

Análise de custo por resposta dos medicamentos biológicos no tratamento da psoríase moderada a grave sob as perspectivas dos sistemas de saúde público e privado, no Brasil

Cost per responder analysis of biologic drugs for the treatment of moderate to severe psoriasis under Brazilian public and private healthcare systems perspectives

Luciana Scaccabarozzi¹, Cintia Del Rey², Hellen Kim³, Laura Murta Amaral⁴, Roberta Arinelli Fernandes⁵, Elio Asano⁶, Isabel Genov⁷

DOI: 10.21115/JBES.v8.n2.p155-163

Palavras-chave:

psoríase, tratamento com biológicos, ustequinumabe, custo por resposta, PASI 75

Keywords:

psoriasis, biologic treatment, ustekinumab, cost per response, PASI 75

RESUMO

Objetivo: Estimar o custo por resposta dos medicamentos biológicos no tratamento da psoríase moderada a grave sob as perspectivas do Sistema de Saúde Suplementar (SSS) e Sistema Único de Saúde (SUS), representado pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, no Brasil. **Métodos:** Quatro medicamentos biológicos foram considerados na análise: adalimumabe, etanercepte, infliximabe e ustequinumabe. Os dados de eficácia foram obtidos de uma metanálise publicada, que avaliou a resposta PASI 75 dos medicamentos na semana 24 de tratamento. O custo do tratamento foi obtido considerando o preço de aquisição dos medicamentos, conforme perspectiva analisada, e a posologia preconizada na bula de cada um deles. Análise de sensibilidade foi conduzida a fim de avaliar o impacto das incertezas nos resultados encontrados. **Resultados:** A análise mostrou que, sob a perspectiva do SSS, ustequinumabe apresentou o menor custo por resposta PASI 75 (R\$ 66.371) por ano de tratamento, seguido por infliximabe (R\$ 139.605), adalimumabe (R\$ 152.501) e etanercepte (R\$ 179.812). Resultado semelhante foi observado na perspectiva do SUS, no qual ustequinumabe apresentou custo por resposta PASI 75 de R\$ 47.229, seguido por infliximabe (R\$ 75.145), adalimumabe (R\$ 90.292) e etanercepte (R\$ 130.523). Ajuste de dose para ustequinumabe mostrou ser o parâmetro mais sensível na análise de sensibilidade. **Conclusão:** Avaliações econômicas são ferramentas importantes para auxiliar gestores de saúde no processo de tomada decisão. A presente análise mostrou que, dentre as alternativas comparadas, ustequinumabe é o medicamento biológico que apresenta o menor custo por resposta PASI 75 (mais custo-efetivo), independentemente da perspectiva analisada (público ou privado).

ABSTRACT

Objective: To estimate the cost per responder of biologic drugs in moderate to severe psoriasis treatment from the private and public (State Health Secretariat of São Paulo) perspectives in Brazil. **Methods:** Four biologic drugs were considered in the analysis: adalimumab, etanercept, infliximab

Recebido em: 20/07/2016. Aprovado para publicação em: 10/08/2016.

1. Gerente de Farmacoeconomia e Acesso, Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., São Paulo, Brasil.

2. Medical Science Liaison, Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., São Paulo, Brasil.

3. Analista de Projetos, Sense Company, São Paulo, Brasil

4. Gerente de Projetos, Sense Company, Rio de Janeiro, Brasil.

5. Diretora Médica, Sense Company, Rio de Janeiro, Brasil.

6. Head de Farmacoeconomia e Acesso, Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., São Paulo, Brasil.

7. Gerente Médica, Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., São Paulo, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Sense Company.

Autor Correspondente: Luciana Scaccabarozzi, Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 2041 - Complexo JK, Bloco B, 7º andar - Vila Olímpia - São Paulo - SP - CEP 04543-011, Tel.: +55 11 2788-4744, Fax: +55 11 2788-4744, e-mail: lscaccab@its.jnj.com.

Disclaimer: Luciana Scaccabarozzi, Cintia Del Rey, Elio Asano e Isabel Genov são funcionários da Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos: Este estudo foi financiado pela Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

and ustekinumab. Efficacy data was obtained from a published metanalysis, which evaluated PASI 75 response after treatment with biologic drugs after 24 weeks of treatment. The cost of treatment was obtained considering drug acquisition cost, according to the analyzed perspective, and dosage according to each drug information label. Sensitivity analysis was performed to evaluate the impact of uncertainty in the results. **Results:** The analysis demonstrated that, from the private perspective, ustekinumab presented lower cost per PASI 75 response (R\$ 66,371), in one year of treatment, followed by infliximab (R\$ 139,605), adalimumab (R\$ 152,501), and etanercept (R\$ 179,812). Similar results were found from public perspective, with ustekinumab presenting a cost per PASI 75 response of R\$ 47,229 per year of treatment, followed by infliximab (R\$ 75,145), adalimumab (R\$ 90,292) and etanercept (R\$ 130,523). Dose adjustment for ustekinumab was shown to be the most sensitive parameter in the sensitivity analysis. **Conclusion:** Economic evaluations are important tools to support payers during the decision making process. The current analysis demonstrated that, among compared options, ustekinumab is the biologic with the lowest cost per PASI 75 responder (more cost-effective), regardless the perspective considered (public or private).

Introdução

A psoríase é uma doença imunológica que acomete a pele e, em alguns casos, as articulações. A doença apresenta caráter crônico, recorrente e inflamatório, além de ser incapacitante e apresentar repercussões sistêmicas. O surgimento da psoríase está relacionado tanto à predisposição genética quanto a fatores ambientais, os quais podem levar também ao agravamento da doença (Menter *et al.*, 2009; Sociedad Latinoamericana de Psoriasis, 2009). A apresentação clínica característica da psoríase consiste em placas eritematoescamosas bem delimitadas, que podem variar em número e tamanho, de acordo com a gravidade da doença, podendo chegar a acometer quase toda a pele (Meier & Sheth, 2009; Ministério da Saúde (Brasil), 2013; Naldi & Mercuri, 2010; Parisi *et al.*, 2012).

