos Estados Unidos de 0,06 a 0,25% da população. Na Europa, foram observados valores de 0,05% na Turquia e República Tcheca e de 0,21% na Suécia. Existem poucos relatos da prevalência da AP para a América do Sul e Ásia. Em Buenos Aires, Argentina, a prevalência de AP foi estimada em 0,07% e na China

em 0,02%. A baixa prevalência observada na China pode estar associada a um sub-diagnóstico da doença. Um fator que ajuda a explicar a variabilidade das prevalências observadas está relacionado a diferentes formas de se classificar a doença, ou seja, a utilização da classificação internacional da doença 9 ou 10 (CID), o uso de códigos médicos ou o uso de classificações clínicas (OGDIE & WEISS, 2015).

A incidência de AP na população geral foi examinada por poucos estudos. A incidência relatada em publicações recentes varia de 3,6 a 7,2 indivíduos por 100.000 pessoas ao ano. Entretanto, as publicações entre 2001 e 2003 relataram uma faixa de incidência maior, de 0,1 a 23,1 por 100.000 pessoas (OGDIE & WEISS, 2015).

No Brasil, um estudo epidemiológico constatou que a AP é a segunda espondiloartropatia mais frequente, com prevalência de 13,7% em relação às espondiloartrites. A idade média no diagnóstico foi de 39,7 anos (12,2 anos). Outros dados demonstrados foram a predominância de ocorrência no sexo masculino (59% versus 41%) e de manifestação periférica da doença (SAMPAIO-BARROS, 2011).

Embora a AP tenha uma baixa prevalência na população em geral, ela é comum entre os pacientes com psoríase. Novamente, as estimativas de prevalência variam consideravelmente, de 6% a 41%, dependendo das definições usadas (OGDIE & WEISS, 2015).

A AP causa diminuição na função ocupacional e morbidade psicossocial. Observa-se uma diminuição da qualidade de vida (QV), comprometimento funcional, incapacidade psicossocial e um aumento significativo na mortalidade em comparação com a população em geral (BOEHNCKE et al., 2014; OLIVIERI et al., 2012). A AP também está associada ao aumento do risco de doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo II, hiperlipidemia, hipertensão, hipotireoidismo, aterosclerose, doenças gastrointestinais, respiratórias, neuropsiquiátricas e uveíte (BOEHNCKE et al., 2014.; CARNEIRO et al., 2013).

## 2.2. Tratamento recomendado

No Brasil, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica (PCDT) do Ministério da Saúde de 2017 estabelece o tratamento não medicamentoso e medicamentoso para a AP (BRASIL, 2017).

Como medidas não farmacológicas no tratamento de pacientes com AP estão o controle dos fatores de risco cardiovascular tradicionais, o abandono do fumo e outras drogas, a suspensão do uso abusivo de álcool, bem como estímulo à prática de exercícios físicos e à perda de peso. Também sugere-se a adoção de terapia física supervisionada como tratamento (BRASIL, 2017).

O tratamento medicamentoso da AP inclui anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), glicocorticoides e medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD). Os medicamentos disponíveis pelo Sistema Único de Saúde são (BRASIL, 2017):

- Ibuprofeno: comprimidos revestidos de 200, 300 e 600 mg.
- Naproxeno: comprimidos de 250 e 500 mg.
- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral 100 mg/mL em frasco de 50 mL.
- Leflunomida: comprimidos de 20 mg.
- Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg.
- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; frasco de 50 mg/2 mL.
- Metilprednisolona: frasco de 40 mg/2 mL.
- Adalimumabe: seringa preenchida de 40 mg.
- Etanercepte: frasco-ampola de 25 mg e 50 mg, seringa preenchida de 50 mg.
- Infliximabe: frasco-ampola de 100 mg/10 mL.
- Golimumabe: solução injetável com 50 mg/0,5 mL com caneta aplicadora.

O tratamento da AP é realizado conforme a manifestação musculoesquelética predominante: periférica (artrite, entesite ou dactilite) ou axial (dor em coluna de padrão inflamatório ou sacroileíte) (BRASIL, 2017).

**AP periférica**

a) Devem ser implementadas medidas não medicamentosas e iniciar AINE.

b) Se a doença for persistente após um mês da instituição de AINE em dose tolerável pelo paciente, deve-se substituí-lo por outro AINE ou considerar o uso de glicocorticoide. [Nos casos de monoartrite ou oligoartrite, deve-se considerar a aplicação intra-articular de glicocorticoide (até três aplicações ao ano) como alternativa ao uso de AINE. Nos casos de poliartrite com sinovite exuberante sem resposta ou com contraindicação ao uso de AINE,

deve-se considerar o uso de glicocorticoide sistêmico por via oral na menor dose e pelo menor tempo possível].

c) Se a doença for persistente após o uso de dois AINE diferentes ou de um AINE e glicocorticoide, em doses preconizadas, por três meses no total, deve-se considerar a associação ou a substituição por MMCD não biológico até a dose máxima tolerada. Recomenda-se inicialmente a utilização de um MMCD não biológico associado a AINE por três meses, com possibilidade de associação de um segundo MMCD não biológico se a doença for persistente.

d) Se a doença for persistente mesmo com o uso de MMCD não biológicos administrados de forma isolada ou em associação, em doses máximas toleradas, por seis meses, deve-se considerar o uso de anti-TNF-alfa isolado ou associado. Com base nos estudos publicados, admitir-se-á a associação de metotrexato ou ciclosporina a anti-TNF-alfa.

e) Deve-se considerar o uso de anti-TNF-alfa para artrite periférica, se uma ou mais articulações estiverem inflamadas, se o BASDAI for igual ou superior a 4 ou se houver três ou mais articulações doloridas, mesmo com o uso prévio de AINE e de dois MMCD administrados de forma isolada ou em associação por no mínimo seis meses.

f) Deve-se considerar o uso de anti-TNF-alfa para entesite, se o BASDAI for igual ou superior a 4 e se houver enteses doloridas à pressão, se a avaliação pela Escala Visual Analógica (EVA) for igual ou superior a 5, mesmo com o uso prévio de AINE e de dois MMCD administrados de forma isolada ou em associação por no mínimo seis meses.

g) Deve-se considerar o uso de anti-TNF-alfa para dactilite, se o BASDAI for igual ou superior a 4 e se houver dígitos edemaciados e doloridos difusamente (EVA igual ou superior a 5), mesmo com o uso prévio de AINE e de dois MMCD administrados de forma isolada ou em associação por no mínimo seis meses (BRASIL, 2017).

**AP axial**

a) Ao diagnóstico, se o BASDAI for inferior a 4, deve-se considerar tratamento medicamentoso sintomático com AINE e implementar medidas não medicamentosas. Se o BASDAI for igual ou superior a 4, deve-se utilizar AINE.

b) Se houver falha (persistência de BASDAI igual ou superior a 4), mesmo com o uso de AINE por um mês, substituí-lo por outro AINE.

c) Se houver falha (persistência de BASDAI igual ou superior a 4) com dois AINE diferentes em doses adequadas por três meses no total, deve-se considerar o uso de anti-TNF-alfa.

d) Nos casos de hipersensibilidade, intolerância ou falha terapêutica ao anti-TNF-alfa, deve-se considerar a substituição por outro anti-TNF-alfa. Se houver novamente falha do segundo anti-TNF-alfa em dose adequada por três meses, deve-se considerar a substituição por um terceiro (Figura 2) (BRASIL, 2017).

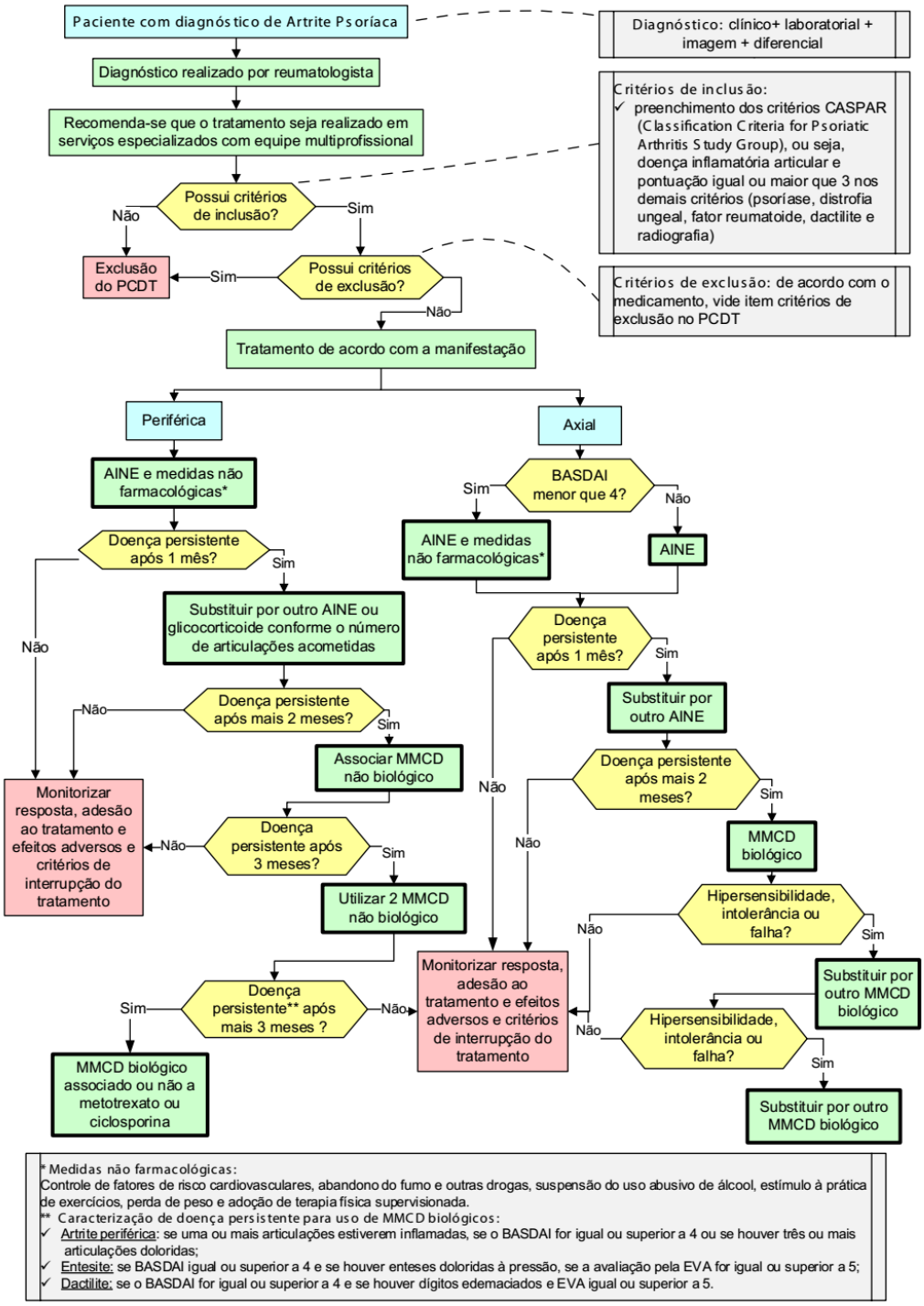



**FIGURA 2. FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO PARA A ARTRITE PSORÍACA**

Fonte: PCDT Artrite Psoríaca (BRASIL, 2014) atualizado em 2017 (sem modificações no algoritmo de tratamento).

## 3. A TECNOLOGIA

**Tipo**: Medicamento

**Princípio Ativo**: Ustequinumabe

**Nome comercial**: Stelara®

**Fabricante**: Janssen Cilag Farmacêutica Ltda

**Indicação aprovada na Anvisa**: Tratamento da psoríase em placa, moderada a grave, em adultos que não responderam, ou que têm uma contraindicação, ou que são intolerantes a outras terapêuticas sistêmicas, incluindo ciclosporina, metotrexato e radiação ultravioleta associada à administração de psoraleno (PUVA). Também é indicado para o tratamento da artrite psoríaca ativa em pacientes adultos, isolado ou em combinação com metotrexato, quando a resposta ao tratamento com medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) foi inadequado.

**Indicação proposta pelo demandante**: Ustequinumabe, isolado ou em combinação com metotrexato, é indicado para reduzir os sinais e sintomas e melhorar a função física em adultos com artrite psoríaca ativa, incluindo aqueles tratados previamente com agentes anti-TNF, quando a resposta ao tratamento MMCD não biológicos foi inadequada.

**Mecanismo de ação:** A ligação de ustequinumabe com a subunidade p40 impede a associação das IL-12 e IL-23 com os receptores de superfície celular IL-12R β1, resultando em uma atenuação da ativação de células imunes. Dessa forma, o medicamento interrompe as vias das citocinas relacionadas a Th1 e Th17, que são importantes na fisiopatologia da psoríase e da artrite psoríaca.

**Posologia e Forma de Administração**: A dose recomendada é de 45 mg administrada por injeção subcutânea nas semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas. Para pacientes com peso corpóreo maior que 100 kg pode ser utilizada a dose de 90 mg.

**Patente:** PI0113109-5. Concedida em 2017. Validade: novembro de 2026.

**Contraindicações**: Hipersensibilidade grave ao ustequinumabe ou a qualquer um dos excipientes. Pacientes com infecção ativa clinicamente importante.

**Precauções**: Ustequinumabe pode aumentar o risco de infecções e reativar infecções latentes, aumentar o risco de malignidades e provocar reações de hipersensibilidade graves (anafilaxia e angioedema). Deve-se ter cautela ao considerar o uso em pacientes com infecção

crônica ou história de infecção recorrente. Antes de iniciar o tratamento, os pacientes devem ser avaliados para infecção por tuberculose. Se um paciente desenvolver uma infecção grave, deve ser monitorado rigorosamente e ustequinumabe não deve ser administrado até a resolução da infecção. Deve-se ter cautela quando se considerar o uso em pacientes com história de malignidade ou continuar o tratamento em pacientes que desenvolverem uma malignidade. Se ocorrer reação anafilática ou outra reação de hipersensibilidade grave, deve ser instituída terapia adequada e a administração de ustequinumabe deve ser descontinuada. Recomenda-se que as vacinas bacterianas ou virais de microrganismos vivos não sejam administradas concomitantemente com ustequinumabe. Deve-se ter cautela ao se considerar o uso concomitante de agentes imunossupressores e ustequinumabe ou quando há transição a partir de outros agentes biológicos. Recomenda-se precaução em pacientes recebendo ou que tenham recebido imunoterapia para doenças alérgicas especialmente para anafilaxia.

**Eventos adversos da classe medicamentosa**: As reações adversas mais comuns são nasofaringite, cefaleia e infecção do trato respiratório superior. As reações adversas comuns são infecções e infestações (infecção do trato respiratório superior, nasofaringite), distúrbios do sistema nervoso (tontura, cefaleia), distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino (dor na orofaringe), distúrbios gastrintestinais (diarreia, náusea, vômito), distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo (prurido), distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (lombalgia, mialgia, artralgia), distúrbios gerais e condições no local da administração (fadiga, eritema no local da aplicação, dor no local da aplicação).

**Preço do medicamento:** Conforme Decreto no 8.271, de 26 de junho de 2014, ustequinumabe já consta atualmente no regime especial de utilização do crédito presumido da contribuição para os Programas de Integração Social e de Formação do Patrimônio do Servidor Público – PIS/PASEP e da Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social – COFINS. O preço proposto para incorporação considera também a desoneração de ustequinumabe do Imposto sobre Circulação de Mercadorias – ICMS.

A demandante propõe o preço de **R$ 4.662,10 (quatro mil, seiscentos e sessenta e dois reais e dez centavos) por seringa preenchida de ustequinumabe 45 mg, isento de ICMS** (ou R$ 5.616,99 [cinco mil, seiscentos e dezesseis reais e noventa e nove centavos] por seringa preenchida de ustequinumabe 45 mg com 17% de ICMS), para o tratamento de pacientes com AP no SUS, conforme apresentado na tabela 1.

**TABELA 1. PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO:**

| APRESENTAÇÃO | Preço proposto para a incorporação* | Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ** |
|---|---|---|
| Ustequinumabe 45 mg solução injetável contém 1 seringa preenchida vidro transparente com dispositivo de segurança x 0,5 ml | R$ 4.662,10*** | R$ 9.534,59 |

*Preço apresentado pelo demandante. ** PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo aprovado pela CMED (ICMS 18%) em 21 de junho de 2017.

***Sem ICMS

A demandante se propõe a cobrir integralmente o custo de ustequinumabe durante a fase de indução do tratamento (ou seja, nas semanas 0 e 4) por um período de cinco anos a partir da sua incorporação, adicionalmente ao desconto ora apresentado de acordo com o preço unitário anteriormente descrito. As duas doses iniciais de ustequinumabe que serão integralmente custeadas pela demandante representam R$ 9.324,20 (nove mil, trezentos e vinte e quatro reais, e vinte centavos) em economia por paciente (considerando um paciente com peso médio de 70kg).

O fornecimento gratuito da fase de indução do tratamento dar-se-á por um período de 5 anos, mediante a comprovação do número de novos pacientes iniciando o tratamento com ustequinumabe anualmente, seja por meio de informações do DATASUS ou por dados oficiais fornecidos pelo Ministério da Saúde ou por qualquer um de seus órgãos competentes, preservando sempre a privacidade das informações individuais dos pacientes.

## 4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

**Demandante**: Janssen Cilag Farmacêutica Ltda

**Data da solicitação:** 11 de abril de 2017.

Esta seção resume os resultados de eficácia dos estudos apresentados pelo demandante.

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do

ustequinumabe, para o tratamento da artrite psoríaca ativa, visando a avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 2.

**TABELA 2. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)**

| | |
|---|---|
| **População** | Pacientes com AP ativa que apresentaram resposta inadequada a MMCDs. |
| **Intervenção (tecnologia)** | Ustequinumabe |
| **Comparação** | Sem restrição de comparadores |
| **Desfechos (*Outcomes*)** | Sem restrição |
| **Tipo de estudo** | Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas. |

**Pergunta**: O uso de ustequinumabe é eficaz e seguro em pacientes com AP ativa que apresentaram resposta inadequada a MMCDs quando comparado às opções disponíveis atualmente no SUS?

## 4.1. Evidência Clínica

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

Após a realização da busca nas bases de dados, 169 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 15 estudos para leitura na íntegra. Desses, 11 estudos foram selecionados e incluídos na revisão pelo demandante.

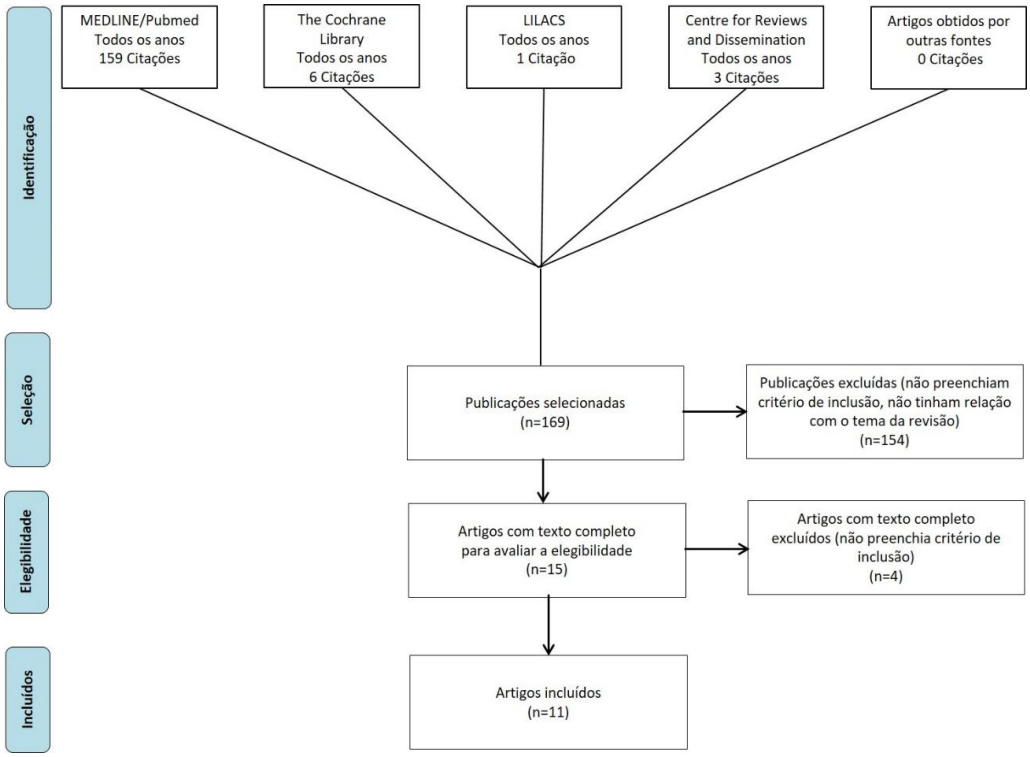



**FIGURA 3. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.**

**TABELA 3. ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO APRESENTADA PELO DEMANDANTE**

| Autores | Publicação | Ano |
|---|---|---|
| GOTTLIEB ET AL. | *The Lancet* | 2009 |
| KAVANAUGH ET AL. | *Current Medical Research & Opinion* | 2010 |
| MCINNES ET AL. | *The Lancet* | 2013 |
| RITCHLIN ET AL. | *Ann Rheum Dis* | 2014 |
| KAVANAUGH ET AL. | *Ann Rheum Dis* | 2014 |
| KAVANAUGH ET AL. | *Arthritis Care & Research* | 2015 |
| KAVANAUGH ET AL. | *Ann Rheum Dis* | 2016 |
| UNGPRASERT ET AL. | *Clinical Rheumatology* | 2016 |
| UNGPRASERT ET AL. (2) | *Seminars in Arthritis and Rheumatism* | 2016 |
| RAMIRO *ET AL.* | *Ann Rheum Dis* | 2016 |
| RAHMAN *ET AL.* | *Arthritis Care & Research* | 2016 |

Os estudos Gottlieb et al. 2009 e Kavanaugh et al. 2010, foram excluídos da análise crítica pois são ensaios clínicos randomizados de fase 2.

