

## ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

RESUMO EXECUTIVO		
<b>Ciclo</b>	2019/2020	
<b>Nº UAT</b>	211.3	
<b>Fonte</b>	FormRol	
<b>Tecnologia em Saúde</b>	Guselcumabe	
<b>Indicação de uso</b>	Psoríase em placas moderada a grave	
<b>Tipo de Tecnologia em Saúde</b>	Medicamento	
<b>Tipo de PAR*</b>	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol	
<b>PAR vinculadas</b>		
<b>Nº de protocolo</b>	<b>Unidade</b>	<b>Proponente</b>
43637.204Wkye1tbrrg	9728030	Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA
43637.14tTDN9Inxpwk	9735354	Sociedade Brasileira de Dermatologia

Legenda:

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT – Unidade de Análise Técnica

DUT – Diretriz de Utilização

### CONTEXTO

Trata-se de proposta de atualização do Rol que tem como objeto na incorporação do medicamento imunobiológico Guselcumabe para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave.

Segundo o Relatório de Recomendação CONITEC nº 385/2018, que trata da avaliação de um conjunto de medicamentos imunobiológicos (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, ustequinumabe e secuquinumabe) para o tratamento da psoríase moderada a grave, a psoríase é uma doença crônica multissistêmica imunomediada que acomete principalmente a pele e as articulações. Há a elevação da produção de citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), interferon (IFN)-gama, interleucina (IL)-1, IL-2, IL-6, IL-8 e IL-17, estimulados pela ativação das células Th-1 e Th-17, gerando efeitos vasculares, na ação da insulina, no metabolismo lipídico e na imunidade. Os pacientes acometidos têm maior chance de desenvolverem outras doenças, especialmente as cardiovasculares e metabólicas por seu caráter inflamatório em comum. A doença pode ocorrer em qualquer idade, com 2 picos de maior incidência: na segunda e na quinta décadas de vida. A psoríase tem apresentação clínica polimórfica, sendo que as lesões clássicas se caracterizam por placas eritematoescamosas bem delimitadas, de número e tamanho variáveis, podendo ser de assintomáticas a pruriginosas, localizadas principalmente em áreas de atrito, como cotovelos, joelhos, couro cabeludo, região pré-tibial e região sacra. A doença gera impacto considerável na qualidade de vida. Além disso, a psoríase grave está associada a uma mortalidade elevada e diminuição na expectativa de vida em 3,5 anos para homens e 4,4 anos para mulheres.

Há diversos instrumentos para avaliar a gravidade da psoríase e, dessa forma, guiar o seu tratamento. Também são utilizados para realizar o seguimento da resposta à terapêutica instituída. Para avaliação da gravidade clínica, costuma-se utilizar três escores: o Índice da Gravidade da Psoríase por Área (PASI - Psoriasis Area and Severe Index), a Área de Superfície Corpórea (BSA - Body Surface Area) e a Avaliação Global Médica (PGA - Psoriasis Global Assessment). Já para a qualidade de vida, o questionário Índice de

Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI -Dermatology life quality index) é o mais citado. Considera-se como psoríase grave quando o PASI e/ou BSA e/ou DLQI tem pontuações superiores a 10. O índice mais frequentemente utilizado para documentar a efetividade de terapias individuais para psoríase extensa é o PASI-75 que representa melhora superior a 75% do escore medido pelo PASI. Os tratamentos propostos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - PCDT da Psoríase do Ministério da Saúde, Portaria nº 10, de 06 de setembro de 2019, têm por objetivo a redução do escore PASI em no mínimo 75% (escore PASI75) ou do DLQI com escore igual ou inferior a 5.

Para os casos de psoríase leve, o tratamento indicado é o uso de medicamentos tópicos, como corticosteroides, calcipotriol e ácido salicílico. Já para a psoríase moderada a grave, o tratamento deve ser sistêmico, sendo a primeira opção a fototerapia ultravioleta B (UVB) de banda estreita ou psoraleno associado à fototerapia com ultravioleta A (PUVA). Caso não haja resposta, ou para os pacientes com intolerância, contraindicação ou indisponibilidade de acesso a esse tratamento, o passo seguinte é introduzir medicamentos sistêmicos, como metotrexato, acitretina e ciclosporina. Os medicamentos sistêmicos convencionais são de grande valia para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave. No entanto, há casos que não respondem ao seu uso. Para os pacientes adultos com psoríase de grau moderado a grave que apresentem falha de resposta ou contraindicação ao uso de fototerapia e medicamentos sistêmicos sintéticos (com metotrexato, acitretina e ciclosporina), os biológicos devem ser indicados. Tratamentos sistêmicos e fototerapia devem ser utilizados até que ocorra melhora clínica completa (remissão) ou parcial (escore PASI 75-90 ou DLQI com escore igual ou inferior a 5).