Pacientes com psoríase apresentam significativo impacto na saúde física e mental, comparável à doença cardíaca, câncer ou diabetes, e na qualidade de vida (Schleicher, 2016; Rapp *et al.*, 1999). De modo geral, diversas comorbidades apresentam-se com maior frequência em pacientes com psoríase quando comparados à população geral, entre elas: doenças cardiovasculares, doenças inflamatórias (artrite psoriásica, doença de Crohn), diabetes, hipertensão, obesidade e depressão (Naldi & Mercuri, 2010).

A associação com diversas comorbidades faz com que a expectativa de vida seja significativamente reduzida nos pacientes com psoríase. No Reino Unido, uma análise de base de dados mostrou expectativa de vida de 73 anos para pacientes com psoríase *versus* 79 anos para pacientes sem psoríase (Abuabara *et al.*, 2010). Outro estudo mostrou que homens e mulheres com psoríase grave têm redução de 3,5 anos e 4,4 anos da expectativa de vida, respectivamente, quando comparados àqueles sem a doença (Gelfand *et al.*, 2007). A contribuição da psoríase com a morbi-mortalidade dos pacientes nos casos mais graves pode resultar ainda em elevados custos diretos e indiretos para o paciente, sistemas de saúde e a sociedade em geral (Boehncke & Schön, 2015; Gisondi *et al.*, 2010; Menter *et al.*, 2009; Naldi & Mercuri, 2010).

A estimativa de prevalência global da psoríase é de 2%, sendo maior em altas latitudes e em caucasianos em comparação com outros grupos étnicos (Chandran & Raychaudhuri, 2010; Kim *et al.*, 2010; Meier & Sheth, 2009; Naldi & Mercuri, 2010; Parisi *et al.*, 2012; Pathirana *et al.*, 2009). No Brasil, estima-se que 1,3% da população apresente psoríase (World Health Organization (WHO), 2016). A forma da doença em placas é a mais comum, compreendendo entre 75 e 90% dos casos (Ministério da Saúde (Brasil), 2013; Naldi & Gambini, 2007; Schleicher, 2016).

Quanto à gravidade, a psoríase é classificada em leve ou moderada a grave (Mrowietz *et al.*, 2011). O instrumento geralmente utilizado para avaliação da gravidade da psoríase é o Psoriasis Area and Severity Index (PASI), que combina a avaliação de sinais clínicos (eritema, infiltração e descamação) e o percentual da área de superfície corporal acometida, e permite estratificá-la em leve (PASI ≤ 10) e moderada a grave (PASI > 10). Este instrumento tem sido utilizado como desfecho principal dos estudos clínicos que avaliam a eficácia dos tratamentos para psoríase, e tem como o objetivo avaliar se houve resposta ao tratamento e quão significativa ela foi. Quando associado a um número (por exemplo, 50 ou 75) significa o percentual de redução da gravidade da psoríase em resposta ao tratamento (por exemplo, PASI 75 significa redução de 75% em relação ao escore PASI inicial do paciente) (Ministério da Saúde (Brasil), 2013; Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2012).

O tratamento da psoríase depende da forma clínica, gravidade e extensão da doença, e compreende medicamentos tópicos, fototerapia e medicamentos sistêmicos (tradicionais e imunobiológicos). O objetivo principal do tratamento é promover o desaparecimento das lesões e/ou aumento do período livre de lesões cutâneas, além das evidências mostrarem o impacto na redução de comorbidades (Ministério da Saúde (Brasil), 2013; Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2012; Hugh *et al.*, 2014; Hjuler *et al.*, 2016).

Pacientes com psoríase leve devem iniciar o tratamento com hidratação da pele associada ao uso de corticosteroi-

des tópicos. Já em pacientes com psoríase moderada a grave (correspondem a 20 a 30% do total), fototerapia é recomendada como primeira estratégia a ser adotada, sempre que houver disponibilidade. Se não houver melhora, o tratamento sistêmico é recomendado (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2012; Ministério da Saúde (Brasil), 2013).

De modo geral, metotrexato é o medicamento de primeira linha, seguido por acitretina como segunda linha. Em casos nos quais não é observada melhora, pode ser utilizada a ciclosporina. A escolha da melhor alternativa terapêutica deve, no entanto, levar em consideração as características individuais de cada paciente e a limitação de utilização dos medicamentos na prática clínica, onde, por exemplo, acitretina é contraindicada em mulheres em idade fértil devido ao seu conhecido risco teratogênico, e a utilização de ciclosporina por períodos prolongados deve ser evitada devido à sua toxicidade renal cumulativa (Ministério da Saúde (Brasil), 2013; Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2012).

Segundo o Consenso Brasileiro de Psoríase, (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2012) os medicamentos biológicos devem ser prescritos para pacientes com doença moderada a grave, que tenham apresentado falha terapêutica, contraindicação ou intolerância às terapias sistêmicas tradicionais. Amplas evidências disponíveis na literatura demonstram a eficácia e a segurança dos medicamentos biológicos em pacientes com psoríase moderada a grave, inclusive no longo prazo, com grande impacto na qualidade de vida, promovendo não somente uma melhora física como também o bem-estar psicossocial (Burmester *et al.*, 2013; Leonardi *et al.*, 2008; Papp *et al.*, 2013; Langley *et al.*, 2015; Reich *et al.*, 2005; Pariser *et al.*, 2012; Galván-Banqueri *et al.*, 2013; Reich *et al.*, 2012).