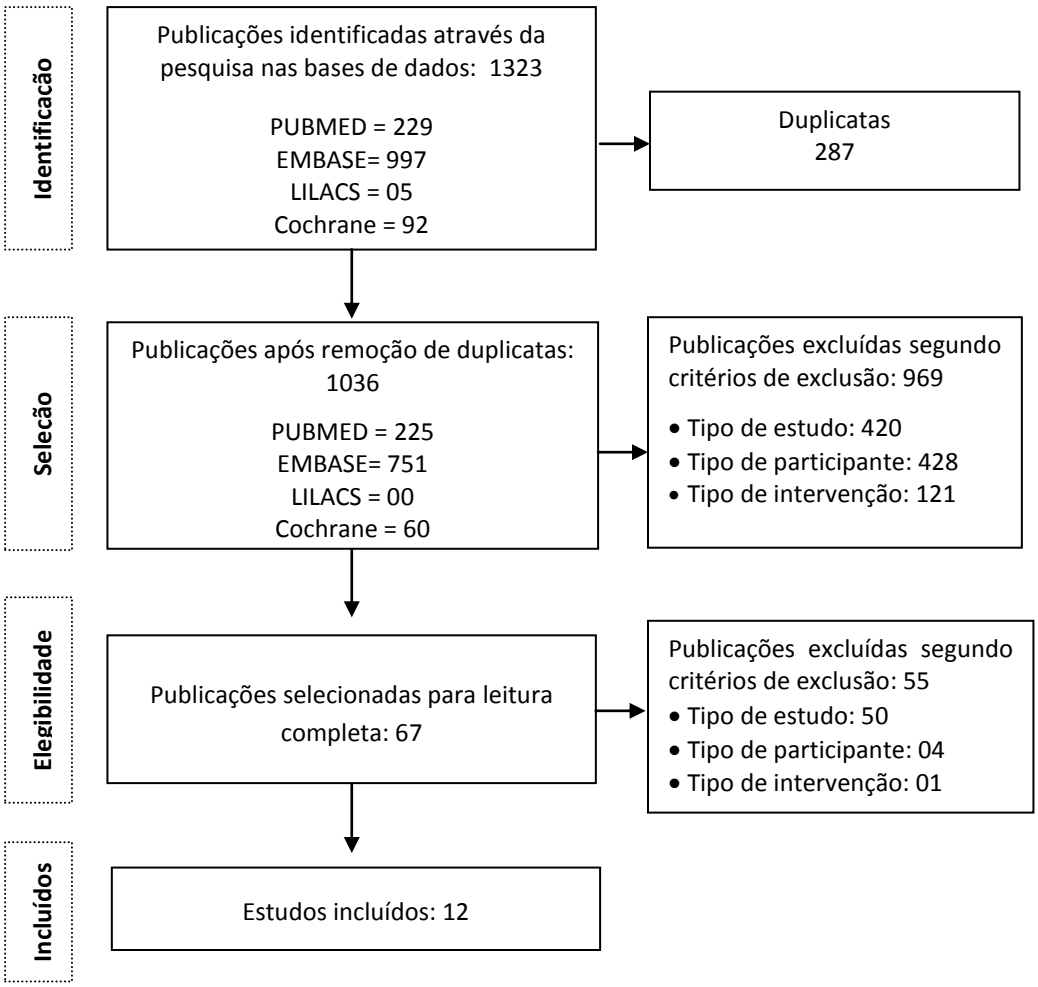
Com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema, foi realizada uma nova busca, em 05/06/2017, com termos mais abrangentes, nas bases de dados MEDLINE via PubMed, *The Cochrane Library*, LILACS e, adicionalmente na EMBASE, baseada nos critérios estabelecidos no PICO (Tabela 2). A estratégia de busca encontra-se apresentada na tabela 4.

**TABELA 4. NOVA BUSCA DE EVIDÊNCIAS**

| **Base de Dados** | **Estratégia de Busca**<br>**Data = 05/06/2017** | **Estudos Recuperados** |
|---|---|---|
| Medline (Pubmed) | ((((((((((("Arthritis, Psoriatic"[Mesh]) OR "Arthritis, Psoriatic"[Text Word]) 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 (((((("Ustekinumab"[Mesh]) OR Ustekinumab) OR Stelara) OR "CNTO 1275") OR "1275, CNTO") OR "CNTO-1275") OR "CNTO1275") | 229 |
| EMBASE | #1 'psoriatic arthritis'/exp OR 'alibert bazin disease' OR 'arthritis psoriatica' OR 'arthritis, psoriatic' OR 'arthropathic psoriasis' OR 'arthropathy, psoriatic' OR 'polyarthritis, psoriatic' OR 'psoriasis, arthritis' OR 'psoriatic polyarthritis' #2 'ustekinumab'/exp OR 'ustekinumab' OR 'cnto 1275' OR 'cnto1275' OR 'monoclonal antibody cnto 1275' OR 'stelara' OR 'ustekinumabe' #1 AND #2 | 997 |
| The Cochrane Library | #1 MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees, #2 "Arthritis, Psoriatic" (Word variations have been searched) #3 "psoriatic arthritis" (Word variations have been searched) #4 "psoriatic arthropathy" (Word variations have been searched) #5 Arthropathies, Psoriatic (Word variations have been searched) #6 Arthropathy, Psoriatic (Word variations have been searched) #7 Psoriatic Arthropathies (Word variations have been searched) #8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 / #9 #9MeSH descriptor: [Ustekinumab] explode all trees #10 Ustekinumab (Word variations have been searched) #11 Stelara (Word variations have been searched) #12 #9 or #10 or #11 #13 #8 and #12 | 92 |
| LILACS | (tw:(("artrite psoriásica" or "arthritis, psoriatic" or "artritis psoriásica" or “psoríase artrítica” or “psoríase artropática” or “artrite psoriática” or mh:c05.116.900.853.625.800.424 or mh:c05.550.114.145 or mh:c05.550.114.865.800.424 or mh:c17.800.859.675.175))) AND (tw:(("Ustekinumab" OR "Ustequinumabe"))) | 5 |
| Total de Estudos | | 1323 |

Após a realização da busca nas bases de dados, 1323 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores independentes selecionaram 67 estudos para leitura na íntegra, e para os casos de divergências, um terceiro revisor realizou a avaliação. Dos 67 estudos, 12 estudos foram selecionados e incluídos (Figura 4).

**FIGURA 4. FLUXOGRAMA DA NOVA SELEÇÃO DOS ESTUDOS.**




Na nova busca, foram selecionadas duas revisões sistemáticas e um estudo observacional, que compõem a análise da evidência apresentada neste relatório, incluindo nove estudos selecionados pelo demandante.

Os estudos incluídos pelo demandante, bem como os adicionados após a nova busca, estão listados na tabela 5.

**TABELA 5. ESTUDOS INCLUÍDOS NO RELATÓRIO.**

| Autores | Publicação | Ano |
|---|---|---|
| *McInnes* et al. | *The Lancet* | 2013 |
| *Ritchlin* et al. | *Ann Rheum Dis* | 2014 |
| *Kavanaugh* et al. | *Ann Rheum Dis* | 2014 |
| *Kavanaugh* et al. | *Arthritis Care & Research* | 2015 |
| *Kavanaugh* et al. | *Ann Rheum Dis* | 2016 |
| *Ungprasert* et al. | *Clinical Rheumatology* | 2016 |
| *Ungprasert* et al. *(2)* | *Seminars in Arthritis and Rheumatism* | 2016 |
| Ramiro *et al.* | *Ann Rheum Dis* | 2016 |
| Rahman *et al.* | *Arthritis Care & Research* | 2016 |
| ***CADTH**** | ***CADTH*** | **2016** |
| ***Kingsley; Scott et al.**** | ***Psoriasis: Targets and Therapy*** | ***2015*** |
| ***Napolitano et al.**** | ***Clinical Rheumatology*** | ***2017*** |

* Estudos incluídos após nova busca
Dois estudos de fase II foram excluídos da análise

***Descrição dos estudos selecionados***

Foram incluídas cinco revisões sistemáticas, dois ensaios clínicos randomizados (ECR), dois estudos de continuação dos ECR, duas análises *post hoc* e um estudo observacional.

**A. Revisões sistemáticas**

**Ungprasert et al. (2016)**

Ungprasert et al. (2016) realizaram uma meta-análise de comparação indireta com o objetivo de avaliar a eficácia comparativa dos agentes biológicos no tratamento da AP em pacientes que não responderam previamente ao uso de MMCDs e AINE. A estratégia de busca foi conduzida por dois revisores independentes e aplicadas as bases de dados EMBASE,

MEDLINE e CENTRAL com data de novembro de 2014. Busca manual também foi realizada. A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes e as discordâncias resolvidas por consenso. Foram incluídos pacientes com AP intolerantes ou não responsivos a tratamento prévio com MMCDs e/ou AINE, que foram acompanhados por um período mínimo de 12 semanas e que avaliaram o ACR20 como desfecho primário ou principal.

*Resultados:* Um total de 12 estudos foram incluídos. A medida sumária de risco relativo para alcançar o ACR20 dos medicamentos anti-TNF antigos (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe) foi de 4,42 (IC 95%; 3,54 – 5,51) em comparação com placebo (meta-análise direta de sete estudos). Para ustequinumabe 45 mg, o risco relativo para ACR20 foi de 1,86 (IC 95%; 1,43 – 2,42) em comparação com o placebo (meta-análise direta de dois estudos; PSUMMIT I e PSUMMIT II). Para ustequinumabe 90 mg, o risco relativo para ACR20 foi de 2,12 (IC 95%; 1,64 – 2,73) em comparação com o placebo (meta-análise direta de dois estudos; PSUMMIT I e PSUMMIT II). Na meta-análise de comparação indireta, os anti-TNF antigos foram mais eficazes do que ustequinumabe 45 mg (RR 2,38; IC95% 1,68 - 3,35; p < 0,001) e do que ustequinumabe 90 mg (RR 2,08; IC95% 1,48 - 2,93; p < 0,001). Os anti-TNF antigos também foram mais eficazes do que certolizumabe (RR 2,20; IC95% 1,48 - 3,26; p < 0,001), apremilastee 20 mg (RR 3,36; IC95% 2,10 – 5,38; p < 0,001), apremilastee 30 mg (RR 2,42; IC95% 1,55 - 3,77; p < 0,001). Os anti-TNF antigos não apresentaram diferença estatisticamente significante em comparação com secuquinumabe 75 mg (RR 1,90; IC95% 0,95 - 3,78; p = 0,07), 150 mg (RR 1,10; IC95% 0,58 - 2,09; p = 0,33) e 300 mg (RR 1,21; IC95% 0,63 - 2,29; p = 0,57). Certolizumabe não apresentou diferença estatisticamente significante para ustequinumabe nas doses de 45 mg e 90 mg, apremilaste 20 mg e 30 mg, secuquinumabe 75 mg, 150 mg e 300 mg. Secuquinumabe 150 mg e 300 mg foi melhor do que ustequinumabe 45 mg, sem apresentar diferença para ustequinumabe 90 mg. Individualmente, os anti-TNF antigos etanercepte, infliximabe e golimumabe foram superiores ao ustequinumabe 45 mg e 90 mg, e ao certolizumabe, para ACR20 (p < 0,05), sem diferenças estatisticamente significante para secuquinumabe (150 mg e 300 mg). Adalimumabe não apresentou diferença estatisticamente significante para ustequinumabe (ambas as doses), certolizumabe e secuquinumabe (nas três doses).

A seguir está descrita uma síntese dos principais resultados (Tabela 6 e Tabela 7).

**TABELA 6. RESULTADOS PARA O DESFECHO ACR 20 COMPARANDO ANTI-TNF ANTIGO, CERTOLIZUMABE, APREMILASTE, USTEQUINUMABE E SECUQUINUMABE NO ESTUDO UNGPRASERT ET AL. (2016)**

| Intervenções | ACR20 RR (IC95%) | Favorece | Valor p |
|---|---|---|---|
| Anti-TNF antigo x ustequinumabe 45 mg | 2,38 (1,68–3,35) | **Anti-TNF antigo** | < 0,001 |
| Anti-TNF antigo x ustequinumabe 90 mg | 2,08 (1,48–2,93) | **Anti-TNF antigo** | < 0,001 |
| Certolizumabe x ustequinumabe 45 mg | 1,08 (0,71–1,64) | NS | 0,72 |
| Certolizumabe x ustequinumabe 90 mg | 0,95 (0,63–1,44) | NS | 0,81 |
| Apremilaste 20 mg x ustequinumabe 45 mg | 0,71 (0,43–1,16) | NS | 0,18 |
| Apremilaste 20 mg x ustequinumabe 90 mg | 0,62 (0,38–1,02) | NS | 0,06 |
| Apremilaste 30 mg x ustequinumabe 45 mg | 0,98 (0,62–1,56) | NS | 0,93 |
| Apremilaste 30 mg x ustequinumabe 90 mg | 0,86 (0,54–1,37) | NS | 0,53 |
| Ustequinumabe 45 mg x secuquinumabe 75 mg | 0,80 (0,40–1,61) | NS | 0,53 |
| Ustequinumabe 45 mg x secuquinumabe 150 mg | 0,47 (0,24–0,91) | **Secuquinumabe** | 0,03 |
| Ustequinumabe 45 mg x secuquinumabe 300 mg | 0,50 (0,26–0,98) | **Secuquinumabe** | 0,04 |
| Ustequinumabe 90 mg x secuquinumabe 75 mg | 0,91 (0,45–1,83) | NS | 0,79 |
| Ustequinumabe 90 mg x secuquinumabe 150 mg | 0,53 (0,28–1,02) | NS | 0,06 |
| Ustequinumabe 90 mg x secuquinumabe 300 mg | 0,58 (0,30–1,11) | NS | 0,11 |

RR: risco relativo; ACR20: pelo menos 20% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology

**TABELA 7. RESULTADOS PARA O DESFECHO ACR 20 PARA ANTI-TNF ANTIGO (ETANERCEPTE, INFLIXIMABE, ADALIMUMABE E GOLIMUMABE) EM COMPARAÇÃO COM USTEQUINUMABE NO ESTUDO UNGPRASERT ET AL. (2016)**

| Intervenções | ACR 20 RR (IC 95%) | Favorece | valor p |
|---|---|---|---|
| **Etanercepte** | | | |
| Etanercepte x Ustequinumabe 45 mg | 2,36 (1,41 – 3,94) | **Etanercepte** | 0,001 |
| Etanercepte x Ustequinumabe 90 mg | 2,07 (1,25 – 3,44) | **Etanercepte** | 0,005 |
| **Infliximabe** | | | |
| Infliximabe x Ustequinumabe 45 mg | 3,07 (1,77 – 5,31) | **Infliximabe** | < 0,001 |
| Infliximabe x Ustequinumabe 90 mg | 2,69 (1,56 – 4,65) | **Infliximabe** | < 0,001 |
| **Adalimumabe** | | | |
| Adalimumabe x Ustequinumabe 45 mg | 1,84 (0,96 – 3,23) | NS | 0,07 |
| Adalimumabe x Ustequinumabe 90 mg | 1,61 (0,92 – 2,82) | NS | 0,08 |
| **Golimumabe** | | | |
| Golimumabe x Ustequinumabe 45 mg | 2,91 (1,51 – 5,63) | **Golimumabe** | 0,003 |
| Golimumabe x Ustequinumabe 90 mg | 2,56 (1,33 – 4,93) | **Golimumabe** | 0,005 |

RR: risco relativo; ACR20: pelo menos 20% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology

*Limitações:*

- Ausência de estudos de comparação direta. Não foram encontrados estudos primários que realizassem comparação direta entre ustequinumabe e os anti-TNF.

- A comparação indireta pressupõe que os comparadores comuns (neste caso, placebo) são transitivos, o que significa que os grupos de comparadores são suficientemente similares em todos os ensaios. Esta suposição pode não ser sempre verdadeira se certos fatores de confusão ou modificadores de efeito se distribuírem de forma desigual nos grupos de comparações. No presente estudo, embora as principais características basais dos participantes tenham sido semelhantes nos estudos primários (grupos comparáveis), não podemos ignorar a possibilidade de distribuição desigual de modificadores de efeito (limitação intrínseca ao tipo de estudo).

- A duração da doença foi um pouco menor nos estudos de ustequinumabe e não estava disponível no estudo de secuquinumabe.

**Ungprasert et al. (2016b)**

Ungprasert et al. (2016b) realizaram uma meta-análise de comparação indireta com o objetivo de avaliar a eficácia comparativa dos agentes biológicos no tratamento da AP em pacientes que não responderam previamente ao uso de anti-TNF. A estratégia de busca foi conduzida por dois revisores independentes e aplicadas as bases de dados EMBASE, MEDLINE e CENTRAL com data final de setembro de 2015. Busca manual também foi realizada. A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes e as discordâncias resolvidas por consenso. Foram incluídos pacientes com AP intolerantes ou não responsivos a tratamento prévio com anti-TNF, que seriam tratados com medicamentos biológicos não anti-TNF, que foram acompanhados por um período mínimo de 12 semanas e que avaliaram o ACR20 como desfecho primário ou principal.

*Resultados:* Um total de cinco estudos foram incluídos na meta-análise. Na meta-análise de comparação indireta, não houve diferença estatisticamente significante entre o uso dos medicamentos ustequinumabe (45 mg ou 90 mg), secuquinumabe (75 mg, 150 mg ou 300 mg), apremilaste (20 mg e 30 mg), abatacepte (3 mg/kg, 10 mg/kg e 30/10 mg/kg), quando comparados entre si.

A seguir está descrita uma síntese dos principais resultados (Tabela 8).

**TABELA 8. RESULTADOS PARA O DESFECHO ACR20 COMPARANDO OS NÃO ANTI-TNF (APREMILASTE, USTEQUINUMABE, SECUQUINUMABE E ABATACEPTE) NO ESTUDO UNGPRASERT ET AL. (2016B)**

| Intervenções | ACR20 - OR (IC95%) | Favorece | Valor p |
|---|---|---|---|
| Ustequinumabe 45 mg x secuquinumabe 75 mg | 1,69 (0,43–6,56) | NS | 0,45 |
| Ustequinumabe 45 mg x secuquinumabe 150 mg | 1,17 (0,38–3,60) | NS | 0,78 |
| Ustequinumabe 45 mg x secuquinumabe 300 mg | 0,68 (0,16–2,95) | NS | 0,60 |
| Ustequinumabe 45 mg x abatacepte 3 mg/kg | 1,50 (0,19–12,67) | NS | 0,70 |
| Ustequinumabe 45 mg x abatacepte 10 mg/kg | 1,53 (0,19–12,68) | NS | 0,69 |
| Ustequinumabe 45 mg x abatacepte 30/10 mg/kg | 1,19 (0,17–8,50) | NS | 0,86 |
| Ustequinumabe 90 mg x secuquinumabe 75 mg | 1,53 (0,39–5,99) | NS | 0,54 |
| Ustequinumabe 90 mg x secuquinumabe 150 mg | 1,07 (0,34–3,29) | NS | 0,91 |
| Ustequinumabe 90 mg x secuquinumabe 300 mg | 0,62 (0,14–2,69) | NS | 0,53 |
| Ustequinumabe 90 mg x abatacepte 3 mg/kg | 1,36 (0,18–10,59) | NS | 0,77 |
| Ustequinumabe 90 mg x abatacepte 10 mg/kg | 1,39 (0,17–11,59) | NS | 0,76 |
| Ustequinumabe 90 mg x abatacepte 30/10 mg/kg | 1,08 (0,15–7,69) | NS | 0,94 |
| Apremilaste 20 mg x ustequinumabe 45 mg | 2,45 (0,40–15,10) | NS | 0,33 |
| Apremilaste 20 mg x ustequinumabe 90 mg | 2,70 (0,44–16,68) | NS | 0,28 |
| Apremilaste 30 mg x ustequinumabe 45 mg | 2,19 (0,36–13,40) | NS | 0,39 |
| Apremilaste 30 mg x ustequinumabe 90 mg | 2,40 (0,39–16,68) | NS | 0,34 |

OR: razão de chances; ACR20: pelo menos 20% de melhora no critério de resposta *American College of Rheumatology*

*Limitações:*

- Ausência de estudos de comparação direta. Não foram encontrados estudos primários que realizassem comparação direta entre ustequinumabe e os medicamentos não anti-TNF.

- A comparação indireta pressupõe que os comparadores comuns (neste caso, placebo) são transitivos, o que significa que os grupos de comparadores são suficientemente similares em todos os ensaios. Esta suposição pode não ser sempre verdadeira se certos fatores de confusão ou modificadores de efeito distribuírem de forma desigual nos grupos de comparações. No presente estudo, embora as principais características basais dos participantes tenham sido semelhantes nos estudos primários (grupos comparáveis), não podemos ignorar a possibilidade de distribuição desigual de modificadores de efeito (limitação intrínseca ao tipo de estudo).

- A duração da doença foi um pouco menor nos estudos de ustequinumabe e não estava disponível no estudo de secuquinumabe.

- A taxa de resposta ACR20 no grupo placebo do estudo de apremilaste foi relativamente pequena, de 5%, em comparação com aproximadamente 15% em outros estudos. Essa taxa de resposta diferente poderia simplesmente acontecer por acaso, pois o tamanho do estudo era pequeno (poucos pacientes a mais com resposta ACR20 no braço placebo aumentariam a taxa de resposta para 15%) ou poderiam indicar que alguns modificadores de efeito desconhecidos estão distribuídos de forma desigual.

- Pequeno tamanho dos estudos primários (pacientes com falha ao uso de medicamentos anti-TNF), variando de 12 a 60 participantes. É possível que essa análise não tenha poder suficiente para detectar significância estatística.

**Ramiro et al (2016)**

Ramiro et al (2016) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança dos MMCDs, MMCDb, glicocorticoides e AINEs no tratamento da AP. A estratégia de busca foi conduzida nas bases de dados Medline, Embase and The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) com data de 17 de dezemebro de 2014. A seleção dos estudos foi realizada por um revisor.

*Resultados:* No total, foram incluídos 25 artigos e 12 resumos. A eficácia dos anti-TNF (incluindo o golimumabe e certolizumabe pegol recentemente adicionados) foi confirmada. Dezesseis estudos (seis artigos e 10 resumos) avaliaram três medicamentos com novos mecanismos de ação: ustequinumabe (UST), secuquinumabe (SEC) e apremilaste (APR). Todos foram estudos comparados com placebo e avaliaram o ACR20 como desfecho primário. Em dois estudos com UST, o ACR20 foi atendido por 50% e 44% dos pacientes com UST 90 mg, 42% e 44% com UST 45 mg e 23% e 20% com placebo. Em dois estudos com SEC, o ACR20 variou entre 54% (SEC 300 mg), 50-51% (SEC 150 mg), 29-51% (SEC 75 mg) e 15-17% (placebo). Em quatro estudos com APR, o ACR20 variou entre 32-43% (APR 30 mg), 29-38% (APR 20 mg) e 17-20% (placebo). Para os três medicamentos, não foram observadas mais perdas devido a eventos adversos do que o placebo e, em geral, a segurança pareceu satisfatória.

Uma síntese dos principais resultados foi descrita abaixo (Tabela 9).

**TABELA 9. RESULTADOS DOS PRINCIPAIS DESFECHOS PARA USTEQUINUMABE EM COMPARAÇÃO COM O PLACEBO.**

| Intervenções | ACR 20 - RR (IC95%) | Favorece | ACR 50 - RR (IC95%) | Favorece | PASI 75 - RR (IC95%) | Favorece |
|---|---|---|---|---|---|---|
| UST 45 mg | 1,95 (1,52-2,50) | UST | 2,78 (1,81-4,27) | UST | 6,39 (3,46-11,78) | UST |
| UST 90 mg | 2,17 (1,71-2,76) | UST | 3,25 (2,14-4,95) | UST | 6,94 (3,79-12,72) | UST |

RR: risco relativo, UST: ustequinumabe, NS: não significativo

*Limitações:*

- A seleção do estudo e a extração de dados foram realizadas apenas por um revisor, enquanto idealmente este trabalho deve ser realizado por duas pessoas de forma independente.

- No que diz respeito aos resultados de segurança, onde o longo prazo é de particular importância, os ensaios clínicos randomizados não são o melhor tipo de estudo para fornecer as respostas necessárias. No entanto, estudos observacionais são apenas verdadeiramente informativos quando incluem números suficientes de pacientes e o acompanhamento é de alta qualidade; como esses estudos são atualmente muito escassos na literatura de artrite psoríaca, eles não foram analisados.

- O risco de viés não pode ser avaliado para todos os estudos incluídos quando apenas o resumo estava disponível.

**Kingsley & Scott (2015)**

Kingsley & Scott (2015) realizaram uma revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados que analisaram o impacto das intervenções com MMCD sintéticos ou biológicos para o tratamento da artrite psoríaca. Foram coletados dados de ACR20, PsARC e descontinuação do tratamento devido a toxicidade. Embora o foco principal tenha sido em estudos publicados, também foram examinados novos ensaios apresentados em forma de resumo entre 2013-2014 que ainda não foram publicados para evitar a omissão de informações importantes e atualizadas sobre o desenvolvimento de tratamentos.