Atualmente, o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde contempla o procedimento “FOTOTERAPIA COM UVA (PUVA) PARA TRATAMENTO DE PSORÍASE OU VITILIGO”. Os medicamentos tópicos e sistêmicos sintéticos para tratamento da psoríase são de uso domiciliar e não tem cobertura obrigatória no âmbito suplementar, por se tratar de uma exclusão legal, conforme art. 10 da Lei nº 9656/1998.

## **TECNOLOGIA EM SAÚDE**

O Guselcumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga de forma seletiva à interleucina 23 (IL-23) com alta especificidade e afinidade. Uso subcutâneo. É indicado para o tratamento de pacientes adultos com psoríase moderada a grave que são candidatos a tratamento sistêmico ou fototerapia. Para psoríase em placas, a dose recomendada de Guselcumabe é de 100 mg por injeção subcutânea na Semana 0 e na Semana 4, seguida de doses de manutenção a cada 8 semanas.

## **SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS**

Conforme o Relatório de Revisão Rápida - Guselcumabe no tratamento da psoríase em placas moderada a grave – DGITS/MS (2020), foram selecionados quatro ensaios clínicos randomizados, de fase III, que preencheram os critérios de inclusão do estudo: VOYAGE 1 (2017), VOYAGE 2 (2017), NAVIGATE (2017) E ECLIPSE (2019). Os ensaios clínicos avaliaram a eficácia e a segurança do Guselcumabe em relação ao placebo ou comparador ativo (Adalimumabe, Secuquinumabe e Ustequinumabe) em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave candidatos à fototerapia ou terapia sistêmica. Entre os desfechos clínicos primários avaliados pelos estudos: PASI 90, DLQI e Avaliação Global pelo Investigador - IGA.

Os quatro ensaios clínicos randomizados que avaliaram o guselcumabe com placebo ou comparador ativo, mostram-se semelhantes em termos de população e, em geral, os resultados de eficácia com o Guselcumabe foram consistentes e de similar magnitude. Todos apontam para melhor eficácia do Guselcumabe em comparação com os outros agentes biológicos mencionados e bom perfil de segurança. Em geral, os estudos apresentaram boa qualidade metodológica com baixo risco de viés. No entanto, são necessários estudos de longa duração que avaliem a eficácia e a segurança a longo prazo.

## SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

A Janssen apresentou estudo econômico para o conjunto de imunobiológicos pleiteados para psoríase, o qual foi submetido pela equipe da ANS a um checklist de conformidade baseado nas Diretrizes Metodológicas para Avaliação Econômica do Ministério da Saúde. A análise econômica realizada pelo demandante foi de custo por resposta, sob a perspectiva da saúde suplementar, considerando o horizonte temporal de 1 ano de tratamento comparando o conjunto dos imunobiológicos com acitretina, ciclosporina e metotrexato. Embora os comparadores não estejam cobertos no Rol, só foram utilizados no estudo os custos indiretos, não tendo sido incluídos os custos diretos com a aquisição dos medicamentos. O demandante apresentou como resultado principal do seu modelo o custo por resposta para cada imunobiológico, que é calculado com base no custo anual de cada tratamento dividido pela eficácia. Observou-se que o estudo não seguiu o que se preconiza na literatura para o cálculo da razão incremental de custo-efetividade, uma vez que ele não apresenta os resultados com base no incremento em relação ao seu comparador.

A Sociedade Brasileira de Dermatologia apresentou estudo econômico para o conjunto de imunobiológicos pleiteados para psoríase, o qual foi submetido pela equipe da ANS a um checklist de conformidade baseado nas Diretrizes Metodológicas para Avaliação Econômica do Ministério da Saúde. A análise econômica realizada pelo demandante foi de custo por respondedor, sob a perspectiva da saúde suplementar, considerando o horizonte temporal dos ensaios clínicos e comparando o conjunto dos imunobiológicos com a fototerapia. O demandante apresentou como resultado principal do seu modelo o custo por respondedor para cada imunobiológico, que é calculado com base no custo de tratamento até a resposta e o NNT. Observou-se aqui também que o estudo não seguiu o que preconiza-se na literatura para o cálculo da razão incremental de custo-efetividade, uma vez que ele não apresenta os resultados com base no incremento em relação ao seu comparador, sendo o custo por respondedor apresentado pelo demandante equivalente ao custo total.