Os primeiros medicamentos biológicos aprovados para o tratamento da psoríase moderada a grave foram adalimumabe, etanercepte e infliximabe, que inibem a ação do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa na estimulação de citocinas pró-inflamatórias e cascata inflamatória (Jin *et al.*, 2010). Ustequinumabe, posteriormente aprovado, apresenta um mecanismo de ação diferenciado, ligando-se à subunidade p40 das interleucinas (IL)-12/23, impedindo sua ligação com os receptores de superfície celular IL-12R β 1, e resultando em uma atenuação da ativação de células do sistema imunológico (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009; Toussiot *et al.*, 2013). Dessa forma, o medicamento interrompe as vias das citocinas relacionadas a Th1 e Th17, que são importantes na fisiopatologia da psoríase e da artrite psoriásica (Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda, 2016b).

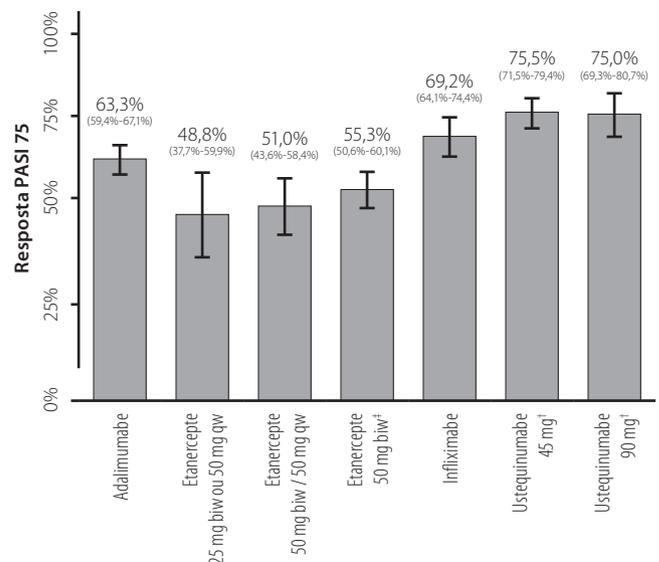
O objetivo do estudo foi estimar o custo por resposta dos medicamentos biológicos no tratamento da psoríase moderada a grave, sob as perspectivas do Sistema de Saúde Suplementar (SSS) e do Sistema Único de Saúde (SUS), representado pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, no Brasil.

Métodos

Não existem na literatura estudos clínicos que comparem todos os medicamentos biológicos aprovados para o tratamento da psoríase moderada a grave diretamente entre si (estudos head-to-head), sendo que a maioria deles compara os medicamentos biológicos ao placebo. Nesse caso, os estudos de comparação indireta são utilizados para análise da segurança e da eficácia dos tratamentos. Assim, os dados de eficácia dos medicamentos biológicos para o tratamento da psoríase moderada a grave foram obtidos de uma metanálise recentemente publicada (Puig *et al.*, 2014), que avaliou os resultados de resposta PASI 75 na semana 24 de tratamento para adalimumabe, etanercepte, infliximabe e ustequinumabe (Figura 1). Para etanercepte, a dose de 50 mg duas vezes por semana não está aprovada em bula e, portanto, não foi incluída na análise (Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda, 2016).

Somente o custo direto de aquisição dos medicamentos biológicos foi considerado na análise. O custo do tratamento foi obtido considerando o preço de aquisição dos medicamentos, conforme a perspectiva analisada, e a posologia preconizada na bula de cada um deles, para tratar um paciente. O horizonte de tempo de tratamento do estudo foi de um ano, ou seja, 52 semanas.

Os preços dos medicamentos foram obtidos da lista oficial de preços da Câmara de Regulação do Mercado de



biw: duas vezes por semana. qw: uma vez por semana. PASI: Psoriasis Area and Severity Index.

†Eficácia (PASI) com base na posologia recomendada na bula aprovada: ustequinumabe 45 mg para pacientes com peso corporal \leq 100 kg e ustequinumabe 90 mg para pacientes $>$ 100 kg

‡Posologia não aprovada e, portanto, não incluída na análise ou conclusão.

Figura 1. Dados de eficácia de cada um dos medicamentos biológicos no final da fase de indução do tratamento (24 semanas) (adaptado de Puig *et al.*, 2014).

Medicamentos (CMED) (Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 2016), assumindo o preço fábrica (PF) com 18% de ICMS na perspectiva do SSS. Já para a perspectiva do SUS, os preços foram obtidos do Banco de Preços em Saúde (BPS) (etanercepte e ustequinumabe) e do Diário Oficial de São Paulo (adalimumabe e infliximabe), conforme apresentado na Tabela 1 (Imprensa Nacional (São Paulo), 2015; Imprensa Nacional (São Paulo), 2016; Ministério da Saúde (Brasil), 2016).

As posologias foram baseadas nas bulas dos respectivos medicamentos (Abbvie, 2016; Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda, 2016a, 2016b; Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda, 2016), assumindo uma média de peso por paciente adulto de 70 kg. A posologia e o número de unidades necessárias por ano de tratamento para cada um dos medicamentos biológicos estão apresentados na Tabela 2.

Considerando que avaliações econômicas são realizadas em condições de incerteza, análise de sensibilidade foi

conduzida sobre os seguintes componentes da análise, a fim de avaliar o impacto dessas incertezas associado ao resultado final:

- intervalos de confiança de 95% (IC95%) relacionados à resposta PASI 75 de cada um dos medicamentos biológicos;
- peso médio do paciente; e
- ajuste de dose.

Resultados

Custo de tratamento

Os medicamentos biológicos considerados na análise apresentam preços e posologias distintos, que resultam em custos anuais de tratamento muito diferentes. Ustequinumabe apresenta um preço unitário mais elevado que os demais biológicos; no entanto, a análise mostra que, devido ao seu esquema posológico diferenciado, ustequinumabe apresenta o menor custo anual de tratamento em ambas as perspectivas analisadas.

Na perspectiva do SSS, a diferença no custo anual de tratamento pode ser superior a 100% (Tabela 3 e Figura 2), enquanto na perspectiva do SUS essa diferença pode chegar a 89% (Tabela 4 e Figura 3), a depender do ano de comparação (indução ou manutenção).