*Resultados:* 28 ensaios clínicos foram incluídos com 5.177 pacientes. 15 relataram resultados com MMCDb, sendo que nove avaliaram anti-TNF, três avaliaram ustequinumabe, um avaliou abatacepte, um avaliou secuquinumabe e um brodalimumabe. Todos esses ensaios relataram respostas ACR20. No geral, os resultados foram positivos para os comparadores ativos contra placebo (risco relativo 2,98; IC 95% 2,22, 4,01). Nos nove ensaios de anti-TNF, as respostas de ACR20 ocorreram com risco relativo 3,63 (IC 95%: 2,19-6,03). Nos três estudos de ustequinumabe, eles ocorreram com risco relativo 2,06 (IC 95%: 1,64-2,59). Os outros ensaios de biológicos individuais apresentaram razões de risco variáveis; com abatacepte o risco relativo foi de 2,49 (IC 95% 1,23-5,04), com secuquinumabe a risco relativo foi de 1,50 (IC 95% 0,48-4,68) e com brodalimumabe a risco relativo foi 2,16 (IC 95% 1,31-4,13). Foram incluídos dois resumos na análise do secuquinumabe que apresentou risco relativo de 2,97 (IC 95% 2,27-3,88) para ACR20. Já o certolizumabe apresentou um risco relativo de 2,39 (IC 95% 1,72-3,32) com um estudo incluído. Sete desses ensaios clínicos relataram respostas para o desfecho PsARC, que também foram positivos para o tratamento (risco relativo 2,64; IC 95% 2,29, 3,05). Uma série de toxicidades ocorreram nos vários ensaios clínicos. A comparação de grupos e ensaios clínicos para a descontinuação devido a toxicidade demonstrou um pequeno excesso de toxicidade com tratamento ativo (risco relativo 1,49; IC 95% 1,04, 2,13). A comparação dos riscos de toxicidade com o uso dos MMCDs contra MMCDb mostrou que o excesso de risco ocorreu com os MMCDs em monoterapia (risco relativo 1,82, IC 95% 1,14-2,89, em comparação com a um risco relativo 1,11, IC 95% 0,63-1,95).

A seguir está descrita uma síntese dos principais resultados (Tabela 10).

**TABELA 10. RESULTADOS PARA O DESFECHO ACR 20 DOS MMCD SINTÉTICOS E BIOLÓGICOS EM COMPARAÇÃO COM O PLACEBO**

| Intervenções versus placebo | ACR20 - RR (IC95%) | Favorece | Estudos* |
|---|---|---|---|
| Sulfasalazina | 1,23 (0,67–2,28) | NS | 1 |
| Ciclosporina | 1,25 (0,69–2,28) | NS | 1 |
| Clazaquizumabe | 1,26 (0,72–2,18) | NS | 1 |
| Leflunomida | 1,81 (1,10–2,96) | **Leflunomida** | 1 |
| Metotrexato | 1,82 (0,97–3,40) | NS | 1 |
| Ustequinumabe | 2,06 (1,64–2,59) | **Ustequinumabe** | 3 |
| Apremilaste | 2,10 (1,75–2,51) | **Apremilaste** | 5 |
| Brodalimumabe | 2,16 (1,13–4,13) | **Brodalimumabe** | 1 |
| Certolizumabe | 2,39 (1,72–3,32) | **Certolizumabe** | 1 |
| Abatacepte | 2,49 (1,23–5,04) | **Abatacepte** | 1 |
| Secuquinumabe | 2,97 (2,27–3,88) | **Secuquinumabe** | 3 |
| Adalimumabe | 3,41 (2,10–5,54) | **Adalimumabe** | 2 |
| Infliximabe | 3,51 (0,88–13,98) | NS | 3 |
| Etanercepte | 4,15 (2,71–6,36) | **Etanercepte** | 2 |
| Golimumabe | 5,73 (3,10–10,57) | **Golimumabe** | 1 |

RR: risco relativo; ACR20: pelo menos 20% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology

* Incluindo resumos publicados

*Limitações:*

- Pequeno número de estudos de cada medicamento, especialmente para MMCDs convencionais e para tratamento combinado.
- Muitos dos estudos anteriores são de tamanho relativamente pequeno (refletindo a baixa prevalência da artrite psoríaca em comparação, por exemplo, com a artrite reumatoide) e foram realizados antes que a importância de usar medidas de resultado predeterminadas padronizadas e claras fosse totalmente apreciada.
- A qualidade dos estudos realizados mais recentemente para os medicamentos mais novos é maior que os estudos anteriores, o que facilita a comparação de diferentes tratamentos. No entanto, esses estudos são quase inteiramente conduzidos pelo fabricante, suscitando possíveis preocupações sobre vieses e relatos seletivos.
- Muitos estudos ainda são relatados apenas em forma de resumo, o que significa que eles não foram submetidos a uma revisão completa por pares.

- As meta-análises se concentraram nos resultados locomotores, mas a artrite psoríaca é uma doença complexa com múltiplos resultados que devem ser levados em consideração.

***Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2016)***

*A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* realizou revisão sistemática para avaliar a eficácia e segurança de ustequinumabe 45 mg e 90 mg no tratamento de indivíduos com AP ativa. A revisão sistemática foi realizada como forma de complementar as evidências apresentadas pelo demandante para reembolso de ustequinumabe no Canadá. As buscas foram realizadas nas bases de dados EMBASE e MEDLINE (via Ovid e Pubmed) sem restrição de data ou idioma, com revisão por pares. Foi realizada também busca em literatura cinzenta. Os estudos selecionados foram incluídos após revisão por pares e as discordâncias resolvidas por consenso. Foram identificadas pela busca 563 referências de estudos que passaram pelo processo de revisão e inclusão. Ao final, 11 publicações relacionadas a dois estudos (PSUMMIT I e II) foram incluídas.

*Resultados:* os resultados apresentados pela revisão sistemática são os mesmos dos estudos PSUMMIT I e II, os quais estão descritos posteriormente.

*Limitações:*

- Ausência de um comparador ativo. Os estudos primários utilizaram o placebo como controle.

- O foco das análises de ambos os estudos (PSUMMIT I e II) foi o desfecho em 24 semanas, e uma regra de escape inicial foi aplicada a todas as análises estatísticas neste momento, enfraquecendo a validade interna dos resultados (os pacientes do grupo placebo mudaram para o grupo ustequinumabe 45 mg).

- Pelo fato de a AP ser uma condição crônica que será tratada ao longo da vida, um estudo controlado de 24 semanas é considerado de curta duração para avaliar eventos de segurança.

**B. Ensaios clínicos randomizados controlados por placebo**

***McInnes et al. (2013)***

*McInnes et al. (2013) realizaram um* ensaio clínico multicêntrico fase 3 (PSUMMIT I), randomizado, duplo-cego e controlado em 104 locais de 14 países (Europa, América do Norte e Ásia). Foram incluídos no estudo 615 pacientes adultos com artrite psoríaca ativa (APA) por seis meses ou mais, com três meses ou mais de tratamento com MMCDs ou quatro semanas ou mais de tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) ou ambos, ou intolerância a esses tratamentos. Tratamento com metotrexato, AINE e corticosteroide concomitante foi permitido. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente (1: 1: 1) para receber ustequinumabe 45 mg, ustequinumabe 90 mg ou placebo nas semanas 0 e 4 e, a cada 12 semanas. Na semana 16, participantes com menos de 5% de melhora com relação à contagem de articulações inflamadas ou edemaciadas (distribuídos inicialmente de forma cega), mudaram de grupo: (placebo → 45 mg, 45 mg → 90 mg). Na semana 24, todos os pacientes do grupo placebo receberam ustequinumabe 45 mg, e continuaram na semana 28 e a cada 12 semanas. Foram avaliados os desfechos de 20, 50 ou 70% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology (ACR20, 50, 70), escore de atividade da doença baseado na proteína C reativa (DAS28-PCR); índice de gravidade e área de psoríase (PASI), índice de atividade da doença de espondilite anquilosante (BASDAI), questionário de avaliação de saúde índice de incapacidade (HAQ-DI) e índice de qualidade de vida na dermatologia (DLQI).

*Resultados:* 615 pacientes foram distribuídos aleatoriamente, sendo 206 pacientes no grupo placebo, 205 no grupo ustequinumabe 45 mg e 204 no grupo ustequinumabe 90 mg. A resposta ACR20 foi de 42,4% para ustequinumabe 45 mg, 49,5% para ustequinumabe 90 mg e 22,8% para o grupo placebo na semana 24 ($p<0,0001$). Houve diferenças significativas na semana 24 para ACR50, ACR 70, DAS 28 PCR/EULAR, DAS 28<2,6, PASI 75, BASDAI 20/70, HAQ-DI e DLQI favorecendo ustequinumabe em comparação com placebo. As respostas foram mantidas na semana 52. Na semana 16, as proporções de pacientes com eventos adversos foram semelhantes entre os grupos ustequinumabe e placebo (41,8% versus 42,0%). Não foram detectadas mortes, infecções oportunistas, casos de tuberculose ou neoplasias malignas na semana 52. Três pacientes apresentaram eventos cardiovasculares adversos maiores, incluindo dois infartos do miocárdio e um acidente vascular cerebral após o início do ustequinumabe. Não foram observadas infecções graves na semana 24, e as que ocorreram entre a semana 24 e a semana 52 foram infrequentes (dois casos de colecistite e um de

salpingite, erisipela e abscesso faringolaríngeo). As reações do local de aplicação foram incomuns e todas apresentaram intensidade leve.

*Limitações:*

- O grupo comparador é placebo, quando o comparador ideal seria algum dos medicamentos anti-TNF ou MMCDs disponíveis no mercado.
- Após a semana 24 todos os indivíduos estão utilizando ustequinumabe e não há mais um grupo controle. O foco das análises do PSUMMIT I foi o desfecho em 24 semanas, e uma regra de escape inicial foi aplicada a todas as análises estatísticas neste momento, potencialmente enfraquecendo a validade interna dos resultados (os pacientes do grupo placebo mudaram para o grupo ustequinumabe 45 mg).
- Interpretações desses dados são limitadas devido a regra de escape aplicada, com consequente quebra de randomização e ausência de grupo controle após a semana 24.
- Período de acompanhamento curto para avaliar a segurança em longo prazo.

**Ritchlin et al. (2014)**

Ritchlin et al. (2014) realizaram um ensaio clínico multicêntrico fase III (PSUMMIT II), randomizado duplo-cego e controlado. Foram incluídos pacientes adultos com AP ativa (APA) por seis meses ou mais, podendo ter três meses ou mais de MMCD, quatro semanas ou mais de AINE, e/ou oito (etanercepte, adalimumabe, golimumabe, certolizumabe pegol) ou 14 (infliximabe) semanas ou mais de anti- TNF (ou se o paciente fosse intolerante ao anti-TNF). Havia pacientes virgens de tratamento com anti-TNF (n = 132) e pacientes que utilizaram anti-TNF (n = 180). Foram randomizados 312 adultos com APA (estratificado por local, peso (≤100 kg / > 100 kg), uso de metotrexato) para receber ustequinumabe 45 mg, ustequinumabe 90 mg ou placebo nas semanas 0 e 4, e a cada 12 semanas. Na semana 16, de forma cega, participantes com menos de 5% de melhora com relação à contagem de articulações inflamadas ou edemaciadas, mudaram de grupo: (placebo → 45 mg, 45 mg → 90 mg). Na semana 24, todos os pacientes do grupo placebo receberam ustequinumabe 45 mg, e continuaram na semana 28 e a cada 12 semanas.

*Resultados:* Pacientes tratados com ustequinumabe apresentaram resposta ACR20 em 43,8% dos pacientes comparado com 20,2% dos pacientes do grupo placebo na semana 24 (p <0,001). Além disso, melhores resultados foram também observados para HAQ-DI (P <0,001), ACR50 (p≤0,05) e PASI75 (p <0,001) na semana 24. Os benefícios foram sustentados em 52 semanas. Em pacientes previamente tratados com um ou mais anti-TNF, a atividade sustentada com ustequinumabe também foi observada na semana 24: ACR20 (35,6% para ustequinumabe versus 14,5% para placebo), PASI75 (47,1% para ustequinumabe versus 2,0% para placebo), mediana de mudança de HAQ-DI (-0,13 para ustequinumabe versus 0,0 para placebo). Na semana 52, o ACR20 foi de 38,9%, o PASI75 foi de 43,4% e a mediana de mudança de HAQ-DI foi de -0,13 para o ustequinumabe. Entre os pacientes tratados com ustequinumabe e placebo, 61,8% e 54,8% relataram eventos adversos, 27,1% e 24,0% tiveram infecções relatadas pelo investigador, 1,9% e 7,7% descontinuaram o medicamento por causa de um evento adverso e 0,5% e 4,8% tiveram eventos adversos graves, respectivamente, até a semana 16. Eventos adversos graves ocorreram em 5,2% (15/287) de todos os pacientes tratados com ustequinumabe até a semana 60 (taxa = 11,82 / 100 pacientes-ano). Nenhum paciente morreu e nenhum caso de tuberculose foi notificado. Durante a semana 60, dois pacientes tratados com ustequinumabe relataram infecções graves (taxa = 0,74 / 100 pacientes-ano); dois pacientes apresentaram neoplasias malignas; três pacientes apresentaram infarto do miocárdio, sendo que apenas dois eventos foram julgados como um infarto do miocárdio (taxa = 0,74 / 100 pacientes-ano).

Uma síntese dos ensaios clínicos randomizados está descrita na tabela 11.

*Limitações:*

- O grupo comparador é placebo, quando o comparador ideal seria algum dos medicamentos anti-TNF ou MMCD sintéticos disponíveis no mercado.

- Após a semana 24 todos os indivíduos estão utilizando ustequinumabe e não há mais um grupo controle. O foco das análises do PSUMMIT II foi o desfecho em 24 semanas, e uma regra de escape inicial foi aplicada a todas as análises estatísticas neste momento, potencialmente enfraquecendo a validade interna dos resultados (os pacientes do grupo placebo mudaram para o grupo ustequinumabe 45 mg).

- Interpretações desses dados são limitadas devido a regra de escape aplicada, com consequente quebra de randomização e ausência de grupo controle após a semana 24.

- Período de acompanhamento curto para avaliar segurança em longo prazo.

**TABELA 11. RESULTADOS DOS DESFECHOS AVALIADOS PARA USTEQUINUMABE EM COMPARAÇÃO COM PLACEBO PELOS ESTUDOS PSUMMIT 1 E PSUMMIT 2 NA SEMANA 24.**

| **Estudos** | **PSUMMIT I (McIness et al 2013)** | | **PSUMMIT II (Ritchlin et al. 2014)** | |
|---|---|---|---|---|
| **Intervenções** | UST 45 mg x placebo | UST 90 mg x placebo | UST 45 mg x placebo | UST 90 mg x placebo |
| **ACR 20** | Favorece UST | Favorece UST | Favorece UST | Favorece UST |
| **ACR 50** | Favorece UST | Favorece UST | Favorece UST | Favorece UST |
| **ACR 70** | Favorece UST | Favorece UST | NS | NS |
| **PASI 75** | Favorece UST | Favorece UST | Favorece UST | Favorece UST |
| **DAS 28 PCR/EULAR*** | Favorece UST | Favorece UST | Favorece UST | Favorece UST |
| **DAS 28 PCR<2.6** | Favorece UST | Favorece UST | NS | Favorece UST |
| **Dactilite** | Favorece UST | Favorece UST | NS | NS |
| **Entesite** | Favorece UST | Favorece UST | Favorece UST | Favorece UST |
| **BASDAI 20** | Favorece UST | Favorece UST | NS | NS |
| **BASDAI 50** | NS | Favorece UST | NS | Favorece UST |
| **BASDAI 70** | Favorece UST | Favorece UST | NA | NA |
| **HAQ-DI** | Favorece UST | Favorece UST | Favorece UST | Favorece UST |
| **DLQI** | Favorece UST | Favorece UST | Favorece UST | Favorece UST |

ACR20: pelo menos 20% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology; ACR50: pelo menos 50% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology; ACR70: pelo menos 70% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology; DAS28-PCR: escore de atividade da doença baseado na proteína C reativa; EULAR: European League Against Rheumatism. PASI: índice de severidade e área de psoríase; BASDAI: índice de atividade da doença de espondilite anquilosante; HAQ-DI questionário de avaliação de saúde índide de incapacidade; DLQI=índice de qualidade de vida na dermatologia; UST: ustequinumabe; NS: não significante.

*Resposta boa ou moderada EULAR DAS28-PCR

## C. Estudos de continuação dos ensaios clínicos randomizados controlados e análise *pos hoc*

### Kavanaugh et al. (2014) – estudo de continuação

Kavanaugh et al. (2014) realizaram análises dos *dados radiográficos* combinados dos estudos **PSUMMIT I e PSUMMIT II.** Os pacientes (PSUMMIT I, n = 615; PSUMMIT II, n = 312) foram randomizados para ustequinumabe 45 mg, 90 mg ou placebo, nas semanas 0 e 4 e, a

cada 12 semanas. Na semana 16, pacientes com < 5% de melhora com relação à contagem de articulações inflamadas ou edemaciadas mudaram de grupo de forma cega (placebo → 45 mg, 45 mg → 90 mg). As avaliações radiográficas das mãos e pés foram realizadas na linha de base e nas semanas 24 e 52, independentemente da situação de escape inicial ou descontinuação do tratamento (a não ser que as radiografias fossem obtidas dentro das 8 semanas anteriores). Imagens foram digitalizadas em uma central em todos os três pontos no tempo. As análises foram realizadas por dois examinadores independentes [e por um terceiro revisor se a diferença absoluta da mudança a partir da linha de base com relação ao Van De Heijde-Sharp modificado (vdH-S) entre os revisores fosse maior do que 10 ou se a mudança na pontuação total da linha de base estivesse ausente para um dos revisor]. As avaliações foram realizadas em uma ordem aleatória, sem conhecimento de ponto no tempo, identidade do paciente ou tipo de tratamento.

*Resultados:* Os pacientes em ambos os grupos de dose de ustequinumabe demonstraram significativamente menor progressão radiográfica na semana 24 versus pacientes no grupo placebo para o desfecho mudança em relação a linha de base para o escore vdH-S. Os resultados indicaram que o efeito do tratamento observado na análise de dados integrados foi derivado do estudo PSUMMIT I (p<0,001), enquanto nenhum efeito claro foi observado para o estudo PSUMMIT II (p=0,755). Na semana 24, proporções significativamente maiores de pacientes tratados com ustequinumabe (91,7%) do que tratados com placebo (83,8%; p = 0,005) não demonstraram progressão radiográfica, conforme definido pela alteração da pontuação VDH-S em comparação com a linha de base ≤ SDC (= 2,01) (SDC, em inglês *smallest detectable change*). Padrões de resposta semelhantes foram observados quando os pacientes foram classificados como "não progressores" com base em mudanças em relação a linha de base, sendo ≤0,0, para a semana 24 , embora a significância estatística tenha sido alcançada apenas com a dose de 90 mg. Outros desfechos foram avaliados como tipo de dano, deformidades pencil-in-cup (lápis na xícara) e osteólise. Inibição da progressão radiográfica foi mantida para pacientes tratados com ustequinumabe na semana 52. As alterações médias nos escores VDH-S para ustequinumabe 45 mg ou 90 mg foram 0,2 e 0,3, respectivamente, nas semanas 24 a 50 , em comparação com alterações médias de 0,4 (45 mg) e 0,4 (90 mg) nas semanas 0 a 24. Pacientes do grupo placebo que iniciaram o ustequinumabe na semana 16 ou 24 apresentaram uma diminuição na progressão nas semanas 24 a 52 (variação média: 0,1) quando comparado com a semanas 0 a 24 (alteração média: 1,1).

*Limitações:*

- O grupo comparador é placebo, quando o comparador ideal seria algum dos medicamentos anti-TNF ou MMCD sintéticos disponíveis no mercado.

- Após a semana 24 todos os indivíduos estão utilizando ustequinumabe e não há mais um grupo controle. O foco das análises dos estudos PSUMMIT I e PSUMMIT II foram os desfechos em 24 semanas, e uma regra de escape inicial foi aplicada a todas as análises estatísticas neste momento, potencialmente enfraquecendo a validade interna dos resultados (os pacientes do grupo placebo mudaram para o grupo ustequinumabe 45 mg).

- Interpretações desses dados são limitadas devido a regra de escape aplicada, com consequente quebra de randomização e ausência de grupo controle após a semana 24.

**Kavanaugh et al. (2015) – estudo de continuação**

Kavanaugh et al. (2015) realizaram uma avaliação dos pacientes do PSUMMIT I com relação à eficácia e progressão radiográfica em *108 semanas*. Foram avaliados os desfechos ACR 20, DAS28-PCR, PASI75 e progressão radiográfica pelo vdH-S, entre outros.

*Resultados:* Na semana 100, ACR20, DAS28-PCR/EULAR resposta moderada/boa e PASI75 variaram entre 56,7-63,6%, 71,9-76,7% e 63,9-72,5%, respectivamente. Em ambos os grupos de ustequinumabe, a melhoria da porcentagem média de *dactilite e entesite* foi de 100% (semana 100). As alterações médias no escore de vdH-S na semana 52 para a semana 100 foram semelhantes àqueles observados da semana 0 à 52 nos grupos de ustequinumabe. Na semana 108, 70,7% dos pacientes apresentaram eventos adversos, sendo que 23 pacientes (3,8%) descontinuaram ustequinumabe devido a evento adverso. Em geral, os tipos e as taxas de evento adverso durante a semana 108 não indicaram aumento da taxa desproporcional comparado com a semana 52. As infecções foram os eventos adversos mais frequentes para pacientes tratados com ustequinumabe (43,3%), a mais comum foi a nasofaringite (n = 70, 11,7%, 10,41 por 100 pacientes (intervalo de confiança de 95% (IC 95%)] 8,56 - 12,55) e infecção do trato respiratório superior (n = 60, 10,0%, 7,48 por 100 pacientes- ano [IC95% 5,92 - 9,32]). Entre todos os pacientes tratados com ustequinumabe, 58 (9,7%) apresentaram mais

de um evento adverso grave até a semana 108. A maioria eram eventos singulares, com exceção do infarto do miocárdio (n = 5), osteoartrite (n = 3), colecistite / colecistite aguda (n = 3), desidratação (n = 2) e depressão (n = 2). A proporção de pacientes com mais de uma infecção grave foi baixa (grupo de 45 mg, 2,4%, grupo de 90 mg, 2,5%). A incidência de infecções graves por 100 pacientes foi de 0,64 (IC 95% 0,18 - 1,64) entre pacientes que receberam ustequinumabe 45 mg e 2,30 (1,10, 4,24) entre aqueles que receberam ustequinumabe 90 mg. Durante a semana 108, 7 eventos foram relatados como eventos cardiovasculares adversos principais (incidência por 100 pacientes por ano para o grupo de 45 mg: 0,96; IC 95%[0,35, 2,10], para grupo de 90 mg: 0,23; IC 95% [0,01, 1,28]). Foram notificadas quatro neoplasias malignas. A incidência de neoplasias malignas totais por 100 pacientes-ano foi de 0,32; (IC 95% 0,04-1,16) para pacientes que receberam ustequinumabe 45 mg e 0,46; (IC 95% 0,06-1,67) para pacientes que receberam ustequinumabe 90 mg. Um total de 4.618 injeções de ustequinumabe (45 mg: n = 2.743; 90 mg: n = 1.875) foram administradas, sendo que 17 (total 0,4%; 45 mg: 4 [0,1%]; 90 mg: 13 [0,7%]) foram associados a uma reação no local da aplicação. Todas as reações no local da aplicação foram leves, e nenhuma delas resultou em descontinuação do tratamento.