Custo por resposta

Ao combinar os dados clínicos correspondentes à resposta PASI 75 na semana 24 de tratamento aos dados de custos anuais de tratamento, estimou-se o custo por resposta PASI

Tabela 1. Preço unitário de aquisição de cada um dos medicamentos biológicos

| Medicamento | Preço unitário† | |
|---------------------|-----------------|--------------|
| | SSS | SUS |
| Adalimumabe 40 mg | R\$ 3.712,81 | R\$ 2.198,26 |
| Etanercepte 50 mg | R\$ 1.687,47 | R\$ 1.224,91 |
| Infliximabe 100 mg | R\$ 3.715,64 | R\$ 2.000,00 |
| Ustequinumabe 45 mg | R\$ 11.653,44 | R\$ 8.292,54 |

SSS: Sistema de Saúde Suplementar. SUS: Sistema Único de Saúde. †por apresentação para aplicação (seringa, ampola ou caneta).

Tabela 2. Posologia e número de unidades necessárias por ano de tratamento, conforme bula dos medicamentos

| Apresentação | Via de administração* | Posologia | Número de unidades por ano | |
|---------------------------------|-----------------------|---|----------------------------|-------------|
| | | | Indução† | Manutenção† |
| Adalimumabe 40 mg | SC | 80 mg na semana 0, e então 40 mg na semana 1 e a cada 2 semanas | 28 | 26 |
| Etanercepte 50 mg (sem indução) | SC | 50 mg por semana | 52 | 52 |
| Etanercepte 50 mg (com indução) | SC | 50 mg duas vezes por semana por até 12 semanas, seguido de 50 mg por semana | 64 | 52 |
| Infliximabe 100 mg | IV | 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6, e então a cada 8 semanas | 32 | 26 |
| Ustequinumabe 45 mg | SC | 45 mg nas semanas 0 e 4, e então a cada 12 semanas | 5 | 4,3 |

*SC: subcutâneo. IV: intravenoso.

†considerando um paciente adulto de 70 kg. Indução: 1º ano de tratamento (período de indução mais manutenção do tratamento até completar 52 semanas). Manutenção: a partir do 2º ano de tratamento (52 semanas de manutenção do tratamento).

Tabela 3. Custo anual de tratamento nos anos de indução e manutenção, na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar

| Medicamento | Indução | Manutenção |
|---------------------------|-------------|------------|
| Adalimumabe | R\$ 103.959 | R\$ 96.533 |
| Etanercepte (sem indução) | R\$ 87.748 | R\$ 87.748 |
| Etanercepte (com indução) | R\$ 107.998 | R\$ 87.748 |
| Infliximabe | R\$ 118.900 | R\$ 96.607 |
| Ustequinumabe | R\$ 58.267 | R\$ 50.110 |

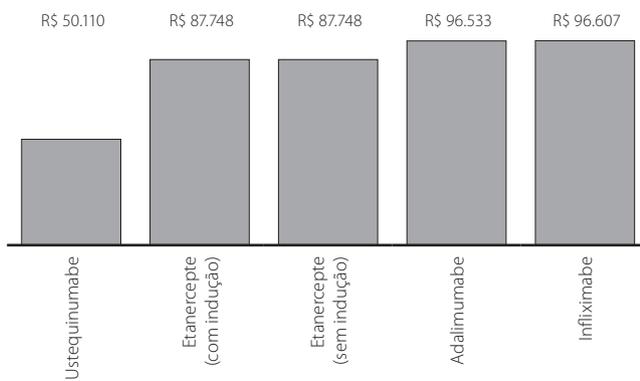


Figura 2. Custo anual de tratamento (ano de manutenção), na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar.

Tabela 4. Custo anual de tratamento nos anos de indução e manutenção, na perspectiva do Sistema Único de Saúde

| Medicamento | Indução | Manutenção |
|---------------------------|------------|------------|
| Adalimumabe | R\$ 61.551 | R\$ 57.155 |
| Etanercepte (sem indução) | R\$ 63.695 | R\$ 63.695 |
| Etanercepte (com indução) | R\$ 78.394 | R\$ 63.695 |
| Infliximabe | R\$ 64.000 | R\$ 52.000 |
| Ustequinumabe | R\$ 41.463 | R\$ 35.658 |

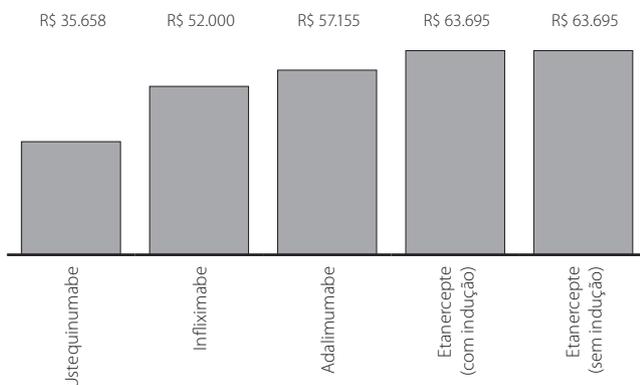


Figura 3. Custo anual de tratamento (ano de manutenção), na perspectiva do Sistema Único de Saúde, representado pela Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo.

75 de cada um dos medicamentos biológicos. Os resultados mostram que ustequinumabe foi o tratamento mais custo-efetivo em comparação aos demais medicamentos biológicos considerados na análise, apresentando o menor custo por resposta PASI 75, independentemente da perspectiva analisada (Tabela 5 e Tabela 6).

Tabela 5. Custo por resposta PASI 75 nos anos de indução e manutenção, na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar

| Medicamento | Indução | Manutenção |
|---------------------------|-------------|-------------|
| Adalimumabe | R\$ 164.232 | R\$ 152.501 |
| Etanercepte (sem indução) | R\$ 179.812 | R\$ 179.812 |
| Etanercepte (com indução) | R\$ 211.761 | R\$ 172.056 |
| Infliximabe | R\$ 171.822 | R\$ 139.605 |
| Ustequinumabe | R\$ 77.175 | R\$ 66.371 |

Tabela 6. Custo por resposta PASI 75 nos anos de indução e manutenção, na perspectiva do Sistema Único de Saúde

| Medicamento | Indução | Manutenção |
|---------------------------|-------------|-------------|
| Adalimumabe | R\$ 97.237 | R\$ 90.292 |
| Etanercepte (sem indução) | R\$ 130.523 | R\$ 130.523 |
| Etanercepte (com indução) | R\$ 153.714 | R\$ 124.893 |
| Infliximabe | R\$ 92.486 | R\$ 75.145 |
| Ustequinumabe | R\$ 54.917 | R\$ 47.229 |

Sob a perspectiva do SSS, ustequinumabe apresentou um custo por resposta PASI 75 equivalente a R\$ 66.371 por ano de manutenção do tratamento. Infliximabe apresentou o segundo menor custo por resposta PASI 75 (R\$ 139.605), seguido por adalimumabe, etanercepte (com indução) e etanercepte (sem indução), respectivamente (Figura 4). Na perspectiva do SUS, o custo de ustequinumabe por resposta PASI 75 (R\$ 47.229 por ano de manutenção do tratamento) foi 37% inferior ao de infliximabe, 48% ao de adalimumabe e até 64% ao de etanercepte (Figura 5).

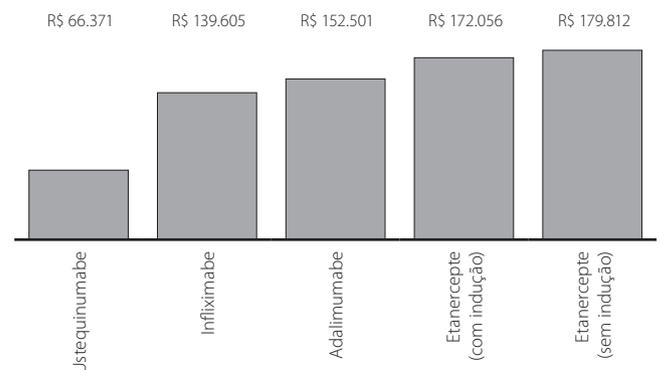


Figura 4. Custo por resposta PASI 75 (ano de manutenção), na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar.

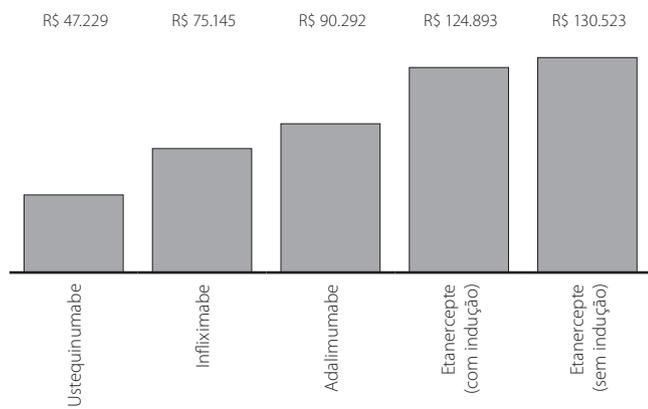


Figura 5. Custo por resposta PASI 75 (ano de manutenção), na perspectiva do Sistema Único de Saúde, representado pela Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo.

Análise de sensibilidade

Intervalo de confiança de 95% (IC95%)

Considerando os intervalos de confiança de 95% (IC95%) relacionados à resposta PASI 75 de cada um dos medicamentos biológicos, conforme valores obtidos pelos limites inferiores e superiores da metanálise de Puig e colaboradores (Puig *et al.*, 2014), ustequinumabe permaneceu como o tratamento de menor custo por resposta PASI 75 em comparação ao infliximabe, adalimumabe e etanercepte, em ambas as perspectivas da análise (Tabela 7 e Tabela 8). O custo por resposta PASI 75 mais impactado pela variação desse parâmetro foi observado para etanercepte.

Peso médio do paciente

Infliximabe apresenta posologia peso-dependente (5 mg/kg), enquanto a bula de ustequinumabe prevê que, para pacientes com peso corpóreo maior que 100 kg, a dose de 90

Tabela 7. Análise de sensibilidade – Custo por resposta PASI 75 de acordo com o IC95%, por ano de manutenção do tratamento, sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar

| Medicamento | Cenário base | Limite inferior do IC95% | Limite superior do IC95% |
|---------------------------|--------------|--------------------------|--------------------------|
| Ustequinumabe | R\$ 66.371 | R\$ 70.084 | R\$ 63.111 |
| Infliximabe | R\$ 139.605 | R\$ 150.712 | R\$ 129.848 |
| Adalimumabe | R\$ 152.501 | R\$ 162.514 | R\$ 143.864 |
| Etanercepte (com indução) | R\$ 172.056 | R\$ 201.258 | R\$ 150.254 |
| Etanercepte (sem indução) | R\$ 179.812 | R\$ 232.754 | R\$ 146.492 |

IC95%: intervalo de confiança de 95%, conforme metanálise de Puig e colaboradores (Puig *et al.*, 2014), ilustrado na Figura 1.