Síntese dos resultados de eficácia com ustequinumabe na semana 100 (Tabela 12).

**TABELA 12. RESULTADOS DOS DESFECHOS PARA O USTEQUINUMABE NA SEMANA PELO ESTUDO KAVANAUGH ET AL. (2015)**

| Desfechos | Placebo para ustequinumabe 45 mg (n =177) | Ustequinumabe 45 mg (n=178) | Ustequinumabe 90 mg (n=176) |
|---|---|---|---|
| ACR 20 (%) | 62,7 | 56,7 | 63,6 |
| ACR 50 (%) | 37,3 | 38,8 | 46,0 |
| ACR 70 (%) | 18,6 | 24,7 | 22,2 |
| DAS 28 PCR/EULAR (%)* | 73,4 | 71,9 | 76,7 |
| DAS 28 < 2,6 (%) | 31,1 | 33,7 | 34,7 |
| HAQ DI mudança em relação a linha de base - mediana (IQ) | -0,38 (-0,63, 0,00) | -0,25 (-0,75, 0,00) | -0,38 (-0,81, 0,00) |
| HAQ DI Melhora ≥ 0,3 (%) | 50,3 | 47,8 | 51,7 |
| PASI 75 (%) | 63,9 | 72,5 | 71,3 |
| Pacientes com ≥ 1 dactilite (%) | 36,9 | 32,2 | 31,4 |
| Pacientes com entesite (%) | 52,5 | 48,7 | 46,9 |
| Alteração em relação a linha de base para vdHS na semana 100 (média, DP) | 2,26 (12,58) | 0,95 (3,82) | 1,18 (5,05) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Pacientes com alteração em relação a linha de base vdHS ≤ 0 (%) | 61,4 | 64,9 | 67,2 |
| Alteração do DLQI em relação a linha de base - mediana (IQ) | -6,0 (-11,0, -1,0) | -5,0 (-11,5, -2,00) | -6,0 (-11,0, -2,0) |

ACR20: pelo menos 20% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology; ACR50: pelo menos 50% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology; ACR70: pelo menos 70% de melhora no critério de resposta American College of Rheumatology; DAS28-PCR: escore de atividade da doença baseado na proteína C reativa; EULAR: European League Against Rheumatism. PASI: índice de severidade e área de psoríase; BASDAI: índice de atividade da doença de espondilite anquilosante; HAQ-DI questionário de avaliação de saúde índide de incapacidade, vdHS: Van De Heijde-Sharp modificado; DLQI=índice de qualidade de vida na dermatologia; IQ: intervalo interquartil; DP: desvio padrão

*Resposta boa ou moderada EULAR DAS28-PCR.

*Limitações:*

- Após a semana 24 todos os indivíduos estão utilizando ustequinumabe e não há mais um grupo controle. O foco das análises do PSUMMIT I foi o desfecho em 24 semanas, e uma regra de escape inicial foi aplicada a todas as análises estatísticas neste momento, potencialmente enfraquecendo a validade interna dos resultados (os pacientes do grupo placebo mudaram para o grupo ustequinumabe 45 mg).

- Interpretações desses dados são limitadas devido a regra de escape aplicada, com consequente quebra de randomização e ausência de grupo controle após a semana 24.

**Rahman et al. (2016) – análise *post hoc***

Rahman *et al*., (2016), realizaram uma análise *post-hoc* dos dados combinados dos estudos PSUMMIT I e PSUMMIT II, com objetivo de avaliar os efeitos de ustequinumabe nos desfechos reportados pelos pacientes (PROs, do inglês, *patient-reported outcomes*) em pacientes com AP ativa. Os PROs avaliados foram o *Health Assessment Questionnaire [HAQ] disability index [DI], Dermatology Life Quality Index [DLQI], 36-ItemShort Form [SF-36] health survey physical (PCS) and mental component summary scores, patient assessments of pain and disease activity, and impact of disease on productivity*. Foram constituídos três grupos de comparação entre ustequinumabe e placebo: a) pacientes metotrexato e anti-TNF naive; b) metotrexato prévio e anti-TNF naive; c) anti-TNF prévio com ou sem metotrexato.

*Resultados:* Na semana 24, foram observadas melhoras nas pontuações do HAQ DI, DLQI, PSC e SF-36 significativamente maiores em ambos os grupos ustequinumabe *versus* placebo em grupos com exposição prévia a metotrexato ou anti-TNF. Maiores proporções de pacientes tratados com ustequinumabe em relação aos tratados com placebo (todos os grupos com $p < 0,05$) apresentaram melhorias clinicamente significativas nos escores HAQ-DI, DLQI e SF-36 na semana 24, independentemente de exposição prévia a medicamentos. Melhora na dor, atividade da doença e impacto da doença na produtividade foram melhores para ustequinumabe em comparação com placebo, e os benefícios foram mantidos durante a semana 52.

*Limitações:*

- Existe diferença entre os tamanhos amostrais dos grupos de exposição prévia, onde o número de pacientes que receberam tratamento prévio com metotrexato foi três vezes maior (n=567) em comparação ao grupo de metotrexato e anti-TNF *naïve* (n=180) ou comparado ao grupo que recebeu tratamento prévio com anti-TNF com ou sem metotrexato (n=180).
- A produtividade foi avaliada usando uma escala única.
- Os resultados relacionados à saúde mental devem ser interpretados com precaução, com base no fato de que estas análises pos hoc não incluem informações relacionadas a comorbidades como depressão maior ou tratamento antidepressivo concomitante.
- O SF-36 é uma ferramenta genérica para avaliar a qualidade de vida auto relatada. O uso de uma ferramenta específica de PsA para avaliar a qualidade de vida auto-relatada proporcionaria informações valiosas. O teste formal de interações deve ser realizado para determinar se o tratamento prévio influenciou de maneira diferente as respostas nas medidas PROs nestes estudos.
- Devido as diferenças nas populações de pacientes e nos projetos de teste, os resultados não podem ser comparados diretamente com os de outros estudos. Uma meta-análise ou estudo de comparação direta (*head-to-head*) seria apropriado para tirar tais conclusões.

**Kavanaugh et al. (2016) – análise *post hoc***

Kavanaugh et al. (2016) em análise *post hoc* identificaram um subconjunto de pacientes com espondilite nos estudos PSUMMIT I e PSUMMIT II. Foram selecionados 27,6% dos pacientes do PSUMMIT I e PSUMMIT II (placebo / ustequinumabe, n = 92/164). Desfechos como o índice de atividade da doença para espondilite anquilosante (BASDAI) e escore de atividade da doença para espondilite anquilosante que emprega a proteína C reativa (ASDAS-PCR) foram utilizados na avaliação.

*Resultados:* Na semana 24, mais pacientes alcançaram melhores resultados para ustequinumabe comparado ao placebo: resposta BASDAI 20/50/70 (54,8% / 29,3% / 15,3% *vs* 32,9% / 11,4% / 0%; P≤0.002), melhoria na questão dois do BASDAI sobre a dor axial (1,85 vs 0,24; p <0,001) e melhoria de ASDAS-PCR (27,8% vs 3,9%; p <0,001). Comparado com a população dos estudos PSUMMIT I e PSUMMIT II, melhorias significativas também foram alcançadas na psoríase, artrite periférica, entesite, dactilite, função física e radiográficas em articulações periféricas e qualidade de vida no subconjunto de espondilite. Durante o controle por placebo (semana 0-16), as taxas de eventos adversos foram geralmente comparáveis entre ustequinumabe combinado e placebo para todos os eventos adversos (34,8% vs 41,3%), eventos adversos graves (1,2% vs 2,2%), descontinuações devido a eventos adversos ( 0,6% vs 3,3%) e infecções (13,4% vs 16,3%).

*Limitações:*

- O grupo comparador é placebo, quando o comparador ideal seria algum dos medicamentos anti-TNF ou MMCD sintéticos disponíveis no mercado.
- Pelo fato de a AP ser uma condição crônica que será tratada ao longo da vida, um estudo controlado de 24 semanas é considerado de curta duração para avaliar eventos de segurança.

**D. Estudos observacionais**

**Napolitano et al. (2017)**

Napolitano et al. (2017) realizaram um estudo observacional conduzido em uma coorte de pacientes com artrite psoríaca em uso de ustequinumabe 45 ou 90 mg (com base no peso ≤100 ou > 100 kg, respectivamente). Os participantes elegíveis foram pacientes adultos

(≥18 anos de idade) de ambos os sexos, com um diagnóstico de AP classificado com base nos critérios de classificação para critérios de artrite psoríaca (CASPAR), que falharam ou tiveram uma resposta inadequada para MMCD sintéticos convencionais ou anti-TNF. Os desfechos avaliados foram o critério de mínima atividade da doença (MDA) e o índice de qualidade de vida da dermatologia (DLQI). O critério de MDA foi introduzido para identificar um estado de baixa atividade da doença. Os pacientes são classificados como atingindo MDA se cumprirem pelo menos cinco das sete medidas de desfecho do MDA. DLQI foi utilizado para avaliar o impacto das manifestações cutâneas da psoríase na qualidade de vida.

*Resultados:* Foram incluídos 34 pacientes no estudo. Na semana 24, 70,5% dos pacientes (n = 24) alcançaram MDA. Uma subanálise de índices dermatológicos dos critérios de MDA mostrou que o escore PASI melhorou significativamente e a área da superfície corporal foi significativamente diminuída às 24 semanas em comparação com a linha de base (ambos p <0,001). Para os índices reumatológicos, a contagem de articulações dolorosas e edemaciadas e os pontos de entesite foram significativamente melhorados às 24 semanas de tratamento (todos p <0,01 versus linha de base). Houve uma diferença significativa entre os níveis de proteína C reativa (PCR) a partir da linha de base (nível mediano de PCR 2,01 ± 2,7 mg / dl) até a semana 24 (versus nível mediano de PCR 0,57 ± 0,8 mg / dl) (p <0,01). Em relação aos níveis de velocidade de hemossedimentação (VHS), houve também uma melhora a partir da linha de base (nível mediano de VHS 24 ± 21,48) para a semana 24 (versus nível mediano de VHS 16,6 ± 13,9) (p = não significativo). Além disso, houve uma diminuição significativa no impacto das manifestações cutâneas da psoríase na qualidade de vida de um paciente com base no questionário DLQI após tratamento de 24 semanas com ustequinumabe em comparação com a linha de base (16,6 versus 4,3, p <0,001). Nenhum evento adverso foi relatado durante o período de tratamento.

*Limitações:*

- Pequeno tamanho de amostra.
- Curta duração do tratamento com ustequinumabe UST (24 semanas) e da avaliação dos critérios MDA.
- Essas limitações podem restringir a generalização dos resultados.

## 4.2. Avaliação da Qualidade Metodológica dos Estudos e da Qualidade da Evidência

### *Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas - AMSTAR*

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas avaliadas por meio da ferramenta AMSTAR variou entre 7 e 9, com valor médio de 7,8 em 11, considerada moderada. O estudo de Kingsley (2015) foi o melhor avaliado pela Ferramenta AMSTAR com nove itens preenchidos, sendo de alta qualidade metodológica. Ungprasert (2016) e Ungprasert (2016b) preencheram oitro critérios listados no AMSTAR; CADTH (2016) e Ramiro (2016) alcançaram sete itens, avaliados como moderada qualidade metodológica.

Dos 11 elementos que o AMSTAR considera para a avaliação da qualidade das revisões sistemáticas foram identificadas com mais frequência as seguintes falhas metodológicas: 1) não avaliar o viés de publicação (100%); 2) não associar adequadamente a qualidade dos estudos incluídos nas conclusões (80%) e 3) não estabelecer um protocolo prévio incluindo uma pergunta clara de investigação e os critérios de exclusão e inclusão (60%). Os resultados estão registrados na tabela 13.

**TABELA 13. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS - FERRAMENTA AMSTAR.**

| AMSTAR | Kingsley 2015 | CADTH 2016 | Ramiro 2016 | Ungprasert 2016 (1) | Ungprasert 2016 (2) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. Foi fornecido um projeto a priori? | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 2. Seleção estudos e extração de dados duplamente? | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| 3. Pesquisa/busca bibliográfica abrangente? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 4. Situação da publicação foi critério de inclusão? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 5. Fornecida uma lista de estudos (incluidos/excluídos)? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 6. Fornecida as características dos estudos incluídos? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 7. Qualidade científica avaliada e documentada? | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| 8. Qualidade científica utilizada na conclusão? | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 9. Métodos usados foram adequados para combinar os resultados? | 1 | NA | 1 | 1 | 1 |
| 10. Probabilidade de viés de publicação foi avaliada? | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 11. O conflito de interesse foi informado? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| **Total (11 itens)** | **9** | **7** | **7** | **8** | **8** |

Ungprasert 2016 (1) = Clinical Rheumatol
Ungprasert 2016 (2) = Seminars in Arthritis and Rheumatism

### *Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados – Risco de Víes da Cochrane*

A qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados foram avaliados pela ferramenta da Cochrane para risco de viés. Os estudos PSUMMIT I e PSUMMIT II foram avaliados como "baixo risco de viés". Os estudos de continuação do PSUMMIT I e II e a análise *pos hoc* também foram avaliados como "baixo risco de viés". Para o item dados de desfechos incompletos, apenas um estudo apresentou baixo risco de viés. Os motivos para a classificação em alto risco de viés foram maior perda de acompanhamento no grupo experimental e não realização de análise por intenção de tratar (PSUMMIT I, McInnes et al; 2013) e maior perda no grupo experimental (Kavanaugh et al, 2015).

**TABELA 14. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS E ESTUDOS DE CONTINUAÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS.**

| Itens / Estudos | PSUMMIT I | PSUMMIT II |
|---|---|---|
| Geração da sequência de Alocação[i] | baixo risco | baixo risco |
| Sigilo de Alocação | baixo risco | baixo risco |
| Cegamento dos investigadores e pacientes | baixo risco | baixo risco |
| Cegamento dos avaliadores dos resultados | baixo risco | baixo risco |
| Dados dos desfechos incompletes | alto risco | baixo risco |
| Relato seletivo de desfechos | baixo risco | baixo risco |
| **Avaliação Geral** | **BAIXO RISCO** | **BAIXO RISCO** |

***PSUMMIT I =*** McInnes et al (2013); Kavanaugh et al (2014); Kavanaugh et al (2015).

***PSUMMIT II =*** Ritchlin et al (2014); Kavanaugh et al (2014).

Análises *post hoc* não foram consideradas.

### *Avaliação da qualidade da evidência - GRADE*

A avaliação da qualidade da evidência foi realizada de acorco com as Diretrizes Metodológicas do Sistema GRADE do Ministério da Saúde (2014). A ferramenta foi aplicada aos estudos de revisão sistemática de ensaios clínicos com meta-análises incluídos no relatatório de recomendação.

A qualidade da evidência foi considerada moderada para os estudos que avaliaram a comparação direta de ustequinumabe contra placebo para os desfechos de ACR20, ACR50 e

[i] A análise considerou o item randomização como baixo risco de viés, considerando a randomização feita previamente. A regra de escape aplicada de forma geral em 24 semanas enfraquece quebra a randomização inicial e afeta a validade interna dos estudos.

PASI75. Para os estudos que conduziram comparações indiretas, a qualidade da evidência foi considerada baixa para as comparações de ustequinumabe contra os medicamentos anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe) e secuquinumabe; considerada muito baixa para as comparações de ustequinumabe contra os demais medicamentos utilizados no tratamento da artrite psoríaca. Os resultados estão apresentados nas tabelas 53 a 56 no apêndice I.

## 4.3. Avaliação Econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-minimização comparando ustequinumabe com os medicamentos anti-TNF disponíveis no SUS. Os biológicos anti-TNFs adalimumabe (seringa preenchida de 40 mg), etanercepte (frasco-ampola de 25 mg e frasco-ampola ou seringa preenchida de 50 mg) e infliximabe (frasco-ampola com 100 mg/10 ml) já se encontram disponíveis no SUS para o tratamento de AP, e, mais recentemente, o golimumabe (solução injetável com 50 mg/0,5 mL com caneta aplicadora) foi também incorporado ao SUS para o tratamento de AP. Portanto, os quatro biológicos foram escolhidos como comparadores para a avaliação econômica.

***Escolha da análise econômica pelo demandante***

De acordo com o demandante, a revisão de literatura apresentada na seção "EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS" demonstrou que não existem estudos clínicos de comparação direta (estudos *head-to-head*) entre ustequinumabe e os quatro biológicos anti-TNFs disponibilizados pelo SUS entre si. Nessas cirscunstâncias, a meta-análise de comparação indireta é uma técnica estatística utilizada para estimar o efeito relativo de duas intervenções comparando-as a um comparador comum.

Ungprasert *et al*., 2016 realizaram uma revisão sistemática com meta-análise com o objetivo de comparar a eficácia relativa dos biológicos em pacientes com AP que apresentaram resposta inadequada ou intolerância aos AINEs ou MMCDs não biológicos, descrita na seção "EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS". Foi avaliada a taxa de resposta ACR20 nas semanas 12 a 24. Os próprios autores, no entanto, apontam a existência de diversas limitações na meta-análise, e recomendam cautela na interpretação dos resultados encontrados.

Considerando (i) o caráter crônico da AP, (ii) cujo tratamento se estende por muitos anos, e (iii) evolução da taxa de resposta no decorrer do tratamento biológico, por vezes muito além daquela observada nas semanas 12 a 24 do tratamento a depender do agente biológico sendo utilizado, buscou-se na literatura os estudos clínicos que avaliaram a eficácia de cada um dos agentes biológicos objeto da presente análise após um ano de tratamento. A tabela 15 resume os dados de eficácia disponíveis na literatura após um ano de tratamento, em termos de resposta ACR 20, para cada um dos agentes biológicos.

**TABELA 15. RESULTADOS DE EFICÁCIA EM UM ANO DE TRATAMENTO MEDIDOS EM TERMOS DE RESPOSTA ACR20.**

| Medicamento | Tempo de seguimento | ACR 20 (%) |
|---|---|---|
| **Golimumabe 100 mg** | 52 semanas | 71,2 |
| **Golimumabe 50 mg** | 52 semanas | 67,1 |
| **Etanercepte 25 mg** | 48 semanas | 64 |
| **Ustequinumabe 90 mg** | 52 semanas | 60,3 |
| **Infliximabe 5mg/kg** | 54 semanas | 58,9 |
| **Adalimumabe 40 mg** | 48 semanas | 58,7 |
| **Ustequinumabe 45 mg** | 52 semanas | 55,7 |

De acordo com o demandante, os resultados mostram que a proporção de pacientes que atingiu resposta ACR 20 com o tratamento com ustequinumabe na semana 52 melhorou em comparação à resposta na semana 24, atingindo patamares semelhantes àquela observada com os quatro biológicos anti-TNFs disponibilizados pelo SUS no mesmo horizonte temporal. Considerando a heterogeneidade existente entre os estudos avaliados, bem como ausência de braço controle no longo-prazo, a combinação desses resultados através de uma meta-análise de comparação indireta a fim de estimar a eficácia relativa entre os biológicos após um ano de tratamento seria, no entanto, inviável, uma vez que diferenças reais na magnitude do efeito poderiam ser mascaradas.

Assumiu-se, portanto, como premissa, a equivalência de eficácia entre ustequinumabe e os biológicos anti-TNFs comparadores da análise, baseado na semelhança da taxa de resposta ACR20 observada após um ano de tratamento para cada um deles.

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, quando houver evidência de efetividade equivalente entre uma intervenção e suas alternativas, um estudo de custo-minimização deverá ser realizado. Dessa forma, baseando-se

na premissa sobre a equivalência de eficácia entre ustequinumabe e os biológicos anti-TNFs após um ano de tratamento, a avaliação econômica de escolha para o presente estudo foi a análise de custo-minimização.

### 4.3.1. *Análise de custo minimização*

Na tabela 16 é apresentado o cálculo do número de aplicações necessárias para cada ano de tratamento, considerando a premissa de um ano-calendário correspondente a 48 semanas de tratamento.

**TABELA 16. NÚMERO DE APLICAÇÕES NECESSÁRIAS POR PACIENTE PARA CADA ANO DE TRATAMENTO.**

| Medicamento | Posologia | 1º ano | Anos seguintes |
|---|---|---|---|
| **Adalimumabe** | 40 mg, SC, a cada 2 semanas (no máximo duas vezes/mês) | 24 | 24 |
| **Etanercepte** | 50 mg, SC, a cada semana (no máximo quatro vezes/mês) | 48 | 48 |
| **Infliximabe** | 5 mg/kg, IV, nas semanas 0, 2, 6 e, posteriormente, a cada 8 semanas | 8 | 6 |
| **Golimumabe** | 50 mg, SC, uma vez ao mês | 12 | 12 |
| **Ustequinumabe** | 45 mg, SC, nas semanas 0, 4 e, depois, a cada 12 semanas) | 5 | 4 |

Assumiu-se o peso médio de um paciente com AP como 70 kg, e calculou-se então o número de unidades necessárias por paciente para cada ano de tratamento. O cálculo da quantidade de unidades necessárias para cada ano de tratamento por paciente está apresentado na tabela 17.

**TABELA 17. NÚMERO DE UNIDADES NECESSÁRIAS POR PACIENTE PARA CADA ANO DE TRATAMENTO.**

| Medicamento | Apresentação | 1º ano | Anos seguintes |
|---|---|---|---|
| **Adalimumabe** | 40 mg | 24 | 24 |
| **Etanercepte** | 50 mg | 48 | 48 |
| **Infliximabe*** | 100 mg | 32 | 24 |
| **Golimumabe** | 50 mg | 12 | 12 |
| **Ustequinumabe** | 45 mg | 3≠ | 4 |

* Adotado um cenário conservador em que não há fracionamento de dose. Desta forma, para uma dose final de 350 mg, foi considerada a utilização de 4 unidades de 100 mg.
≠ Fornecimento da fase de indução do tratamento, ou seja, semanas 0 e 4, pela Janssen.

O cálculo do custo anual do tratamento por paciente levou em consideração somente o custo direto de aquisição dos biológicos, e baseou-se nos preços de aquisição atualmente negociados pelo Ministério da Saúde para adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe, conforme publicado no website oficial de compras do governo, acessado pela demandante em 27/03/2017. Para ustequinumabe, foi considerada a proposta descrita na seção preço no tópico "3 Tecnologia" para a presente solicitação de incorporação.

**TABELA 18. PREÇO UNITÁRIO DE AQUISIÇÃO DOS BIOLÓGICOS PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE.**

| Medicamento | Preço unitário de aquisição pelo Ministério da Saúde |
|---|---|
| **Adalimumabe 40 mg** | R$ 659,68 |
| **Etanercepte 50 mg** | R$ 330,85 |
| **Infliximabe 100 mg** | R$ 920,36 |
| **Golimumabe 50 mg** | R$ 1.276,98 |
| **Ustequinumabe 45 mg≠** | R$ 4.662,10 |

≠ Fornecimento da fase de indução do tratamento, ou seja, semanas 0 e 4, pela Janssen.

Calculou-se então o custo anual de tratamento por paciente com cada um dos biológicos, tanto para o 1º ano como para os anos seguintes de tratamento, conforme tabela 19.