Tabela 8. Análise de sensibilidade – Custo por resposta PASI 75 de acordo com o IC95%, por ano de manutenção do tratamento, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, representado pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

| Medicamento | Cenário base | Limite inferior do IC95% | Limite superior do IC95% |
|---------------------------|--------------|--------------------------|--------------------------|
| Ustequinumabe | R\$ 47.229 | R\$ 49.871 | R\$ 44.909 |
| Infliximabe | R\$ 75.145 | R\$ 81.123 | R\$ 69.892 |
| Adalimumabe | R\$ 90.292 | R\$ 96.220 | R\$ 85.178 |
| Etanercepte (com indução) | R\$ 124.893 | R\$ 146.090 | R\$ 109.067 |
| Etanercepte (sem indução) | R\$ 130.523 | R\$ 168.953 | R\$ 106.336 |

IC95%: intervalo de confiança de 95%, conforme metanálise de Puig e colaboradores (Puig *et al.*, 2014), ilustrado na Figura 1.

mg pode ser alternativamente utilizada (Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda, 2016a, 2016b). Assim, foi realizada análise de sensibilidade levando-se em consideração um paciente com psoríase de peso médio de 120 kg. Foi observado o aumento no custo anual de tratamento tanto de infliximabe quanto de ustequinumabe. Sob a perspectiva do SSS, a análise revela, no entanto, que ustequinumabe permaneceu como o medicamento biológico de menor custo por resposta PASI 75, enquanto infliximabe passou a apresentar o maior custo por resposta PASI 75 (Tabela 9). Na perspectiva do SUS, adalimumabe passa a apresentar o menor custo por resposta PASI 75 (5% e 20% inferior ao de ustequinumabe e infliximabe, respectivamente) (Tabela 10).

Tabela 9. Análise de sensibilidade – Custo por resposta PASI 75 conforme variação do peso médio do paciente, por ano de manutenção do tratamento, sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar

| Medicamento | Cenário Base (70 kg) | Limite superior (120 kg) |
|---------------|----------------------|--------------------------|
| Ustequinumabe | R\$ 66.371 | R\$ 133.626 |
| Infliximabe | R\$ 139.605 | R\$ 209.407 |

Tabela 10. Análise de sensibilidade – Custo por resposta PASI 75 conforme variação do peso médio do paciente, por ano de manutenção do tratamento, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde

| Medicamento | Cenário Base (70 kg) | Limite superior (120 kg) |
|---------------|----------------------|--------------------------|
| Ustequinumabe | R\$ 47.229 | R\$ 95.088 |
| Infliximabe | R\$ 75.145 | R\$ 112.717 |

Ajuste de dose

Para pacientes que respondem inadequadamente a 45 mg a cada 12 semanas, a bula de ustequinumabe prevê a possibilidade de tratamento com 90 mg a cada 12 semanas (posologia essa já contemplada na análise anterior referente à variação do peso médio do paciente). Além disso, para pacientes que responderam inadequadamente à posologia de 90 mg a cada 12 semanas, pode ainda ser considerada uma dose de 90 mg a cada 8 semanas. Assumindo-se a mesma eficácia do tratamento com 90 mg a cada 12 semanas, conforme metanálise de Puig e colaboradores (Puig *et al.*, 2014), a análise de sensibilidade revelou que ustequinumabe passa da alternativa mais custo-efetiva para a alternativa menos custo-efetiva em ambas as perspectivas analisadas (Tabela 11 e Tabela 12).

Tabela 11. Análise de sensibilidade – Custo por resposta PASI 75 considerando ajuste de dose, por ano de manutenção do tratamento, sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar

| Medicamento | Cenário Base (45 mg) | Limite superior (90 mg a cada 8 semanas) |
|---------------|----------------------|--|
| Ustequinumabe | R\$ 66.371 | R\$ 201.993 |

Tabela 12. Análise de sensibilidade – Custo por resposta PASI 75 considerando ajuste de dose, por ano de manutenção do tratamento, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde

| Medicamento | Cenário Base (45 mg) | Limite superior (90 mg a cada 8 semanas) |
|---------------|----------------------|--|
| Ustequinumabe | R\$ 47.229 | R\$ 143.737 |

Discussão

O estudo realizou uma análise baseada na metodologia de outra publicação brasileira de 2012 (Morais & Pereira, 2012), com informações atualizadas e dados complementares.

Algumas variáveis devem ser levadas em consideração para que os custos de tratamento entre os medicamentos biológicos (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e ustequinumabe) sejam comparados, entre elas, o ano de tratamento considerado (indução ou manutenção), o preço unitário de aquisição de cada medicamento e a posologia. O ano de indução do tratamento, por exemplo, apresenta um custo mais elevado, visto a posologia diferenciada dos medicamentos biológicos no primeiro ano em relação aos anos subsequentes de tratamento.

Apesar de ustequinumabe apresentar um preço unitário mais elevado quando comparado aos outros medicamentos biológicos, no cenário base ele apresentou os resultados mais favoráveis, tanto em custo anual de tratamento quanto em custo por resposta PASI 75. O custo por resposta PASI 75

variou entre 59% e 180% superior para os biológicos anti-TNF alfa em comparação ao ustequinumabe, a depender da perspectiva e do ano de tratamento analisado (indução ou manutenção), reforçando a maior eficácia a um custo de tratamento inferior de ustequinumabe.

A metanálise de Puig e colaboradores (Puig *et al.*, 2014) foi utilizada como base para os dados de eficácia dos medicamentos biológicos, uma atualização relevante em relação à publicação de 2012, que se baseou em outra metanálise (Reich *et al.*, 2012). A metanálise no final da fase de indução do tratamento (24 semanas) oferece a possibilidade de comparação entre todos os medicamentos biológicos no mesmo momento no tempo, quando a eficácia clínica máxima é alcançada, independente da velocidade de ação de cada medicamento.

Um novo medicamento biológico para o tratamento da psoríase moderada a grave foi recentemente aprovado no Brasil, o secuquinumabe, um inibidor da IL-17 (Novartis Biociências S.A., 2016), o qual não foi considerado na análise econômica pois não fez parte da metanálise utilizada para os dados de eficácia clínica.

O presente estudo, no entanto, apresenta algumas limitações. Não foram considerados na análise os custos referentes ao manejo de eventos adversos, bem como os custos relacionados à administração dos medicamentos ou à realização de exames laboratoriais de rotina. Além disso, os dados de eficácia do tratamento em 24 semanas foram extrapolados para 52 semanas e anos subsequentes de tratamento. Adicionalmente, foi considerada uma taxa de adesão ao tratamento de 100% para todos os medicamentos biológicos, o que pode não refletir a realidade.