**TABELA 19. CUSTO ANUAL DE TRATAMENTO POR PACIENTE COM CADA UM DOS BIOLÓGICOS (1º ANO E ANOS SEGUINTES).**

| Medicamento | 1º ano | Anos seguintes |
|---|---|---|
| **Adalimumabe** | R$ 15.832,32 | R$ 15.832,32 |
| **Etanercepte** | R$ 15.880,80 | R$ 15.880,80 |
| **Infliximabe** | R$ 29.451,52 | R$ 22.088,64 |
| **Golimumabe** | R$ 15.323,76 | R$ 15.323,76 |
| **Ustequinumabe** | R$ 13.986,30≠ | R$ 18.648,40 |

≠ Fornecimento da fase de indução do tratamento, ou seja, semanas 0 e 4, pela Janssen

Através dos arquivos AM (Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) de Medicamentos) do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIASUS/DATASUS), o demandante buscou a participação de cada um dos biológicos anti-TNFs para AP no SUS e, então, estimou-se o custo anual de tratamento médio ponderado entre eles (Tabela 20).

**TABELA 20. CUSTO ANUAL DE TRATAMENTO MÉDIO PONDERADO DOS BIOLÓGICOS ANTI-TNF DISPONIBILIZADOS PELO SUS (1º ANO E ANOS SEGUINTES).**

| Medicamento | % utilização no SUS | 1º ano | Anos seguintes |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Adalimumabe** | 55,4% | R$ 8.771,11 | R$ 8.771,11 |
| **Etanercepte** | 32,8% | R$ 5.208,90 | R$ 5.208,90 |
| **Infliximabe** | 11,8% | R$ 3.475,28 | R$ 2.606,46 |
| **Golimumabe** | 0% | R$ - | R$ - |
| ***Custo anual de tratamento médio ponderado*** | | ***R$ 17.455,29*** | ***R$ 16.586,47*** |

Segundo a demandante, a comparação do custo de tratamento acumulado no decorrer dos 2 primeiros anos de tratamento, considerando-se os biológicos com perfil de administração semelhante, ou seja, via subcutânea, releva que o custo do tratamento com ustequinumabe é muito semelhante ao encontrado para os demais biológicos (Tabela 21).

**TABELA 21. CUSTO DE TRATAMENTO ACUMULADO NO DECORRER DOS 2 PRIMEIROS ANOS POR PACIENTE PARA CADA UM DOS BIOLÓGICOS DE ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA.**

| Medicamento | 2 anos de tratamento |
|---|---|
| **Adalimumabe** | R$ 31.664,64 |
| **Etanercepte** | R$ 31.761,60 |
| **Golimumabe** | R$ 30.647,52 |
| **Ustequinumabe≠** | R$ 32.634,70 |

≠ Fornecimento da fase de indução do tratamento, ou seja, semanas 0 e 4, pela Janssen

## *Análise de Sensibilidade*

No cenário-base da análise de custo-minimização uma das premissas adotada foi cada mês do ano contendo 4 semanas, ou seja, 1 ano-calendário correspondente a 48 semanas. A fim de não subestimar os custos anuais dos tratamentos com os biológicos, e considerando também a realidade, foi realizada análise de sensibilidade determinística univariada na estimativa desse parâmetro, na qual 1 ano-calendário corresponde a 52 semanas de tratamento.

O número de aplicações, assim como o número de unidades, necessárias por paciente para cada ano de tratamento foi calculado, mantendo-se o peso médio de um paciente com AP como 70 kg (Tabela 22).

**TABELA 22. NÚMERO DE APLICAÇÕES E UNIDADES NECESSÁRIAS POR PACIENTE PARA CADA ANO DE TRATAMENTO.**

| | 1º ano | | Anos seguintes | |
|---|---|---|---|---|
| **Medicamento** | **#** | **# Unidades/Ano** | **#** | **# Unidades/Ano** |

| | Aplicações/Ano | | Aplicações/Ano | |
|---|---|---|---|---|
| **Adalimumabe** | 26 | 26 | 26 | 26 |
| **Etanercepte** | 52 | 52 | 52 | 52 |
| **Infliximabe*** | 8 | 32 | 6,5 | 26 |
| **Golimumabe** | 12 | 12 | 12 | 12 |
| **Ustequinumabe** | 5 | 3≠ | 4,3 | 4,3 |

* Adotado um cenário conservador em que não há fracionamento de dose. Desta forma, para uma dose final de 350 mg, foi considerada a utilização de 4 unidades de 100 mg.
≠ Fornecimento da fase de indução do tratamento, ou seja, semanas 0 e 4, pela Janssen.

Os custos adicionais considerando um ano calendário de 52 semanas estão descrito na tabela 23.

**TABELA 23. ADICIONAL NO CUSTO DE TRATAMENTO POR PACIENTE PARA CADA UM DOS BIOLÓGICOS (1º ANO, ANOS SEGUINTES E ACUMULADO NO DECORRER DOS 2 PRIMEIROS ANOS) *VERSUS* O CENÁRIO-BASE**

| Medicamento | 1º ano | Anos seguintes | 2 anos de tratamento |
|---|---|---|---|
| **Adalimumabe** | R$ 1.319,36 | R$ 1.319,36 | R$ 2.638,72 |
| **Etanercepte** | R$ 1.323,40 | R$ 1.323,40 | R$ 2.646,80 |
| **Infliximabe** | - | R$ 1.840,72 | R$ 1.840,72 |
| **Golimumabe** | - | - | - |
| **Ustequinumabe** | -≠ | R$ 1.554,03 | R$ 1.554,03 |

≠ Fornecimento da fase de indução do tratamento, ou seja, semanas 0 e 4, pela Janssen

As características do estudo elaborado pelo demandante estão apresentadas no quadro abaixo:

**QUADRO 1: CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE**

| PARÂMETRO | ESPECIFICAÇÃO | COMENTÁRIOS |
|---|---|---|
| **1. Tipo de estudo** | Custo-minimização | Não adequado. A análise de custo-minimização não atende aos pressupostos de eficácia comparável entre o ustequinumabe e os anti-TNF. Há evidência de inferioridade do ustequinumabe. |
| **2. Tecnologia/intervenção** | Ustequinumabe 45 mg | Dados para ustequinumabe 90 mg não foram apresentados. Essa dose é indicada para pacientes com peso acima de 100 kg. |

| | | |
|---|---|---|
| **3. Comparador** | Anti-TNF disponíveis no SUS (Adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe) | Adequado. |
| **4. População-alvo** | Pacientes com AP ativa com falha ao MMCDs ou falha ao MMCDs e anti-TNF. | Adequado. |
| **5. Desfecho** | ACR20 | O desfecho de ACR50 poderia ser mais útil para avaliar a resposta clínica. ACR20 é um critério inicial de resposta, sendo o ACR50 a demonstração de alcance de um resultado mais satisfatório para o paciente e para o sistema de saúde. |
| **6. Horizonte temporal adequado** | 2 anos | O horizonte temporal pode ser extendido para cinco anos para contemplar a minimização de custos no período de fornecimento da fase de indução pelo demandante. |
| **7. Duração de cada ciclo** | Um ano (48 semanas) | Análise de sensibilidade considerou o ciclo de 52 semanas. |
| **8. Taxa de desconto** | Não disponível | Utilizou-se o período de um ano calendário para a análise de custo-minimização por paciente tratado. A taxa de desconto parece não ter sido aplicada pois não foi considerado o horizonte temporal *life-time* (toda a vida). |
| **9. Perspectiva** | Sistema Único de Saúde | Adequado. |
| **10. Modelo** | Não se aplica – avaliação de custos | Para a análise de impacto orçamentário foi simulada uma coorte utilizando-se o modelo de Markov. |
| **11. Tipos de custos** | Diretos médicos (medicamentos) | O custo com a infusão de infliximabe não foi estimado. |
| **12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose** | Definido de acordo com a posologia dos medicamentos para o ciclo de um ano, considerando a fase de indução e de manutenção. | Adequado. |
| **13. Busca por evidência** | Dados para a premissa de equivalência terapêutica não foram apresentados na seção de | Não adequado. |

| | | |
|---|---|---|
| | evidências científicas (com exceção dos dados de ustequinumabe). A busca por evidências de eficácia para a análise de custo minimização não foi descrita claramente e os resultados são questionáveis. | |
| **14. Origem dos dados econômicos** | Site oficial de compras do Governo. Disponível em: < http://www.comprasgovernamentais.gov.br/ >. Acessado em: 27/03/2017. | Adequado. Foram utilizados dados de compras públicas oficiais. |
| **15. Origem dos dados de efetividade** | Para ustequinumabe foram utilizados dados do estudo PSUMMIT I. Para os anti-TNF disponíveis no SUS, foram utilizados dados não apresentados na secção de evidências científicas. O desfecho foi o ACR20 em um ano de acompanhamento. | Não adequado. Na análise do ACR20, ustequinumabe apresenta evidência de inferioridade aos anti-TNF disponíveis no SUS em 24 semanas. Demandante optou por não apresentar análise de comparação indireta para esse desfecho e tempo. Assumiu uma premissa de equivalência terapêutica sem suporte de análise estatística. |
| **16. Razão de custo-efetividade incremental** | Apresentado somente o custo incremental por cada ano (primeiro ano [fase de indução] e a cada ano na fase de manutenção). Considerado o custo dos dois primeiros anos, ustequinumabe é mais caro do que adalimumabe, etanercepte e golimumabe, mesmo com o fornecimento da fase de indução pelo demandante. | O demandante apresenta dados agregados comparativos apenas para os dois primeiros anos de tratamento. Se considerarmos uma análise de cinco anos, ustequinumabe apresentará um custo maior, mesmo com fornecimento da fase de indução, em comparação com golimumabe, etanercepte e adalimumabe (o que já se observa a partir do segundo ano de tratamento). |
| **17. Análise de sensibilidade** | Análise determinística univariada (tempo de 48 semanas para 52 semanas para o ano calendário). | Ausência de análise de sensibilidade considerando o valor do tratamento da fase de indução (que inicialmente será fornecida pelo fabricante por cinco anos). Além disso, outros parâmetros, como o custo dos medicamentos comparadores e do ustequinumabe não foram variados. |
| **18. Resultado das análises de sensibilidade** | Aumento dos custos para ustequinumabe, adalimumabe, etanercepte e infliximabe. | Os dados agregados para dois anos impedem a visualização do real aumento dos gastos para os |

| | | |
|---|---|---|
| | Manutenção do custo com golimumabe. | medicamentos avaliados. É pertinente aumentar o tempo para além desses dois anos iniciais de tratamento computados. |

### 4.3.2. *Limitações da análise de custo minimização*

De acordo com as Diretrizes Metodológicas de Estudos de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (2014), estudos de custo-minimização são indicados quando há forte evidência de efetividade/eficácia equivalente entre alternativas concorrentes, e apenas quando não se espera que a valoração de outros parâmetros (efeitos adversos leves, método de uso) afete significativamente a qualidade de vida dos usuários (BRASIL, 2014b).

Para isso, seriam necessários o uso de evidências derivadas de comparações diretas (*head-to-head*; de revisões sitemáticas ou ensaios clínicos randomizados) ou indiretas (através de meta-análises de comparações indiretas) na ausência de comparações diretas.

Nesse contexto, verifica-se que o pressuposto de equivalência entre ustequinumabe e os medicamentos anti-TNF não é atendido. Os ensaios clínicos randomizados apresentados na seção de evidências científicas (PSUMMIT I e II) são controlados por placebo. Não foram encontrados estudos de comparação direta entre os anti-TNF disponibilizados no SUS e ustequinumabe. Além disso, há evidência proveniente de comparação indireta que demonstra a inferioridade de eficácia de ustequinumabe em relação aos anti-TNF para o desfecho de ACR20, onde os grupos eram comparáveis em suas características de base nos estudos primários. Isso é confirmado pelas estimativas sumárias de efeito das meta-análises de comparação direta, onde os riscos relativos para os anti-TNF são maiores do que os de ustequinumabe quando comparados a placebo. As evidências apresentadas pelo demandante como base para o pressuposto de eficácia comparativa, com exceção dos estudos PSUMMIT I e II, não foram apresentados e descritos na seção de evidência científica, não foram avaliados quanto a qualidade metodológica e não apresentam avaliação estatística que venha a confirmar a eficácia comparativa entre os medicamentos.

Essas evidências apresentam dados de ACR20 após um ano de acompanhamento para o medicamento ustequinumabe e para os medicamentos anti-TNF. Além de não haver uma

análise estatística aplicada aos resultados (comparação indireta), as linhas de base dos estudos não são conhecidas e não foram comparadas, para garantir a comparatibilidade entre os grupos. Além disso, não há descrição se os tratamentos realizados foram em monoterapia ou em associação com metotrexato (e em que porcentagem de pacientes ocorreu a associação).

De acordo com a tabela 22, onde são apresentados os resultados para embasar a premissa de equivalência terapêutica adotada pelo demandante, observa-se que a proporção de pacientes que atingiu o ACR20 em um ano de tratamento com o uso de ustequinumabe 45 mg (dose submetida para incorporação ao SUS) é inferior a todos os comparadores, incluindo o golimumabe de 50 mg (diferença de -11,4%), etanercepte 25 mg (diferença de -8,3%), infliximabe 5mg/kg (diferença de -3,2%) e adalimumabe 40 mg (diferença de -3%), todos já disponíveis no SUS.

Nesse sentido, as evidências apresentadas pelo demandante não são suficientes para atestar a eficácia comparativa das alternativas em questão, não dando suporte a utilização da análise de custo-minimização. Por fim, a crítica do demandante à comparação indireta é aplicada ao seu próprio pressuposto de equivalência terapêutica.

Outra limitação importante está no fato de o demandante não apresentar uma análise com cenário alternativo considerando o custo da fase de indução no tratamento com ustequinumabe. A análise considerou como premissa um horizonte temporal de um ano-calendário. Assim, o real impacto dos custos com ustequinumabe está minimizado, pois trata-se de uma doença crônica e que após cinco anos não haverá mais o fornecimento da fase de indução pelo demandante. Ainda nesse contexto, verifica-se que a demandante apresenta os dados de custos agregados para os dois primeiros anos (considerando o primeiro ano, onde ela fornecerá a fase de indução e apenas o primeiro ano da fase de manutenção, onde o ustequinumabe já apresenta um custo superior aos medicamentos anti-TNF subcutâneos). Para uma análise mais apropriada, seria interessante a avaliação considerando ao menos os cinco primeiros anos de tratamento, período correspondente ao fornecimento da fase de indução.

De acordo com as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômicas, o horizonte temporal deve tomar como base o curso natural da condição mórbida e o provável impacto que a intervenção tenha sobre ele, devendo ser capaz de capturar todas as consequências e custos relevantes para a medida de resultado escolhida. Em doenças crônicas ou com desfechos em longo prazo, como a AP, a não ser que haja justificativa clara para outro horizonte,

prioritariamente se deve adotar a expectativa de vida dos pacientes como horizonte temporal. O horizonte temporal adotado (dois primeiros anos) não foi justificado claramente.

### 4.3.3. *Reanálise dos dados de custo minimização*

***Perspectiva em cinco anos com o fornecimento da fase de indução pelo demandante***

Com o objetivo de identificarmos o custo dos medicamentos nos primeiros cinco anos de tratamento, foi realizada uma re-análise dos dados apresentados pelo fabricante com a manutenção do fornecimento da fase de indução pelo demandante. Neste cenário, foi analisado o custo do tratamento agregado para os cinco primeiros anos de tratamento e não somente dos dois primeiros anos, com apresentado previamente pela demandante na Tabela 21. O tempo utilizado foi de um ano calendário e considerado um indivíduo com peso médio de 70 kg, conforme cenário base apresentado.

**TABELA 24. CUSTO DO TRATAMENTO NOS CINCO PRIMEIROS ANOS PARA OS MEDICAMENTOS DE ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA, CONSIDERANDO O FORNECIMENTO DA FASE DE INDUÇÃO DO USTEQUINUMABE PELA DEMANDANTE.**

| Medicamento | 5 anos de tratamento |
|---|---|
| **Adalimumabe** | R$ 79.162,00 |
| **Etanercepte** | R$ 79.404,00 |
| **Golimumabe** | R$ 76.619,00 |
| **Ustequinumabe≠** | R$ 88.580,00 |

*≠ Fornecimento da da fase de indução do tratamento, ou seja, semanas 0 e 4, pela Janssen*

Observa-se que o ustequinumabe apresenta um custo adicional maior em cinco anos em quando comparado aos dois primeiros anos de tratamento (Tabela 21). Isso demonstra que o ustequinumabe apresenta um maior custo de tratamento em relação aos medicamentos anti-TNF subcutâneos já fornecidos pelo SUS, mesmo com o fornecimento da fase de indução, a partir do segundo ano de tratamento completo (Tabelas 21 e 24).

Portanto, considerando as Diretrizes Metodológicas para Avaliações Econômicas do SUS, os custos apresentados pela demandante no presente relatório e a evidência de inferioridade de ustequinumabe em relação aos medicamentos anti-TNF disponíveis no SUS (apresentado na secção 4.1 Evidências Científicas), ustequimabe pode ser considerado como uma estratégia dominada em relação aos seus comparadores. O custo será ainda maior se considerarmos a expectativa de vida do paciente com AP como horizonte temporal da análise (*life-time*), tendo

em vista o maior custo com ustequinumabe em comparação com os demais medicamentos biológicos subcutâneos a partir do segundo ano de acompanhamento, ao considerarmos o fornecimento da fase de indução pela demandante durante os cinco primeiros anos após a incorporação do medicamento.

### *Perspectiva em dois anos sem o fornecimento da fase de indução pelo demandante*

Com o objetivo de identificarmos o custo dos medicamentos em dois anos de tratamento sem o fornecimento da fase de indução, foi realizada uma re-análise dos dados apresentados pelo demandante. O tempo utilizado foi de um ano calendário e considerado um indivíduo com peso médio de 70 kg, conforme cenário base apresentado e o custo da fase de indução com ustequinumabe será computado.

**TABELA 25. CUSTO DE TRATAMENTO ACUMULADO NO DECORRER DOS 2 PRIMEIROS ANOS POR PACIENTE PARA CADA UM DOS BIOLÓGICOS DE ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA, SEM O FORNECIMENTO DA FASE DE INDUÇÃO.**

| Medicamento | 2 anos de tratamento |
|---|---|
| **Adalimumabe** | R$ 31.664,64 |
| **Etanercepte** | R$ 31.761,60 |
| **Golimumabe** | R$ 30.647,52 |
| **Ustequinumabe** | R$ 41.959,00 |

Ao considerarmos o não fornecimento da fase de indução pelo demandante, o preço do primeiro ano de tratamento com ustequinumabe passa de R$ 13.896,00 (Tabela 19) para R$ 23.311,00. Isso eleva o custo dos dois primeiros anos de tratamento com ustequinumabe de R$ 32.634,70 (Tabela 21) para R$ 41.959,00, tornando o tratamento com ustequinumabe ainda mais caro em comparação com os demais medicamentos anti-TNF de administração subcutânea.

### *Perspectiva em cinco anos sem o fornecimento da fase de indução pelo demandante*

Com o objetivo de identificarmos o custo dos medicamentos em cinco anos de tratamento sem o fornecimento da fase de indução, foi realizada uma re-análise dos dados apresentados pelo fabricante. Neste cenário foi analisado o custo do tratamento agregado para cinco anos de tratamento. O tempo utilizado foi de um ano calendário e considerado um indivíduo com peso médio de 70 kg, conforme cenário base apresentado e o custo da fase de indução com ustequinumabe foi computado.

TABELA 26. CUSTO DO TRATAMENTO NOS CINCO PRIMEIROS ANOS PARA OS MEDICAMENTOS DE ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA, CONSIDERANDO O NÃO FORNECIMENTO DA FASE DE INDUÇÃO DO USTEQUINUMABE PELA DEMANDANTE.

| Medicamento | 5 anos de tratamento |
|---|---|
| **Adalimumabe** | R$ 79.162,00 |
| **Etanercepte** | R$ 79.404,00 |
| **Golimumabe** | R$ 76.619,00 |
| **Ustequinumabe** | R$ 97.904,00 |

Após o fornecimento da fase de indução pela demandante (cinco primeiros anos de tratamento), o custo por paciente aumentará decorrente do acréscimo do custo de R$ R$9.324,20 correspondente a fase de indução. O valor dos cinco anos de tratamento após a fase de indução será de R$ 76.619,00 para golimumabe e de R$ 97.904,00 para ustequinumabe. Esse custo será ainda maior se considerarmos a expectativa de vida do paciente com AP como horizonte temporal da análise (*life-time*), tendo em vista o maior custo com ustequinumabe em comparação com os demais medicamentos biológicos subcutâneos.

## 4.4. Análise de Impacto Orçamentário

A fim de estimar o impacto orçamentário decorrente da incorporação de ustequinumabe no tratamento da AP no SUS, e visando refletir de maneira fidedigna tanto a proposta de incorporação descrita no presente dossiê como também a realidade de utilização dos biológicos no tratamento da AP no SUS, conforme preconizado no PCDT da AP, a demandante apresentou dois modelos de incorporação com racionais distintos:

1. Incorporação de ustequinumabe somente na população de pacientes sem tratamento prévio com biológicos (também chamados de '*naïve*')
2. Incorporação de ustequinumabe tanto na população de pacientes sem tratamento prévio com biológicos (*naïve*) quanto na população de pacientes atualmente em tratamento com o 1º biológico no SUS

A população de interesse em ambas as análises foi definida pelo método da demanda aferida, conforme recomendação das Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde, utilizando-se a base de dados oficial do SUS (DATASUS) como referência para estimativa das populações de pacientes sem tratamento prévio com biológicos (naïve) e de pacientes atualmente em tratamento com biológicos no SUS.

#### *4.3.1 Cenário 1 – pacientes sem uso prévio com medicamentos anti-TNF que não responderam adequadamente ao uso de MMCDs*

No presente cenário, a incorporação de ustequinumabe foi considerada apenas para a população de pacientes sem tratamento prévio com biológicos (naïve).

Conforme recomendação das Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde, a AIO analisou a projeção dos gastos decorrentes da incorporação de ustequinumabe em um horizonte de tempo de 5 (cinco) anos. Em linha com a avaliação econômica apresentada na análise de custo-minimização, somente o custo direto de aquisição dos biológicos foi considerado para a estimativa de impacto orçamentário. Não foram contabilizados outros custos diretos como, por exemplo, exames e consultas referentes ao acompanhamento dos pacientes em uso de biológicos, visto que, conforme PCDT da AP, a conduta para monitorização dos pacientes é semelhante, independentemente do biológico sendo utilizado.

Foi desenvolvido um modelo de Markov, que acompanhou os pacientes com AP do momento em que iniciavam o tratamento com biológico até a descontinuação, e por um período de no máximo 5 anos, considerando a transição dos pacientes pelos diferentes estados de saúde. Foram considerados ciclos de tratamento anuais, ou seja, a cada ano de tratamento foram consideradas a entrada de pacientes naïve na análise e a transição dos pacientes entre os estados de saúde.

A demandante assumiu-se como premissa que, a cada ano de tratamento, 25% dos pacientes descontinuam o tratamento com o biológico, seja por falta de eficácia ou eventos adversos, seja por falta de adesão ao tratamento, e estes pacientes não são submetidos a um novo tratamento.

A figura 5 representa a estrutura do modelo. Os pacientes iniciam o tratamento com biológico no estado “Novos/1ª linha de tratamento”. Durante o próximo ciclo de Markov, os pacientes

permanecem neste estado ou então transicionam para o estado "Descontinuados". Pacientes no estado "Descontinuados" permanecem nesse estado até o final do período de acompanhamento.