Uma análise de custo-efetividade anteriormente realizada demonstrou que, após falha ao primeiro medicamento biológico, os custos do tratamento tendem a aumentar (Sawyer *et al.*, 2015). Considerando as metas de tratamento para pacientes com psoríase moderada a grave propostas pelo estudo de Mrowietz e colaboradores (Mrowietz *et al.*, 2011), que se baseiam na redução da gravidade da psoríase conforme índice PASI, essa conclusão parece fazer bastante sentido se considerarmos que, a cada troca de medicamento biológico, o paciente deve ser submetido a uma nova indução do tratamento que, como demonstrado anteriormente, apresenta um custo mais elevado, dada a posologia diferenciada dos medicamentos biológicos no primeiro ano de tratamento em relação aos anos subsequentes. Dessa forma, eficácia e persistência ao tratamento biológico tornam-se também uma meta importante e desejada relacionada ao tratamento da psoríase.

Nos estudos de extensão dos ensaios clínicos pivotais, com 5 anos de acompanhamento, ustequinumabe demonstrou segurança e eficácia também no longo prazo, com aproximadamente 75% dos pacientes com resposta PASI 75 na semana 244 de tratamento e considerável taxa de retenção

ao tratamento (70%) (Kimball *et al.*, 2013; Langley *et al.*, 2015). Adicionalmente, estudos de registro conduzidos em vida real reforçam elevada persistência ao tratamento com ustequinumabe ao longo do tempo, que pode estar relacionada também à manutenção da sua eficácia clínica no longo prazo (Menter *et al.*, 2016; Gniadecki *et al.*, 2015; Warren *et al.*, 2015).

Quanto à análise de sensibilidade, observou-se que o ajuste de dose pode ter impacto significativo no resultado final da análise em relação ao custo por resposta PASI 75 de ustequinumabe. Cabe, no entanto, destacar que evidências mostram que um percentual pequeno de pacientes necessitam de ajuste de dose de ustequinumabe para 90 mg a cada 12 semanas e, possivelmente, um percentual ainda menor necessitaria de um segundo ajuste de dose (90 mg a cada 8 semanas) (Langley *et al.*, 2015), cenário este último no qual ustequinumabe se tornaria a opção menos custo-efetiva tanto sob a perspectiva do SSS quanto sob a perspectiva do SUS.

Por fim, uma simulação hipotética foi realizada com o objetivo de se determinar o número potencial de pacientes que poderiam ser tratados com cada um dos medicamentos biológicos. Considerando um orçamento fixo anual de 1 milhão de reais, ustequinumabe apresentou um maior número de pacientes tratados totais, assim como de respondedores PASI 75 (Figura 6, Figura 7), confirmando assim a relevância de ustequinumabe como uma importante alternativa terapêutica em estratégias de gestão de custos, seja do ponto de vista do gestor de uma operadora de saúde (SSS), ou do serviço público (SUS).

Conclusão

Em um contexto de recursos limitados, a utilização de avaliações econômicas como ferramenta de suporte aos gestores de saúde durante o processo de tomada de decisão se tornou de extrema importância. Além das evidências clínicas,

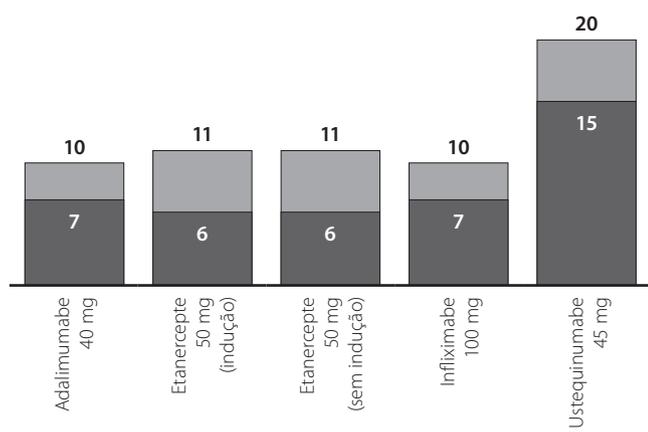


Figura 6. Cenário hipotético - número de pacientes tratados e respondedores PASI 75 em um ano de tratamento (ano de manutenção), em um orçamento fixo de R\$ 1 milhão, sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar.

sugerindo o benefício dos medicamentos biológicos em pacientes com psoríase moderada a grave, a análise desses dados, juntamente com a análise do valor econômico estimado desses tratamentos, permite uma comparação mais ampla e completa. Considerando os medicamentos biológicos comparados na presente análise, ustequinumabe demonstrou ser a opção mais favorável clínica e economicamente no tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave, sendo o biológico mais custo-efetivo, ou seja, que apresenta o menor custo por resposta PASI 75, independentemente da perspectiva analisada (pública ou privada), apresentando ainda um mecanismo de ação diferenciado.

Referências bibliográficas

Abbvie. Humira® (adalimumabe) [Bula]. 2016.

Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, *et al.* Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol.* 2010;163(3):586-92.

Blauvelt A, Armstrong AW, Krueger GG. Essential Truths for the Care and Management of Moderate-to-Severe Psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2015;14(8):805-12.

Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet.* 2015;386(9997):983-94

Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, *et al.* Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013 Apr;72(4):517-24.

Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Autoimmun.* 2010; 34(3), J314–21.

Galván-Banqueri M, Marín Gil R, Santos Ramos B, *et al.* Biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: indirect comparison. *J Clin Pharm Ther.* 2013 Apr;38(2):121-30.

Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, *et al.* The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol.* 2007;143(12):1493-9.

Gisoni P, Ferrazzi A, Girolomoni G. Metabolic comorbidities and psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2010;18(4):297-304.