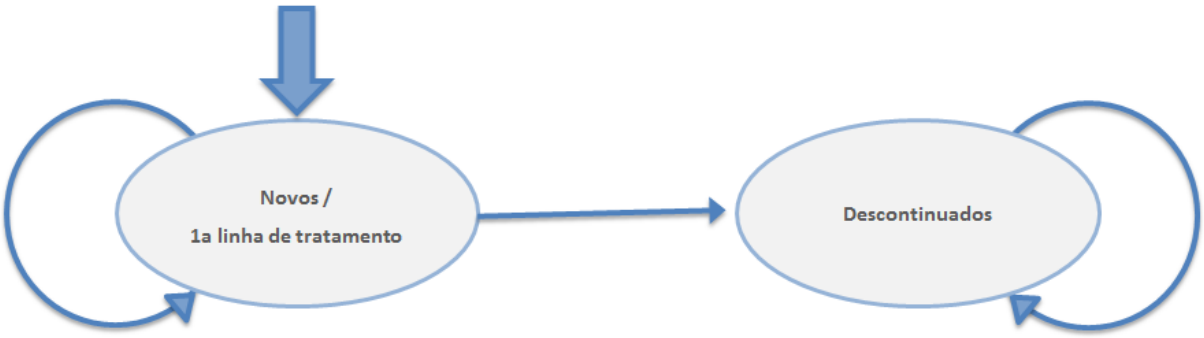



**FIGURA 5. CENÁRIOS COMPARADOS NA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.**

Através dos arquivos AM (Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) de Medicamentos) do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIASUS/DATASUS), foi estimado o número de pacientes sem tratamento prévio com biológico (naïve) que iniciaram tratamento com cada um dos biológicos atualmente disponibilizados pelo SUS (adalimumabe, etanercepte e infliximabe), nos últimos 4 anos, com base no número de APACs novas dispensadas no período para os CID-10 de AP (M07.0 e M07.3), conforme definido no PCDT de AP (Tabela 27).

**TABELA 27. NÚMERO DE PACIENTES NAÏVE QUE INICIARAM TRATAMENTO COM CADA UM DOS BIOLÓGICOS NOS ÚLTIMOS 4 ANOS.**

| Medicamento | MAT-Dez'13 | MAT-Dez'14 | MAT-Dez'15 | MAT-Dez'16 |
|---|---|---|---|---|
| **Adalimumabe** | 1.489 | 1.609 | 1.846 | 1.850 |
| **Etanercepte** | 984 | 1.000 | 910 | 1.002 |
| **Infliximabe** | 378 | 414 | 377 | 370 |
| ***Total*** | ***2.851*** | ***3.023*** | ***3.133*** | ***3.222*** |

A população de pacientes naïve a ser tratada com biológicos nos próximos 5 anos foi estimada com base no crescimento médio observado nos últimos 4 anos e descritos na Tabela 28.

**TABELA 28. ESTIMATIVA DE CRESCIMENTO MÉDIO PREVISTO PARA OS PRÓXIMOS 5 ANOS, SEGUNDO NÚMERO DE APACS NOVAS DISPENSADAS NO PERÍODO PARA OS CID-10 DE AP NOS ÚLTIMOS 4 ANOS.**

| Medicamento | MAT-Dez'13 | MAT-Dez'14 | MAT-Dez'15 | MAT-Dez'16 | Média crescimento |
|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Total** | 2.851 | 3.023 | 3.133 | 3.222 | - |
| ***Crescimento*** | - | *6,03%* | *3,64%* | *2,84%* | ***4,17%*** |

Ao total de pacientes naïve tratados com biológicos nos últimos 12 meses da análise (MAT-Dez'16) (Tabela 27) foi aplicada a estimativa de crescimento previsto para os próximos 5 anos (Tabela 28), chegando-se então à estimativa do número potencial de pacientes naïve a ser tratados com cada um dos biológicos atualmente disponibilizados pelo SUS em um horizonte de tempo de 5 anos (Tabela 29). Assumiu-se como premissa que o percentual de participação atual de cada um dos biológicos anti-TNFs se manteria constante no decorrer dos próximos 5 anos.

**TABELA 29. ESTIMATIVA DO NÚMERO POTENCIAL DE PACIENTES NAÏVE A SER TRATADOS COM CADA UM DOS BIOLÓGICOS, ANO A ANO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS (SEM GOLIMUMABE E SEM USTEQUINUMABE).**

| Medicamento | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Adalimumabe** | 1.927 | 2.008 | 2.091 | 2.178 | 2.269 |
| **Etanercepte** | 1.044 | 1.087 | 1.133 | 1.180 | 1.229 |
| **Infliximabe** | 385 | 402 | 418 | 436 | 454 |
| ***Total*** | ***3.356*** | ***3.496*** | ***3.642*** | ***3.794*** | ***3.952*** |

Apesar de parecer favorável à incorporação de golimumabe para AP no SUS, publicado pela CONITEC em abril de 2016, o medicamento ainda não encontra-se disponível no SUS. Assumiu-se então como premissa no cenário base da presente AIO uma taxa de difusão de golimumabe em 40% do total de pacientes naïve a ser tratados com biológicos em um horizonte de tempo de 5 (cinco) anos, em linha com AIO apresentada no relatório da CONITEC. Por se tratar de uma premissa, e visando minimizar a incerteza quanto a essa estimativa, análise de sensibilidade foi realizada a fim de avaliar o impacto da variação desse parâmetro no resultado final da AIO.

**TABELA 30. PERCENTUAL DE DIFUSÃO DE GOLIMUMABE NA POPULAÇÃO DE PACIENTES NAÏVE A SER TRATADOS COM BIOLÓGICOS, ANO A ANO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS, CHEGANDO A 40%.**

| Medicamento | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Adalimumabe** | 52,8% | 48,2% | 43,6% | 39,0% | 34,5% |
| **Etanercepte** | 28,6% | 26,1% | 23,6% | 21,1% | 18,7% |
| **Infliximabe** | 10,6% | 9,6% | 8,7% | 7,8% | 6,9% |
| **Golimumabe** | 8,0% | 16,0% | 24,0% | 32,0% | 40,0% |
| ***Total*** | ***100%*** | ***100%*** | ***100%*** | ***100%*** | ***100%*** |

Os percentuais descritos na Tabela 30 foram aplicados ao número potencial de pacientes naïve a ser tratados com biológicos ('Total') em um horizonte de tempo de 5 anos (Tabela 29), chegando-se então à estimativa do número potencial de pacientes naïve a ser tratados com cada um dos biológicos após a incorporação de golimumabe no SUS (Tabela 31). Esse foi considerado o cenário atual, referência da AIO para comparação com o cenário após a incorporação de ustequinumabe.

**TABELA 31. ESTIMATIVA DO NÚMERO POTENCIAL DE PACIENTES NAÏVE A SER TRATADOS COM CADA UM DOS BIOLÓGICOS, ANO A ANO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS (CENÁRIO ATUAL, SEM USTEQUINUMABE)**

| Medicamento | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Adalimumabe** | 1.773 | 1.686 | 1.589 | 1.481 | 1.362 |
| **Etanercepte** | 960 | 913 | 861 | 802 | 737 |
| **Infliximabe** | 355 | 337 | 318 | 296 | 272 |
| **Golimumabe** | 269 | 559 | 874 | 1.214 | 1.581 |
| ***Total*** | ***3.356*** | ***3.496*** | ***3.642*** | ***3.794*** | ***3.952*** |

Segundo o Consenso Brasileiro de AP da SBR, 25% a 33% dos pacientes com AP descontinuam o primeiro anti-TNF com um ano de tratamento, sendo os principais motivos ineficácia e eventos adversos. Na presente análise, assumiu-se que, uma vez descontinuado o tratamento com o biológico, os pacientes não são submetidos a um novo tratamento.

Ao aplicar o percentual anual de descontinuação de 25% (premissa do modelo) à estimativa do número potencial de pacientes naïve a ser tratados com cada um dos biológicos em um horizonte de tempo de 5 anos (Tabela 31), e considerando a transição dos pacientes entre cada um dos estados de saúde a cada ciclo anual de tratamento (Figura 5), obtém-se a estimativa do número total de pacientes a ser tratados com cada um dos biológicos, ano a ano, em um horizonte de tempo de 5 anos (Tabela 32).

**TABELA 32. ESTIMATIVA DO NÚMERO TOTAL DE PACIENTES A SER TRATADOS COM CADA UM DOS BIOLÓGICOS, ANO A ANO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS (CENÁRIO ATUAL, SEM USTEQUINUMABE).**

| Medicamento | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Adalimumabe** | 3.160 | 4.057 | 4.632 | 4.955 | 5.078 |
| **Etanercepte** | 1.712 | 2.197 | 2.509 | 2.684 | 2.750 |
| **Infliximabe** | 632 | 811 | 926 | 991 | 1.016 |
| **Golimumabe** | 269 | 761 | 1.445 | 2.298 | 3.304 |
| **Descontinuados** | 806 | 1.443 | 1.957 | 2.378 | 2.732 |
| ***Total*** | ***6.578*** | ***9.269*** | ***11.468*** | ***13.306*** | ***14.880*** |

No cenário base da AIO, assumiu-se como premissa a incorporação de ustequinumabe em 20% do total de pacientes naïve a ser tratados com biológicos em um horizonte de tempo de 5 (cinco) anos (Tabela 33). Por se tratar de uma premissa, e visando minimizar a incerteza quanto a essa estimativa, análise de sensibilidade foi realizada a fim de avaliar o impacto da variação desse parâmetro no resultado final da AIO.

**TABELA 33. PERCENTUAL DE DIFUSÃO DE USTEQUINUMABE NA POPULAÇÃO DE PACIENTES NAÏVE A SER TRATADOS COM BIOLÓGICOS, ANO A ANO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS, CHEGANDO A 20%.**

| Medicamento | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Adalimumabe** | 50,7% | 44,4% | 38,4% | 32,8% | 27,6% |
| **Etanercepte** | 27,5% | 24,0% | 20,8% | 17,8% | 14,9% |
| **Infliximabe** | 10,1% | 8,9% | 7,7% | 6,6% | 5,5% |
| **Golimumabe** | 7,7% | 14,7% | 21,1% | 26,9% | 32,0% |
| **Ustequinumabe** | 4,0% | 8,0% | 12,0% | 16,0% | 20,0% |
| ***Total*** | ***100%*** | ***100%*** | ***100%*** | ***100%*** | ***100%*** |

Os percentuais descritos na Tabela 33 foram aplicados ao número potencial de pacientes *naïve* a ser tratados com biológicos ('Total') em um horizonte de tempo de 5 anos (Tabela 29), chegando-se então à estimativa do número potencial de pacientes naïve a ser tratados com cada um dos biológicos após a incorporação de ustequinumabe no SUS (Tabela 34).

**TABELA 34. ESTIMATIVA DO NÚMERO POTENCIAL DE PACIENTES NAÏVE A SER TRATADOS COM CADA UM DOS BIOLÓGICOS, ANO A ANO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS, APÓS A INCORPORAÇÃO DE USTEQUINUMABE)**

| Medicamento | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Adalimumabe** | 1.702 | 1.551 | 1.399 | 1.244 | 1.089 |
| **Etanercepte** | 922 | 840 | 758 | 674 | 590 |
| **Infliximabe** | 340 | 310 | 280 | 249 | 218 |
| **Golimumabe** | 258 | 515 | 769 | 1.020 | 1.265 |
| **Ustequinumabe** | 134 | 280 | 437 | 607 | 790 |
| ***Total*** | ***3.356*** | ***3.496*** | ***3.642*** | ***3.794*** | ***3.952*** |

Ao aplicar o percentual anual de descontinuação de 25% à estimativa do número potencial de pacientes naïve a ser tratados com cada um dos biológicos (Tabela 34), e considerando a transição dos pacientes entre cada um dos estados de saúde a cada ciclo anual de tratamento (Figura 5), obtém-se a estimativa do número total de pacientes a ser tratados com cada um dos biológicos, ano a ano, em um horizonte de tempo de 5 anos, após a incorporação de ustequinumabe no SUS (Tabela 35).

**TABELA 35. ESTIMATIVA DO NÚMERO TOTAL DE PACIENTES A SER TRATADOS COM CADA UM DOS BIOLÓGICOS, ANO A ANO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS, APÓS A INCORPORAÇÃO DE USTEQUINUMABE.**

| Medicamento | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Adalimumabe** | 3.090 | 3.869 | 4.300 | 4.469 | 4.441 |
| **Etanercepte** | 1.673 | 2.095 | 2.329 | 2.421 | 2.406 |
| **Infliximabe** | 618 | 774 | 860 | 894 | 888 |
| **Golimumabe** | 258 | 708 | 1.300 | 1.995 | 2.761 |
| **Ustequinumabe** | 134 | 380 | 722 | 1.149 | 1.652 |
| **Descontinuados** | 806 | 1.443 | 1.957 | 2.378 | 2.732 |
| ***Total*** | ***6.578*** | ***9.269*** | ***11.468*** | ***13.306*** | ***14.880*** |

Para a estimativa do impacto financeiro decorrente da incorporação de ustequinumabe no SUS, considerou-se o custo anual do tratamento por paciente, conforme apresentado na análise de custo minimização, a qual contemplou somente o custo direto de aquisição dos biológicos. Levando-se em consideração a proposta da Janssen de fornecimento da fase de indução do tratamento, ou seja, semanas 0 e 4, foi considerado o custo anual do tratamento por paciente tanto para o 1º ano de tratamento como para os anos seguintes, conforme Tabela 19.

Ao aplicar o custo anual do tratamento por paciente (Tabela 19) à estimativa do número total de pacientes a ser tratados com cada um dos biológicos, ano a ano, em um horizonte de tempo de 5 anos, nos cenários atual (sem ustequinumabe) (Tabela 32) e após a incorporação de ustequinumabe (Tabela 35), obtém-se as estimativas de impacto orçamentário descritas na Tabela 36.

**TABELA 36. ESTIMATIVAS DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM CADA UM DOS CENÁRIOS ANALISADOS, ANO A ANO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS (R$).**

| | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Cenário atual (sem ustequinumabe)** | 97.910.042 | 131.183.160 | 158.115.772 | 180.357.522 | 199.147.585 |
| **Após a incorporação de ustequinumabe** | 97.472.630 | 130.538.265 | 157.481.130 | 179.946.733 | 199.176.549 |

Segundo a demandante, a incorporação de ustequinumabe em 20% do total de pacientes naïve a ser tratados com biológicos poderia trazer uma economia acumulada de aproximadamente R$ 2,1 milhões ao orçamento do SUS destinado ao tratamento da AP em um horizonte de tempo de 5 anos, conforme Tabela 37.

**TABELA 37. ECONOMIA PROPORCIONADA PELA INCORPORAÇÃO DE USTEQUINUMABE PARA AP NO SUS, ANO A ANO, E ACUMULADO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS (R$).**

| | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Economia/Ano*** | *-437.411* | *-644.895* | *-634.642* | *-410.790* | *28.965* |
| ***Acumulado*** | *-437.411* | *-1.082.307* | *-1.716.949* | *-2.127.739* | *-2.098.774* |

***Análise de sensibilidade***

A fim de avaliar as incertezas na estimativa dos parâmetros considerados na AIO, foi realizada análise de sensibilidade determinística univariada alterando os seguintes componentes da análise:

- Percentual de difusão de golimumabe na população de pacientes naïve a ser tratados com biológicos em um horizonte de tempo de 5 anos
- Percentual de difusão de ustequinumabe na população de pacientes naïve a ser tratados com biológicos em um horizonte de tempo de 5 anos
- Percentual anual de descontinuação dos pacientes, seja por falta de eficácia ou eventos adversos, seja por falta de adesão ao tratamento
- Desconto anual de aquisição dos biológicos pelo Ministério da Saúde
- Número de semanas em 1 ano-calendário

Na Tabela 38 encontram-se descritos os parâmetros considerados nos cenários base, máximo e mínimo para cada uma das variáveis descritas acima.

**TABELA 38. PARÂMETROS CONSIDERADOS NOS CENÁRIOS BASE, MÁXIMO E MÍNIMO PARA CADA UMA DAS VARIÁVEIS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.**

| | Base | Máximo | Mínimo |
|---|---|---|---|
| **Percentual de difusão de golimumabe em um horizonte de tempo de 5 anos** | 40% | 30% | 50% |
| **Percentual de difusão de ustequinumabe em um horizonte de tempo de 5 anos** | 20% | 30% | 10% |
| **Percentual anual de descontinuação dos pacientes** | 25% | 40% | 10% |
| **Desconto anual de aquisição dos biológicos pelo Ministério da Saúde** | 0% | - | 5% |
| **Número de semanas em 1 ano-calendário** | 48 | 52 | - |

**Resultado da análise de sensibilidade determinística univariada**

Em comparação ao cenário-base[ii], a alteração dos componentes da análise, conforme descrito anteriormente, gerou os resultados observados na Figura 6.

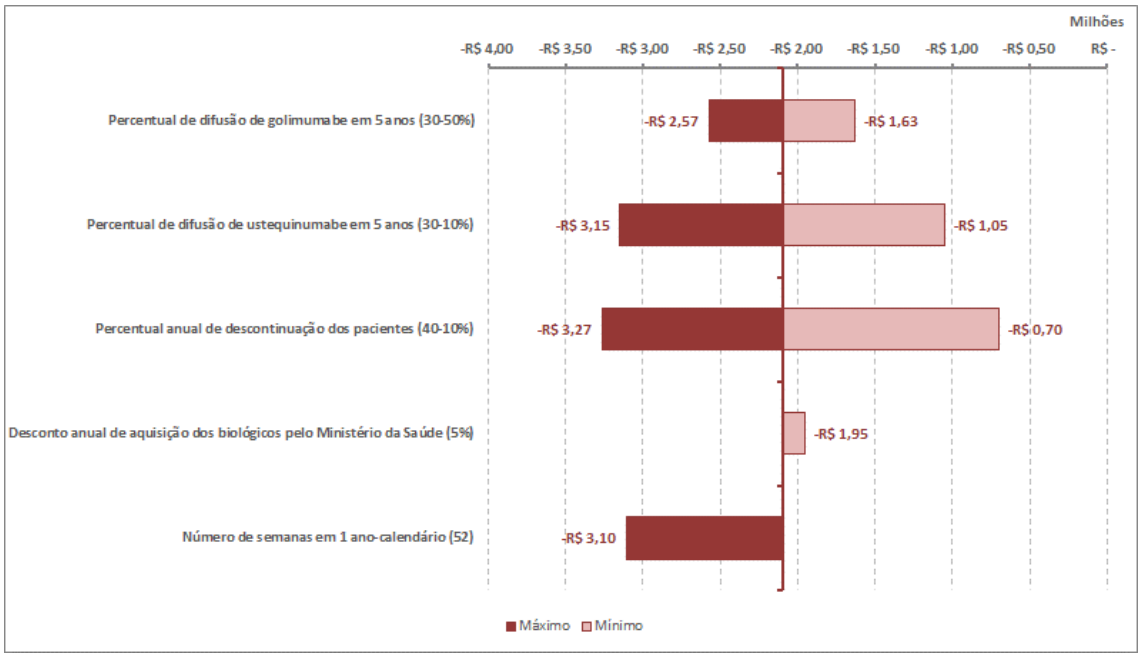



**FIGURA 6. GRÁFICO DE TORNADO REFERENTE À ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA UNIVARIADA.**

Em todos os cenários avaliados, ustequinumabe traria economia de recursos ao orçamento do SUS destinado ao tratamento da AP em um horizonte de tempo de 5 anos. O maior impacto, ou seja, a maior economia de recursos (R$ 3.265.965,80), ocorreria no cenário em que o percentual anual de descontinuação dos pacientes fosse de 40%, enquanto o menor impacto (R$ 703.810,74) ocorreria no cenário em que esse mesmo percentual fosse de 10%.

### *4.3.2 Cenário 2 – Pacientes sem tratamento prévio com biológico (naïve) e pacientes atualmente em tratamento com o 1º biológico*

No presente cenário, de modo a refletir de maneira mais fidedigna a realidade de utilização dos biológicos no tratamento dos pacientes com AP no SUS, a incorporação de ustequinumabe foi considerada tanto para a população de pacientes sem tratamento prévio com biológicos (naïve) quanto para a população de pacientes atualmente em tratamento com o 1º biológico no SUS. Apesar da recomendação do PCDT de AP para que seja oferecida a opção de um segundo biológico anti-TNF aos pacientes no caso de falha terapêutica ou hipersensibilidade ao primeiro biológico anti-TNF, ela se baseia somente em estudos observacionais, com baixo

[ii] Cenário-Base: economia de R$ 2.098.774,38 ao orçamento do SUS no decorrer de 5 anos (levando-se em conta: percentual de difusão de golimumabe de 40% em um horizonte de tempo de 5 anos, percentual de difusão de ustequinumabe de 20% em um horizonte de tempo de 5 anos, percentual anual de descontinuação dos pacientes de 25%, mesmo preço de aquisição dos biológicos no decorrer dos 5 anos e 1 ano-calendário correspondente a 48 semanas).

nível de evidência e grau de recomendação. Por outro lado, dentre os comparadores da análise, ustequinumabe é o único biológico que demonstrou eficácia comprovada através de estudo clínico randomizado nessa população de pacientes, através do estudo PSUMMIT I.

A AIO analisou a projeção dos gastos decorrentes da incorporação de ustequinumabe em um horizonte de tempo de 5 (cinco) anos, seguindo recomendação das Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde. Em linha com a avaliação econômica de custo minimização, somente o custo direto de aquisição dos biológicos foi considerado para a estimativa de impacto orçamentário. Não foram contabilizados outros custos diretos como, por exemplo, exames e consultas referentes ao acompanhamento dos pacientes em uso de biológicos, visto que, conforme PCDT da AP, a conduta para monitorização dos pacientes é semelhante, independentemente do biológico sendo utilizado. Custos indiretos e custos não-médicos diretos como, por exemplo, transporte ou alimentação também não foram incluídos na análise. Ainda, seguindo recomendação das Diretrizes metodológicas, não foram considerados ajustes econômicos para inflação e para taxa de descontos no cenário-base da AIO.

Foi desenvolvido um modelo de Markov, que acompanhou os pacientes com AP do momento em que iniciavam o tratamento com biológico até a descontinuação, e por um período de no máximo 5 anos, considerando a transição dos pacientes pelos diferentes estados de saúde. Foram considerados ciclos de tratamento anuais, ou seja, a cada ano de tratamento foram consideradas a entrada de pacientes naïve na análise e a transição dos pacientes entre os estados de saúde.

Assumiu-se como premissa que, a cada ano de tratamento, 25% dos pacientes descontinuam o tratamento com o biológico, seja por falta de eficácia ou eventos adversos, seja por falta de adesão ao tratamento. Segundo PCDT da AP no SUS, é recomendado que seja oferecida a opção de um segundo biológico aos pacientes com AP após falha ou hipersensibilidade ao primeiro biológico utilizado. Já no caso de falha terapêutica ao segundo biológico, um terceiro pode ser considerado, embora as evidências em favor dessa indicação sejam escassas. Dessa forma, considerou-se na análise que pacientes que descontinuam o tratamento com o 1º biológico passam a receber tratamento com um 2º biológico, enquanto pacientes que descontinuam o tratamento com o 2º biológico não são submetidos a um novo tratamento (considerados “descontinuados”).

A figura 7 abaixo representa a estrutura do modelo. A cada ciclo de Markov, os pacientes permanecem no estado de saúde no qual foram inicialmente alocados ou então transicionam para o estado de saúde seguinte, sendo que uma vez no estado "Descontinuados", aí permanecem até o final do período de acompanhamento.

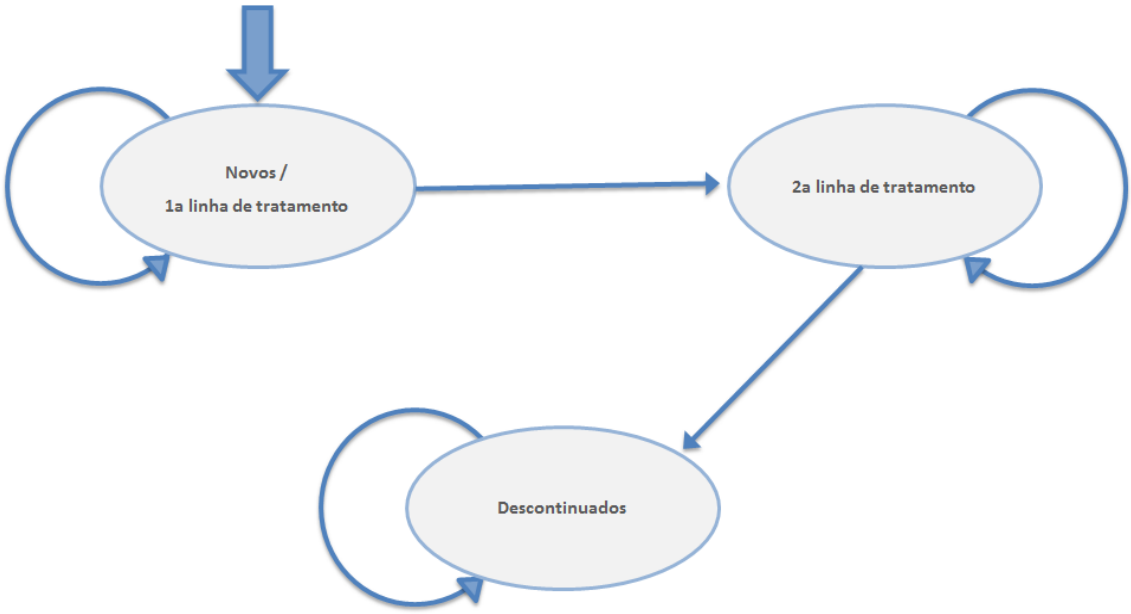



**FIGURA 7. CENÁRIOS COMPARADOS NA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.**

A incorporação de ustequinumabe na população de pacientes sem tratamento prévio com biológico (*naïve*) foi realizada seguindo o mesmo racional descrito na seção "4.3.1 Análise de impacto orçamentário – Cenário com pacientes sem tratamento prévio com biológicos (*naïve*)". No entanto, e em linha com o que recomenda o PCDT da AP, considerou-se que pacientes que descontinuam o tratamento com o 1º biológico passam a receber tratamento com um 2º biológico, e somente os pacientes que descontinuam o tratamento com o 2º biológico não são submetidos a um novo tratamento.

Através dos arquivos AM (Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) de Medicamentos) do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIASUS/DATASUS), foi estimado o número de pacientes em tratamento com os biológicos disponibilizados pelo SUS, com base no número de APACs dispensadas entre janeiro e dezembro de 2016 para os CID-10 de AP (M07.0 e M07.3), conforme definido no PCDT de AP. Apesar de parecer favorável à incorporação de golimumabe para AP no SUS, publicado pela CONITEC em abril de 2016, o medicamento ainda não encontra-se disponível no SUS e, portanto, golimumabe não apresenta pacientes em tratamento no início da análise (Tabela 39).

**TABELA 39. NÚMERO DE PACIENTES EM TRATAMENTO COM CADA UM DOS BIOLÓGICOS PARA OS CID-10 DE AP (M07.0 E M07.3), ENTRE JANEIRO E DEZEMBRO DE 2016.**

| Medicamento | Dez'16 |
|---|---|
| **Adalimumabe** | 6.405 |
| **Etanercepte** | 3.786 |
| **Infliximabe** | 1.360 |
| **Golimumabe** | 0 |
| ***Total*** | ***11.551*** |

Estimou-se, então, ainda utilizando os arquivos AM do SIASUS/DATASUS, o número de pacientes em tratamento com cada um dos biológicos por linha de tratamento, ou seja, recebendo o primeiro biológico, o segundo, e do terceiro em diante, conforme expresso na Tabela 40.

**TABELA 40. NÚMERO DE PACIENTES EM TRATAMENTO COM CADA UM DOS BIOLÓGICOS, POR LINHA DE TRATAMENTO.**

| Medicamento | 1ª linha de tratamento | 2ª linha de tratamento | 3ª linha de tratamento em diante |
|---|---|---|---|
| **Adalimumabe** | 5.632 | 652 | 121 |
| **Etanercepte** | 3.329 | 385 | 72 |
| **Infliximabe** | 1.196 | 138 | 26 |
| **Golimumabe** | 0 | 0 | 0 |
| ***Total*** | ***10.157*** | ***1.175*** | ***219*** |

Conforme estrutura do modelo, representada na Figura 7, os pacientes em tratamento com biológico a partir da 3ª linha de tratamento entraram na AIO automaticamente como descontinuados. A Tabela 41 abaixo descreve o número de pacientes em cada um dos estados de saúde no início da análise.

**Tabela 41. Número de pacientes por estado de saúde no início da análise de impacto orçamentário.**

| Medicamento | Naïve | 1ª linha de tratamento | 2ª linha de tratamento | Descontinuados |
|---|---|---|---|---|
| **Adalimumabe** | 1.850 | 5.632 | 652 | 121 |
| **Etanercepte** | 1.002 | 3.329 | 385 | 72 |
| **Infliximabe** | 370 | 1.196 | 138 | 26 |
| **Golimumabe** | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ***Total*** | ***3.222*** | ***10.157*** | ***1.175*** | ***219*** |

Cabe esclarecer que, no início da análise, pacientes em 1ª linha de tratamento já contemplam os pacientes *naïves*, uma vez que estes já iniciaram tratamento com biológico nos 12 meses anteriores à análise. A partir do Ano 1 da análise, pacientes naïve são aqueles elegíveis a iniciar tratamento com biológico e, portanto, novos na base da AIO, não estando contemplados dentro da 1ª linha de tratamento.

Através de análise mais detalhada dos arquivos AM do SIASUS/DATASUS, estimou-se o padrão atual de troca do 1º biológico para o 2º biológico no tratamento da AP no SUS. Considerando a incorporação de golimumabe como nova opção terapêutica aos pacientes com AP no SUS, assumiu-se então que, na troca do 1º para o 2º biológico, 1/3 dos pacientes utilizarão golimumabe (Tabela 42).

**TABELA 42. PADRÃO DE TROCA DO 1º PARA O 2º BIOLÓGICO NO TRATAMENTO DA AP NO SUS (CENÁRIO ATUAL, SEM USTEQUINUMABE).**

| DE / PARA | Adalimumabe 2ª linha | Etanercepte 2ª linha | Infliximabe 2ª linha | Golimumabe 2ª linha |
|---|---|---|---|---|
| **Adalimumabe 1ª linha** | - | 48,7% | 18% | 33,3% |
| **Etanercepte 1ª linha** | 52,7% | - | 14% | 33,3% |
| **Infliximabe 1ª linha** | 42% | 24,7% | - | 33,3% |
| **Golimumabe 1ª linha** | 33,3% | 48,7% | 18% | - |

Segundo o Consenso Brasileiro de AP da SBR, 25% a 33% dos pacientes com AP descontinuam o primeiro anti-TNF com um ano de tratamento, sendo os principais motivos ineficácia e eventos adversos. Dessa forma, e conforme descrito anteriormente no cenário 1, assumiu-se que para cada ano de tratamento, 25% dos pacientes descontinuam o tratamento com biológico, tanto em 1ª quanto em 2ª linhas de tratamento, seja por falta de eficácia ou eventos adversos, seja por falta de adesão ao tratamento. Considerou-se na presente análise que pacientes que descontinuam o tratamento com o 1º biológico passam a receber tratamento com um 2º biológico, enquanto pacientes que descontinuam o tratamento com o 2º biológico não são submetidos a um novo tratamento.

Levando-se em conta a transição dos pacientes entre cada um dos estados de saúde a cada ciclo anual de tratamento, conforme Figura 7, a Tabela 43 abaixo mostra a estimativa do número total de pacientes a ser tratados com cada um dos biológicos disponibilizados pelo SUS para o tratamento de AP, ano a ano, em um horizonte de tempo de 5 anos, considerando-se:

i. O número potencial de pacientes naïve a ser tratados com cada um dos biológicos (Tabela 31);
ii. O número de pacientes atualmente em tratamento com cada um dos biológicos, por linha de tratamento (Tabela 40);
iii. O percentual anual de descontinuação de 25% tanto em 1ª quanto em 2ª linhas de tratamento; e
iv. O padrão de troca do 1º biológico para o 2º biológico no tratamento da AP no SUS (Tabela 42).

**TABELA 43. ESTIMATIVA DO NÚMERO TOTAL DE PACIENTES TRATADOS COM CADA UM DOS BIOLÓGICOS DISPONIBILIZADOS PELO SUS, ANO A ANO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS (CENÁRIO ATUAL, SEM USTEQUINUMABE).**

| | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Adalimumabe** | 7.050 | 7.583 | 7.936 | 8.147 | 8.246 |
| **Etanercepte** | 4.505 | 5.132 | 5.634 | 6.040 | 6.374 |
| **Infliximabe** | 1.725 | 2.034 | 2.279 | 2.473 | 2.627 |
| **Golimumabe** | 1.114 | 2.286 | 3.502 | 4.756 | 6.049 |
| **Descontinuados** | 294 | 855 | 1.327 | 1.728 | 2.074 |
| ***Total Mercado*** | ***14.688*** | ***17.891*** | ***20.678*** | ***23.145*** | ***25.369*** |

Assumiu-se como premissa no cenário-base que, após a incorporação de ustequinumabe no SUS, 25% dos pacientes que descontinuam o tratamento de 1ª linha com adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe passam a receber ustequinumabe como 2ª linha de tratamento. Os outros 75% dos pacientes que descontinuam o tratamento de 1ª linha passam a receber o 2º biológico seguindo padrão de troca anteriormente descrito na Tabela 42. Por se tratar de uma premissa, e visando minimizar a incerteza quanto a essa estimativa, análise de sensibilidade foi realizada a fim de avaliar o impacto da variação desse parâmetro no resultado final da AIO, cujos resultados estão apresentados adiante no dossiê.

A estimativa percentual de troca do 1º para o 2º biológico no tratamento da AP no SUS, após a incorporação de ustequinumabe, encontra-se descrita na Tabela 44.

**TABELA 44. ESTIMATIVA PERCENTUAL DE TROCA DO 1º PARA O 2º BIOLÓGICO NO TRATAMENTO DA AP NO SUS, APÓS A INCORPORAÇÃO DE USTEQUINUMABE.**

| DE / PARA | Adalimumabe 2ª linha | Etanercepte 2ª linha | Infliximabe 2ª linha | Golimumabe 2ª linha | Ustequinumabe 2ª linha |
|---|---|---|---|---|---|
| **Adalimumabe 1ª linha** | - | 36,5% | 13,5% | 25,0% | 25,0% |
| **Etanercepte 1ª linha** | 39,5% | - | 10,5% | 25,0% | 25,0% |
| **Infliximabe 1ª linha** | 31,5% | 18,5% | - | 25,0% | 25,0% |
| **Golimumabe 1ª linha** | 25,0% | 36,5% | 13,5% | - | 25,0% |
| **Ustequinumabe 1ª linha** | 36,5% | 25,0% | 13,5% | 25,0% | - |

Levando-se em conta a transição dos pacientes entre cada um dos estados de saúde a cada ciclo anual de tratamento, conforme Figura 7, a Tabela 45 abaixo mostra a estimativa do número total de pacientes a ser tratados com cada um dos biológicos após a incorporação de ustequinumabe para o tratamento de AP no SUS, ano a ano, em um horizonte de tempo de 5 anos, considerando-se:

i. O número potencial de pacientes naïve a ser tratados com cada um dos biológicos (Tabela 34);
ii. O número de pacientes atualmente em tratamento com cada um dos biológicos, por linha de tratamento (Tabela 40);
iii. O percentual anual de descontinuação de 25% tanto em 1ª quanto em 2ª linhas de tratamento; e
iv. A estimativa percentual de troca do 1º para o 2º biológico no tratamento da AP no SUS após a incorporação de ustequinumabe (Tabela 44).

**TABELA 45. ESTIMATIVA DO NÚMERO TOTAL DE PACIENTES TRATADOS COM CADA UM DOS BIOLÓGICOS APÓS A INCORPORAÇÃO DE USTEQUINUMABE NO SUS, ANO A ANO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS.**

| | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Adalimumabe** | 6.838 | 7.144 | 7.269 | 7.266 | 7.171 |
| **Etanercepte** | 4.277 | 4.678 | 4.959 | 5.151 | 5.278 |
| **Infliximabe** | 1.619 | 1.827 | 1.979 | 2.087 | 2.164 |
| **Golimumabe** | 892 | 1.853 | 2.847 | 3.850 | 4.847 |
| **Ustequinumabe** | 769 | 1.534 | 2.297 | 3.062 | 3.835 |
| **Descontinuados** | 294 | 855 | 1.327 | 1.728 | 2.074 |
| ***Total Mercado*** | ***14.688*** | ***17.891*** | ***20.678*** | ***23.145*** | ***25.369*** |

Para a estimativa do impacto financeiro decorrente da incorporação de ustequinumabe no SUS, considerou-se o custo anual do tratamento por paciente, em linha com a avaliação econômica de custo-minimiação, a qual contemplou somente o custo direto de aquisição dos biológicos. Levando-se em consideração a proposta da demandante de fornecimento da fase de indução do tratamento, ou seja, semanas 0 e 4, foi considerado o custo anual do tratamento por paciente tanto para o 1º ano de tratamento como para os anos seguintes, conforme Tabela 19.

Ao aplicar o custo anual do tratamento por paciente (Tabela 19) à estimativa do número total de pacientes a ser tratados com cada um dos biológicos, ano a ano, em um horizonte de tempo de 5 anos, nos cenários atual (sem ustequinumabe) (Tabela 43) e após a incorporação de ustequinumabe (Tabela 45), obtém-se as estimativas de impacto orçamentário descritas na Tabela 46.

**TABELA 46. ESTIMATIVAS DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM CADA UM DOS CENÁRIOS ANALISADOS, ANO A ANO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS (R$).**

| | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Cenário atual (sem ustequinumabe)** | 243.682.075 | 286.982.696 | 324.666.513 | 358.046.931 | 388.178.362 |
| **Após a incorporação de ustequinumabe** | 240.910.837 | 284.808.054 | 323.144.941 | 357.244.925 | 388.178.292 |

A incorporação de ustequinumabe em 20% do total de pacientes naïve a ser tratados com biológicos e em 25% dos pacientes que trocam do 1º para o 2º biológico poderia trazer uma economia acumulada de aproximadamente R$ 7,3 milhões ao orçamento do SUS destinado ao tratamento da AP em um horizonte de tempo de 5 anos, conforme Tabela 47.

**TABELA 47. ECONOMIA PROPORCIONADA PELA INCORPORAÇÃO DE USTEQUINUMABE PARA AP NO SUS, ANO A ANO, E ACUMULADO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS (R$).**

| | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Economia/Ano*** | *-2.771.238* | *-2.174.642* | *-1.521.572* | *-802.006* | *-69* |
| ***Acumulado*** | *-2.771.238* | *-4.945.881* | *-6.467.453* | *-7.269.459* | *-7.269.528* |

***Análise de sensibilidade***

Visando manter a consistência de ambas as análises de impacto orçamentário apresentadas, e a fim de avaliar as incertezas na estimativa dos parâmetros considerados, os seguintes componentes da análise foram alterados na análise de sensibilidade determinística univariada:

- Percentual de difusão de golimumabe na população de pacientes naïve a ser tratados com biológicos em um horizonte de tempo de 5 anos
- Percentual de difusão de ustequinumabe na população de pacientes naïve a ser tratados com biológicos em um horizonte de tempo de 5 anos
- Percentual de pacientes que passam a receber ustequinumabe como 2ª linha de tratamento após descontinuação da 1ª linha de tratamento com adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe (e, consequentemente, a estimativa percentual de troca também para os demais biológicos em 2ª linha de tratamento)
- Percentual anual de descontinuação dos pacientes, seja por falta de eficácia ou eventos adversos, seja por falta de adesão ao tratamento
- Desconto anual de aquisição dos biológicos pelo Ministério da Saúde
- Número de semanas em 1 ano-calendário

Na Tabela 48 encontram-se descritos os parâmetros considerados nos cenários base, máximo e mínimo para cada uma das variáveis descritas acima.

**TABELA 48. PARÂMETROS CONSIDERADOS NOS CENÁRIOS BASE, MÁXIMO E MÍNIMO PARA CADA UMA DAS VARIÁVEIS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.**

| | Base | Máximo | Mínimo |
|---|---|---|---|
| **Percentual de difusão de golimumabe em um horizonte de tempo de 5 anos** | 40% | 30% | 50% |
| **Percentual de difusão de ustequinumabe em um horizonte de tempo de 5 anos** | 20% | 30% | 10% |
| **Percentual de adoção de ustequinumabe em 2a linha de tratamento** | 25% | 35% | 15% |
| **Percentual anual de descontinuação dos pacientes** | 25% | 40% | 10% |
| **Desconto anual de aquisição dos biológicos pelo Ministério da Saúde** | 0% | - | 5% |
| **Número de semanas em 1 ano-calendário** | 48 | 52 | - |

Em comparação ao cenário-base[iii], a alteração dos componentes da análise, conforme descrito anteriormente, gerou os resultados observados na Figura 8.

[iii] Cenário-Base: economia de R$ 7.269.528,35 ao orçamento do SUS no decorrer de 5 anos (levando-se em conta: percentual de difusão de golimumabe de 40% em um horizonte de tempo de 5 anos, percentual de difusão de ustequinumabe de 20% em um horizonte de tempo de 5 anos, percentual de adoção de ustequinumabe em 2ª linha de tratamento de 25%, percentual anual de descontinuação dos pacientes de 25%, mesmo preço de aquisição dos biológicos no decorrer dos 5 anos e 1 ano-calendário correspondente a 48 semanas).

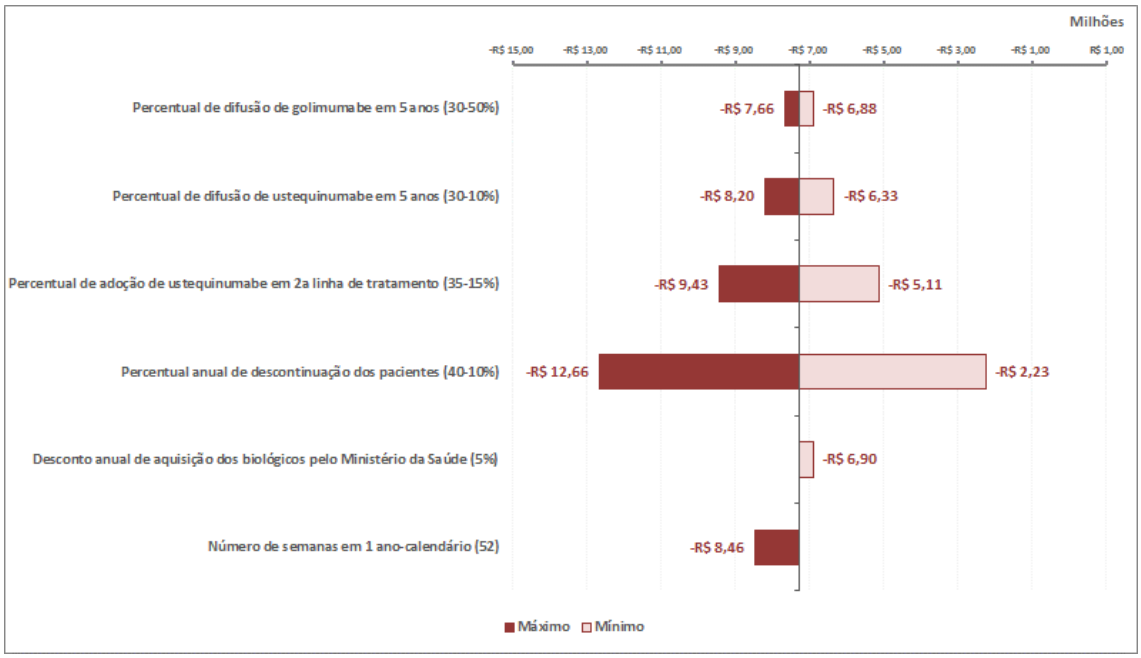



**FIGURA 8. GRÁFICO DE TORNADO REFERENTE À ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA UNIVARIADA.**

Os resultados da análise de sensibilidade demonstram a robustez do modelo desenvolvido. Em todos os cenários avaliados, ustequinumabe traria economia de recursos ao orçamento do SUS destinado ao tratamento da AP em um horizonte de tempo de 5 anos. O maior impacto, ou seja, a maior economia de recursos (R$ 12.661.055,45), em que o percentual anual de descontinuação dos pacientes fosse de 40%, enquanto o menor impacto (R$ 2.225.867,09) ocorreria no cenário em que esse mesmo percentual fosse de 10%.

### 4.4.1. *Limitações da análise de impacto orçamentário*

Ausência de um cenário alternativo de análise que considere o não fornecimento da fase de indução pelo demandante, uma vez que o prazo de cinco anos de fornecimento é correspondente ao horizonte temporal da análise de impacto orçamentário. Assim, o horizonte temporal deveria ser extendido em pelo menos um ano ou a realização de um cenário alternativo sem o fornecimento da fase de indução seria apropriado. O impacto orçamentário após o quinto ano pode ser substancial para o SUS.

Para a previsão do impacto financeiro decorrente da incorporação de ustequinumabe no SUS, a população de pacientes naïve (sem uso prévio de biológico) a ser tratada com biológicos nos próximos 5 anos foi estimada com base no crescimento médio observado nos últimos 4 anos, de acordo com o número de APACs novas dispensadas no período para os CID-10 de AP

(M07.0 e M07.3), o que pode ter superestimado o número real de pacientes naïve que passarão a receber tratamento com biológico nos próximos 5 anos.

### 4.4.2. *Reanálise dos Dados de Impacto Orçamentário*

Com o objetivo de avaliar o impacto no orçamento sem considerar o fornecimento da fase de indução pelo demandante, foi realizada uma reanálise dos dados de AIO para ambos os cenários apresentados.

***Cenário um – pacientes sem tratamento prévio com biológicos***

Primeiramente, foi considerado o cenário inicial apresentado pelo demandante, onde foram incluídos apenas os pacientes sem tratamento prévio com biológicos (naïve).

**TABELA 49. ESTIMATIVAS DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM CADA UM DOS CENÁRIOS ANALISADOS, ANO A ANO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS (R$), SEM O FORNECIMENTO DA FASE DE INDUÇÃO, CENÁRIO 1.**

| | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Cenário atual (sem ustequinumabe)** | 97.910.042 | 131.183.160 | 158.115.772 | 180.357.522 | 199.147.585 |
| **Após a incorporação de ustequinumabe** | 98.724.454 | 133.146.335 | 161.556.402 | 185.607.059 | 206.547.060 |

Nesse cenário, sem o fornecimento da fase de indução pela demandante, a incorporação de ustequinumabe em 20% do total de pacientes naïve a ser tratados com biológicos poderia trazer um impacto acumulado de aproximadamente R$ 18,9 milhões ao orçamento do SUS destinado ao tratamento da AP em um horizonte de tempo de 5 anos, conforme Tabela 50.