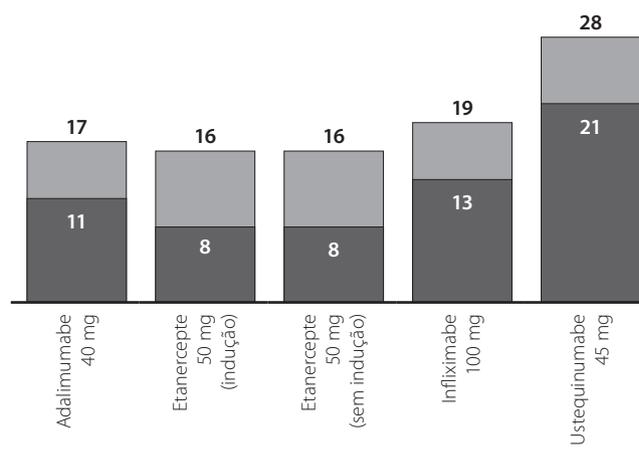


Figura 7. Cenário hipotético - número de pacientes tratados e respondedores PASI 75 em um ano de tratamento (ano de manutenção), em um orçamento fixo de R\$ 1 milhão, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

- Gniadecki R1, Bang B, Bryld LE, *et al.* Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2015 Jan;172(1):244-52.
- Hjuler KF, Bøttcher M, Vestergaard C, *et al.* Association Between Changes in Coronary Artery Disease Progression and Treatment With Biologic Agents for Severe Psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2016 Jul 7. [Epub ahead of print].
- Hugh J, Van Voorhees AS, Nijhawan RI, *et al.* From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Jan;70(1):168-77.
- Imprensa Nacional (São Paulo). Diário Oficial Poder Executivo. Nº125 (122) de 3 de julho de 2015. São Paulo; 2015. p. 107.
- Imprensa Nacional (São Paulo). Diário Oficial Poder Executivo. Nº 126 (127) de 9 de julho de 2016. São Paulo; 2016. p. 70.
- Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Remicade® (infliximabe) [Bula]. 2016a.
- Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Stelara® (ustequinumabe) [Bula]. 2016b.
- Jin J, Chang Y, Wei W. Clinical application and evaluation of anti-TNF-alpha agents for the treatment of rheumatoid arthritis *Acta Pharmacol Sin.* 2010;31(9):1133-40.
- Kim N1, Thrash B, Menter A. Comorbidities in psoriasis patients. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29(1):10-5.
- Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, *et al.* Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(12):1535-45.
- Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, *et al.* Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1371-83.
- Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008 May 17;371(9625):1665-74.
- Meier M, Sheth PB. Clinical spectrum and severity of psoriasis. *Curr Probl Dermatol.* 2009;38:1-20.
- Menter A, Korman NJ, Elmets CA, *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(3):451-85.
- Menter A, Papp KA, Gooderham M, *et al.* Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Jul;30(7):1148-58.
- Ministério da Saúde (Brasil). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: Psoríase. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. 38 p.
- Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). [site na Internet]. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). [atualizado 2016 jan 30; citado 2016 maio 14]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/posuso/regulacaodemercado/lut/p/c4/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwN_Dz8DA09_c19vrrwAXA4MAM_2CbEdFAGk6puA!/?1dmy&uril=wcm:path:/anvisa+portal/anvisa/pos++comercializacao++pos++uso/regul>.
- Ministério da Saúde (Brasil). [site na Internet]. Banco de Preços em Saúde - BPS [atualizado 2016 jan 30; citado 2016 maio 14]. 2016. Disponível em: <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/login.jsf>
- Morais A, Pereira MC, Konno AYC. Cost-effectiveness analysis of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis in the private healthcare system of Brazil. *J Bras Econ Saúde.* 2012;4(3):430-435.
- Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, *et al.* Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011;303(1):1-10.
- Naldi L, Mercuri SR. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Ther.* 2010;23(2):114-8.
- Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):510-8.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Technology appraisal guidance: Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis. Geneva; 2009.
- Novartis Biociências S.A. Cosentyx™ (secuquinumabe) [Bula]. 2016.
- Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, *et al.* Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol.* 2013 Apr;168(4):844-54.
- Pariser DM, Leonardi CL, Gordon K, *et al.* Integrated safety analysis: short- and long-term safety profiles of etanercept in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Aug;67(2):245-56.
- Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, *et al.* Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377-85.
- Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23 (Suppl 2):1-70.
- Puig L, López A, Vilarrasa E, *et al.* Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(12):1633-53.
- Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, *et al.* Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Sep;41(3 Pt 1):401-7.
- Reich K, Burden AD, Eaton JN, *et al.* Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2012;166(1):179-88.
- Reich K, Nestle FO, Papp K, *et al.* Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 2005 Oct 15-21;366(9494):1367-74.
- Sawyer LM, Wonderling D, Jackson K, *et al.* Biological therapies for the treatment of severe psoriasis in patients with previous exposure to biological therapy: a cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics.* 2015;33(2):163-77.
- Schleicher SM. Psoriasis: pathogenesis, assessment, and therapeutic update. *Clin Podiatr Med Surg.* 2016;33(3):355-66.
- Sociedad Latinoamericana de Psoriasis. Consenso Latinoamericano de Psoriasis - Guías de Tratamiento. Actualización 2009. Buenos Aires: Sociedad Latinoamericana de Psoriasis; 2009. p. 33.
- Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 - Guias de avaliação e tratamento (2nd ed.). Rio de Janeiro: SBD; 2012.
- Toussiroit E, Michel F, Béreau M. Ustekinumab in chronic immune-mediated diseases: A review of long term safety and patient improvement. *Patient Prefer Adherence.* 2013;7:369-77.
- Warren RB, Smith CH, Yiu ZZ, *et al.* Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol.* 2015 Nov;135(11):2632-40.
- World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer. Global Report on psoriasis. Geneva: WHO Press; 2016. 36 p.
- Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Enbrel® (etanercepte) [Bula]. 2016.