**TABELA 50. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DE USTEQUINUMABE PARA AP NO SUS, ANO A ANO, E ACUMULADO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS (R$).**

| | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Impacto/Ano*** | 814.412 | 1.963.175 | 3.440.630 | 5.249.537 | 7.399.475 |
| ***Acumulado*** | 814.412 | 2.777.587 | 6.218.217 | 11.467.754 | 18.867.229 |

***Cenário dois – pacientes sem tratamento prévio com biológico (naïve) e pacientes atualmente em tratamento com o 1º biológico***

Nesse cenário, foi considerado o segundo cenário apresentado pelo demandante, onde foram incluídos os pacientes sem tratamento prévio com biológico (naïve) e pacientes atualmente em tratamento com o 1º biológico.

**TABELA 51. ESTIMATIVAS DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM CADA UM DOS CENÁRIOS ANALISADOS, ANO A ANO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS (R$), SEM O FORNECIMENTO DA FASE DE INDUÇÃO, CENÁRIO 2.**

| | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Cenário atual (sem ustequinumabe)** | 243.682.075 | 286.982.696 | 324.666.513 | 358.046.931 | 388.178.362 |
| **Após a incorporação de ustequinumabe** | 248.081.780 | 293.733.199 | 333.832.570 | 369.732.352 | 402.526.423 |

Nesse cenário, sem o fornecimento da fase de indução pela demandante, a incorporação de ustequinumabe em 20% do total de pacientes naïve a ser tratados com biológicos poderia trazer um impacto acumulado de aproximadamente R$ 46,4 milhões ao orçamento do SUS destinado ao tratamento da AP em um horizonte de tempo de 5 anos, conforme Tabela 52.

**TABELA 52. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DE USTEQUINUMABE PARA AP NO SUS, ANO A ANO, E ACUMULADO, EM UM HORIZONTE DE TEMPO DE 5 ANOS (R$).**

| | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Impacto/Ano*** | 4.399.704 | 6.750.503 | 9.166.057 | 11.685.421 | 14.348.061 |
| ***Acumulado*** | 4.399.704 | 11.150.207 | 20.316.264 | 32.001.685 | 46.349.746 |

# 5. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Avaliações de Tecnologias de Saúde foram pesquisadas em sites das agências internacionais *Scottish Medicines Consortium* (SMC/Escócia), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH/Canadá), *National Institute for Clinical Excellence and Health* (NICE/Reino Unido) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC/Austrália).

***Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)***

O Comitê Canadense de especialistas em medicamentos recomenda que o ustequinumabe não seja listado no preço apresentado para o tratamento da artrite psoríaca. Ao preço apresentado, o ustequinumabe não demonstrou ser custo-efetivo em relação ao tratamento convencional tanto para pacientes virgens de tratamento anti-TNF como em

tratamento prévio com anti-TNF. Além disso, a comparação indireta do tratamento do fabricante sugeriu que outros MMCD biológicos podem ser mais eficazes para o tratamento da artrite psoriática e alguns possuem um menor preço (CADTH, 2013).

***The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)***

Ustequinumabe é recomendado como uma opção, em monoterapia ou em combinação com metotrexato, para o tratamento da artrite psoriática ativa em adultos, somente quando o tratamento com os anti-TNF for contraindicado ou se a pessoa utilizou um ou mais anti-TNF. Além disso, ustequinumabe é recomendado apenas se o fabricante fornecer a dose de 90 mg para pessoas que pesam mais de 100 kg no mesmo custo que a dose de 45 mg, conforme acordado no esquema de acesso ao paciente. O medicamento é clinicamente efetivo em comparação com o manejo convencional, tanto nas populações virgens ao tratamento com anti-TNF quanto previamente tratadas com anti-TNF. No entanto, com base em evidências de comparação do tratamento misto do fabricante, concluiu-se que ustequinumabe parece ser menos efetivo do que os anti-TNF para as taxas de resposta PASI 75, PASI 90 e PsARC, particularmente para o resultado das articulações. O Comitê concluiu que o ustequinumabe não é uma opção custo-efetiva em pessoas que não foram anteriormente tratadas com anti-TNF (NICE, 2017).

***Scottish Medicines Consortium***

Ustequinumabe é recomendado para uso restrito no Sistema Nacional de Saúde da Escócia, em monoterapia ou em combinação com metotrexato, para o tratamento de artrite psoriática ativa em pacientes adultos quando a resposta ao tratamento com MMCD prévio for inadequada. O uso do ustequinumabe deve ser em pacientes com artrite psoriática ativa que falharam ou são inadequados para o tratamento com um anti-TNF. Significativamente, mais pacientes com artrite psoriática ativa que foram tratados com ustequinumabe obtiveram pelo menos 20% de resposta nos critérios do American College of Rheumatology (ACR 20) às 24 semanas em comparação com aqueles tratados com placebo (SMC, 2014).

***Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)***

Ustequinumabe é recomendado para o tratamento da artrite psoriática ativa após resposta inadequada ao tratamento com MMCDs sintéticos, baseado em um custo-minimização com certolizumabe. O PBAC considerou que a recomendação conforme solicitada

pelo demandante é apropriada, apesar de aceitar que o ustequinumabe não seja inferior ao certolizumabe e seja inferior ao adalimumabe. Isso permitirá que os médicos escolham entre os MMCD biológicos para o tratamento individual dos pacientes. Os perfis de segurança do ustequinumabe versus adalimumabe e adalimumabe versus certolizumabe são semelhantes. O PBAC recomendou que ustequinumabe e certolizumabe para o tratamento da artrite psoriática devem ser tratados como intercambiáveis (PBAC, 2015). Em análise anterior, em 2014, o ustequinumabe havia sido rejeitado pelo PBAC devido aos seguintes motivos: inferioridade do ustequinumabe em comparação ao adalimumabe para os desfechos articulares da AP (ACR20 e ACR50) e também apresenta inferioridade aos demais comparadores anti-TNF antigos (ex. etanercepte) para o desfecho de ACR50. O PBAC também considerou que o ACR50 seria a medida de desfecho clínico mais indicada para a avaliação da efetividade dos medicamentos biológicos por ser mais rigoroso do que o ACR20 e refletir em maior grau os critérios para a elegibilidade atual do PBS para o tratamento contínuo com um BDMARD na Australia. Por fim, o considerou que o preço apresentado pelo demandante estava superestimado em relação aos benefícios realmente apresentados (PBAC, 2014).

## 6. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Alguns medicamentos estão em fase de desenvolvimento clínico para o tratamento da artrite psoríaca (Quadro 1). Essas novas tecnologias ainda não tiveram seu registro aprovado pela Anvisa para essa indicação.

As alternativas terapêuticas para artrite psoriásica que estão no horizonte tecnológico são:

**Quadro 1 – Medicamentos potenciais para artrite psoríaca**

| Nome do Princípio ativo | Mecanismo de ação | Via de administração | Estudos clínicos/ indicação | Aprovado para artrite psoríaca |
|---|---|---|---|---|
| Abatacepte | Modulador de coestimulação seletivo de células T | Intravenosa ou subcutânea | • Fase 3 em andamento | - FDA (2017). |
| Apremilaste | Inibidor da fosfodiesterase 4 | Oral | • Fase 3 concluído | - FDA (2014),<br>- EMA (2015),<br>- Austrália (2015),<br>- Canadá (2015). |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Brodalumabe | Antagonista do receptor da interleucina 17ª | Subcutânea | • Fase 3 concluído | - |
| Guselkumabe | Inibidor da interleucina 23ª | Subcutânea | • Fase 3 – ainda não aberto para recrutamento | - |
| Ixequizumabe | Antagonista da interleucina 17ª | Subcutâneo | • Fase 3 em andamento<br>• Fase 4 - ainda não aberto para recrutamento | - Japão (2016). |
| Tofacitinibe, citrato | Inibidor da enzima Janus quinase (JAK) | Oral | • Fase 3 concluído | - |
| Upadacitinibe | Inibidor seletivo da JAK1 | Oral | • Fase 3 em andamento | - |

**Fontes**: Cortellis™ da Thomson Reuters; www.clinicaltrials.gov; www.fda.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br; www.cadth.ca; www.tga.gov.au; www.clinicaltrialsregister.eu. **Atualizado em: 14/07/2017.**

**Legenda**: EMA - *European Medicines Agency*; FDA - *U.S. Food and Drug Administration*; Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança de ustequinumabe é baseada em dois ensaios clínicos randomizados controlados por placebo que apresentam baixo risco de viés para os desfechos analisados em 24 semanas. Comparado a placebo, ustequinumabe apresenta eficácia para os desfechos articulares e de pele em pacientes com artrite psoríaca, com dados de segurança a curto prazo em um ano. Entretanto, inexistem estudos de comparação direta com os medicamentos anti-TNF já disponibilizados pelo SUS. Nesse contexto, verifica-se a existência de evidência de baixa qualidade de inferioridade de eficácia do ustequinumabe em comparação contra os anti-TNF disponíveis no SUS. O custo do medicamento por paciente na análise de custo minimização demonstrou ser maior em dois anos e em cinco anos, mesmo com o fornecimento da fase de indução pelo demandante. O impacto orçamentário da incorporação do medicamento poderá ser substancial, principalmente após o período de fornecimento da fase de indução pelo demandante. Outras agências de ATS já recusaram o reembolso de ustequinumabe com base em evidências de menor eficácia e maior custo comparado com os medicamentos anti-TNF mais antigos, como

adalimumabe. Portanto, os dados do presente relatório sugerem que ustequinumabe é menos eficaz e mais caro em comparação com os medicamentos subcutâneos já disponíveis no SUS.

## 8. RECOMENDAÇÃO PREMILINAR

Os membros presentes na 58ª reunião ordinária do plenário da CONITEC, realizada nos dia 2 e 3 de agosto de 2017, decidiram preliminarmente recomendar a não incorporação do ustequinumabe para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoríaca ativa moderada a grave, devido sua inferioridade de eficácia em relação aos medicamentos anti-TNF já disponíveis pelo SUS e do seu maior custo de tratamento por paciente, demonstrado pela análise de custo-minimização em comparação aos medicamentos anti-TNF de administração subcutânea.

A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável.

## 9. REFERÊNCIAS


Barnas JL, Ritchlin CT. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Nov;41(4):643-63. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.006.

Boehncke WH, Qureshi A, Merola JF, Thaçi D, Krueger GG, Walsh J, Kim N,Gottlieb AB. Diagnosing and treating psoriatic arthritis: an update. Br J Dermatol. 2014 Apr;170(4):772-86. doi: 10.1111/bjd.12748.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Portaria SAS/MS nº 1.204, de 4 de novembro de 2014. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Artrite Psoríaca. Disponível em: <portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/15/Artrite-Psor--aca.pdf>. Acesso em: 19 jun 2017.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Portaria Conjunta nº 6/2017 - Publicada em 19/07/2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Psoríaca. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatório_PCDT_Artrite_Psoríaca_Secretário_nº277.pdf> Acesso em: 26 jul 2017.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência eTecnologia. Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos

Estratégicos, Depar-tamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.72 p. : il.ISBN 978-85-334-2186-8.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia.Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Ministério da Saúde, 2012.76 p. : il. – (Série A: Normas e manuais técnicos) ISBN 978-85-334-1945-2.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.132 p. : il. ISBN 978-85-334-2182-0

CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Ustekinumab for Psoriatic Arthritis. October 30, 2013. Disponível em: < https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0359_Stelara_Oct-22-14.pdf>. Acesso em: 28 jun 2017.

Carneiro S, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Ranza R, Gonçalves CR, Keiserman M, Meirelles Ede S, Pinheiro Mde M, Ximenes AC, Bernardo W, Sampaio-Barros PD; Comissão de Espondiloartrites da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Recommendations for the management and treatment of psoriatic arthritis. Rev Bras Reumatol. 2013. doi: 10.1590/S0482-50042013000300002. May-Jun;53(3):227-41.

Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 - Guias de avaliação e tratamento Sociedade Brasileira de Dermatologia. 2 ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2012. 172 p. ISBN 978-85-89240-04-8. Disponível em: <http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/24326/4057388_345331.pdf> Acesso em: 19 jun 2017.

Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen Y-K, Li S, Guzzo C, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Lancet. 2009;373(9664):633–40.

Her M, Kavanaugh A. Alterations in immune function with biologic therapies forautoimmune disease. J Allergy Clin Immunol. 2016 Jan;137(1):19-27. doi:10.1016/j.jaci.2015.10.023.

Kavanaugh A, Menter A, Mendelsohn A, Shen Y-K, Lee S, Gottlieb AB. Effect of ustekinumab on physical function and health-related quality of life in patients with psoriatic arthritis: A randomized, placebo-controlled, phase II trial. Curr Med Res Opin. 2010;26(10):2385–92.

Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, Puig L, Gottlieb AB, Li S, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-c. Ann Rheum Dis. 2014;73(6):1000–6.

Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, Ritchlin C, Li S, Wang Y, et al. Maintenance of clinical efficacy and radiographic benefit through 2 years of ustekinumab therapy in patients with active psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled phase III trial. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015;67(12):1739–49

Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, Ritchlin C, You Y, Li S, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: post-hoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (PSUMMIT-1/PSUMMIT-2). Ann Rheum Dis. 2016;1–5.

Kingsley GH, Scott DL. Assessing the effectiveness of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis – a systematic review. Psoriasis: Targets and Therapy. Vol 5. 2015. doi: 10.2147/PTT.S52893

McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig LL, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. Lancet. 2013;382(9894):780–9.62.

Napolitano M, Costa L, Caso F, Megna M, Scarpa R, Balato N, Ayala F, Balato A.Minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis treated with ustekinumab: results from a 24-week real-world study. Clin Rheumatol. 2017Jul;36(7):1589-1593. doi: 10.1007/s10067-017-3700-z.

NICE National Institute for Health and Care Excellence. Ustekinumab for treating active psoriatic arthritis. Technology appraisal guidance [TA340]. Last updated March 2017. Disponível em: < https://www.nice.org.uk/guidance/ta340/resources/ustekinumab-for-treating-active-psoriatic-arthritis-pdf-82602601123525 > Acesso em: 29 jun 2017.

Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2015 Nov;41(4):545-68. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.001.

Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, Padula A, Lubrano E, Mantovani LG. Pharmacoeconomic issues in psoriatic arthritis. J Rheumatol Suppl. 2012. Jul;89:103-5. doi: 10.3899/jrheum.120258.

PBAC Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Ustekinumab for active psoriatic arthritis. Public Summary Document. November 2015 PBAC Meeting. Disponível em: < http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/ustekinumab-psd-november-2015.pdf> Acesso em: 01 jul 2017.

PBAC Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Ustekinumab for active psoriatic arthritis. Public Summary Document. November 2014 PBAC Meeting. Disponível em: < http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/ustekinumab-psd-11-2014.pdf> Acesso em: 01 jul 2017.

Rahman P, Puig L, Gottlieb AB, Kavanaugh A, McInnes IB, Ritchlin C, et al. Ustekinumab Treatment and Improvement of Physical Function and Health-Related Quality of Life in Patients With Psoriatic Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016.

Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, van der Heijde D, Dougados M, Emery P, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the

2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2016;75:490–8.

Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, m. Ann Rheum Dis. 2014;73(6):990–9.63.

Sampaio-Barros PD. Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil. Am J Med Sci. 2011 Apr;341(4):287-8. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31820f8caf.

SMC Scottish Medicines Consortium. Ustekinumab for active psoriatic arthritis. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ustekinumab_Stelara_FINAL_February_Amended_14.02.14_04.03.14_for_website.pdf> Acesso em: 29 jun 2017.

Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2016;45(4):428–38.

Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM. Indirect comparisons of the efficacy of subsequent biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a meta-analysis. Clin Rheumatol. 2016;1–9. (2016b)

**TABELA 53. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO GRADE DO ESTUDO DE KINGSLEY ET AL (2015)**

| Kingsley 2015 | Intervenções | Tempo (semanas) | Nº estudos | Nº Pacientes | Risco de Viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de Publicação | Qualidade | RR |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ACR20 | Ustequinumabex Placebo | 12/24 | 3 | NR | não | não | Não | não | sim | Moderada | 2,06 (1,64-2,59) |

**TABELA 54. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO GRADE DO ESTUDO DE RAMIRO ET AL (2016)**

| Ramiro 2016 | Intervenções | Tempo (semanas) | Nº estudos | Nº Pacientes | Risco de Viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de Publicação | Qualidade | RR |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ACR20 | Ustequinumabe 90mg/Placebo | 24 | 2 | 619 | não | Não | Não | não | sim | Moderada | 2,17 (1,71-2,76) |
| | Ustequinumabe 45mg/Placebo | 24 | 2 | 618 | não | Não | Não | não | sim | Moderada | 1,95 (1,52-2,50) |
| ACR50 | Ustequinumabe 90mg/Placebo | 24 | 2 | 619 | não | Não | Não | não | sim | Moderada | 3,25 (2,14-4,95) |
| | Ustequinumabe 45mg/Placebo | 24 | 2 | 618 | não | Não | Não | não | sim | Moderada | 2,78 (1,81-4,27) |
| PASI 75 | Ustequinumabe 90mg/Placebo | 24 | 2 | 456 | não | Não | não | não | sim | Moderada | 6,94 (3,79-12,72) |
| | Ustequinumabe 45mg/Placebo | 24 | 2 | 451 | não | Não | não | não | sim | Moderada | 6,39 (3,46-11,78) |

**TABELA 55. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO GRADE DO ESTUDO DE UNGPRASER ET AL (2016)**

| Ungprasert 2016 (1) | Intervenções por comparações indiretas | Tempo (semanas) | Nº estudos | Nº Pacientes | Risco de Viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de Publicação | Qualidade | RR (IC95%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ACR20 | Anti-TNF antigo/Ustequinumabe45mg | NR | NR | NR | não | Não | sim | não | sim | Baixa | 2,38(1,68–3,35) |
| | Anti-TNF antigo/Ustequinumabe90mg | NR | NR | NR | não | não | sim | não | sim | Baixa | 2,08(1,48–2,93) |
| | Certolizumabe/Ustequinumabe45mg | NR | NR | NR | não | não | sim | sim | sim | Muito Baixa | 1,08(0,71–1,64) |
| | Certolizumabe/Ustequinumabe90mg | NR | NR | NR | não | não | sim | sim | sim | Muito Baixa | 0,95(0,63–1,44) |
| | Apremilaste20mg/Ustequinumabe45mg | NR | NR | NR | não | não | sim | sim | sim | Muito Baixa | 0,71(0,43–1,16) |
| | Apremilaste20mg/Ustequinumabe90mg | NR | NR | NR | não | não | sim | sim | sim | Muito Baixa | 0,62(0,38–1,02) |
| | Apremilaste30mg/Ustequinumabe45mg | NR | NR | NR | não | não | sim | sim | sim | Muito Baixa | 0,98(0,62–1,56) |
| | Apremilaste30mg/Ustequinumabe90mg | NR | NR | NR | não | não | sim | sim | sim | Muito Baixa | 0,86(0,54–1,37) |
| | Ustequinumabe 45mg/Secuquinumabe75mg | NR | NR | NR | não | não | sim | sim | sim | Muito Baixa | 0,80(0,40–1,61) |
| | Ustequinumabe 45mg/Secuquinumabe150mg | NR | NR | NR | não | não | sim | não | sim | Baixa | 0,47(0,24–0,91) |
| | Ustequinumabe 45mg/Secuquinumabe300mg | NR | NR | NR | não | não | sim | não | sim | Baixa | 0,50(0,26–0,98) |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ustequinumabe 90mg/Secuquinumabe75mg | NR | NR | NR | não | não | sim | sim | sim | Muito Baixa | 0,91(0,45–1,83) |
| Ustequinumabe 90mg/Secuquinumabe150mg | NR | NR | NR | não | não | sim | sim | sim | Muito Baixa | 0,53(0,28–1,02) |
| Ustequinumabe 90mg/Secuquinumabe300mg | NR | NR | NR | não | não | sim | sim | sim | Muito Baixa | 0,58(0,30–1,11) |

**TABELA 56. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO GRADE DO ESTUDO DE UNGPRASER ET AL (2016B)**

| Ungprasert 2016b | Intervenções por comparações indiretas | Tempo (semanas) | Nº estudos | Nº Pacientes | Risco de Viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de Publicação | Qualidade | OR (IC95%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ACR20 | Apremilaste 20 mg/Ustequinumabe 45 mg | NR | 2 | 96 | não | sim | sim | sim | sim | Muito Baixa | 2,45 (0,40–15,10) |
| | Apremilaste 20 mg/Ustequinumabe 90 mg | NR | 2 | 78 | não | sim | sim | sim | sim | Muito Baixa | 2,70 (0,44–16,68) |
| | Apremilaste 30 mg/Ustequinumabe 45 mg | NR | 2 | 99 | não | sim | sim | sim | sim | Muito Baixa | 2,19 (0,36–13,40) |
| | Apremilaste 30 mg/Ustequinumabe 90 mg | NR | 2 | 97 | não | sim | sim | sim | sim | Muito Baixa | 2,40 (0,39–16,68) |
| | Ustequinumabe 45 mg/Secuquinumabe 75 mg | NR | NR | NR | não | sim | sim | sim | sim | Muito Baixa | 1,69 (0,43–6,56) |
| | Ustequinumabe 45 mg/Secuquinumabe 150 mg | NR | NR | NR | não | sim | sim | sim | sim | Muito Baixa | 1,17 (0,38–3,60) |
| | Ustequinumabe 45 mg/Secuquinumabe 300 mg | NR | NR | NR | não | sim | sim | sim | sim | Muito Baixa | 0,68 (0,16–2,95) |
| | Ustequinumabe 45 mg/abatacepte 3 mg/kg | NR | 2 | 76 | não | sim | sim | sim | sim | Muito Baixa | 1,50 (0,19–12,67) |
| | Ustequinumabe 45 mg/abatacepte 10 mg/kg | NR | 2 | 73 | não | sim | sim | sim | sim | Muito Baixa | 1,53 (0,19–12,68) |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ustequinumabe 45 mg/abatacepte 30/10 mg/kg | NR | 2 | 82 | não | sim | sim | sim | sim | Muito Baixa | 1,19 (0,17–8,50) |
| Ustequinumabe 90 mg/Secuquinumabe 75 mg | NR | 2 | NR | não | sim | sim | sim | sim | Muito Baixa | 1,53 (0,39–5,99) |
| Ustequinumabe 90 mg/Secuquinumabe 150 mg | NR | 2 | NR | não | sim | sim | sim | sim | Muito Baixa | 1,07 (0,34–3,29) |
| Ustequinumabe 90 mg/Secuquinumabe 300 mg | NR | 2 | NR | não | sim | sim | sim | sim | Muito Baixa | 0,62 (0,14–2,69) |
| Ustequinumabe 90 mg/abatacepte 3 mg/kg | NR | 2 | 74 | não | sim | sim | sim | sim | Muito Baixa | 1,36 (0,18–10,59) |
| Ustequinumabe 90 mg/abatacepte 10 mg/kg | NR | 2 | 71 | não | sim | sim | sim | sim | Muito Baixa | 1,39 (0,17–11,59) |
| Ustequinumabe 90 mg/abatacepte 30/10 mg/kg | NR | 2 | NR | não | sim | sim | sim | sim | Muito Baixa | 1,08 (0,15–7,69) |