O impacto orçamentário da incorporação do guselcumabe em comparação com a tecnologia atualmente disponível no Rol, a fototerapia, foi calculado pela ANS considerando um horizonte temporal de 5 anos e na perspectiva da saúde suplementar. Para o cálculo da população alvo foi considerada a quantidade de beneficiários de planos privados de saúde com 18 ou mais anos, aplicando-se a prevalência de psoríase de placa moderada a grave no Brasil. Destes pacientes, considerou-se somente os que falhariam à fototerapia e aos sistêmicos. Por fim excluiu-se um percentual de pacientes com artrite psoriásica, uma vez que já há cobertura de imunobiológicos na saúde suplementar para esta condição, chegando a uma média de 3.851 pacientes por ano. Foram incluídos custos diretos relacionados ao tratamento com os imunobiológicos (CMED/ANVISA) de 01/10/2019, preço fábrica acrescido de 18% de impostos) ou com a fototerapia (CBHPM 2018).

Foram construídos 3 cenários:

Cenário de Referência: Sem a incorporação do imunobiológico (0% nos 5 anos de análise), isto é, somente com a fototerapia (100% nos 5 anos de análise).

Cenário alternativo 1: Com a incorporação exclusiva do guselcumabe considerando uma taxa de penetração no mercado de 30% em 5 anos (2021: 10%; 2022: 15%; 2023: 20%; 2024: 25%; 2025: 30%).

Cenário alternativo 2: Com a incorporação exclusiva do guselcumabe considerando uma taxa de penetração no mercado de 60% em 5 anos (2021: 20%; 2022: 30%; 2023: 40%; 2024: 50%; 2025: 60%).

O resultado do impacto orçamentário incremental com a incorporação do guselcumabe nos 5 anos de análise é de aproximadamente 272 milhões de Reais para o cenário alternativo 1 em comparação com o cenário de referência (média de 54 milhões por ano), e na casa de 543 milhões para o cenário alternativo 2 em comparação com o cenário de referência (média de 109 milhões por ano).

Além dos cenários acima descritos, também foi considerada a hipótese de incorporação conjunta dos 7 imunobiológicos para psoríase, a saber: Adalimumabe, Secuquinumabe, Ustequinumabe, Guselcumabe, Infliximabe, Ixequizumabe e Etanercepte. Considerando que cada um deles teria a

mesma fatia de mercado, o resultado do impacto orçamentário incremental com a incorporação do mix de imunobiológicos nos 5 anos de análise é de aproximadamente 310 milhões de Reais para o cenário alternativo 1 em comparação com o cenário de referência (média de 62 milhões por ano), e na casa de 621 milhões para o cenário alternativo 2 em comparação com o cenário de referência (média de 124 milhões por ano).

### **CAPACIDADE INSTALADA**

Trata-se de medicamento imunobiológico com via de administração subcutânea. O procedimento “TERAPIA IMUNOBiolÓGICA ENDOVENOSA OU SUBCUTÂNEA (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)” já está listado no Rol para outras condições de saúde. Nesse sentido, a capacidade instalada para administração do medicamento já está consolidada no âmbito da saúde suplementar.

### **ANÁLISE TÉCNICA**

As evidências científicas indicam que o medicamento imunobiológico Guselcumabe se mostrou eficaz e seguro para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave, bem como apontam para uma superioridade do Guselcumabe em relação a Adalimumabe, Secuquinumabe e Ustequinumabe.

Mediante a complexidade do manejo da psoríase, o conceito de várias opções disponíveis para um tratamento convencional eficaz se faz necessário (tais como fototerapia, metotrexato, acitretina e ciclosporina). Este conceito deve também ser estendido aos biológicos. Isto permite individualizar o tratamento, bem como a troca de medicamentos, já que muitos pacientes apresentam falha terapêutica primária, intolerância ou perda de resposta ao longo do tratamento. Para isso, é importante também a disponibilidade de diferentes vias de ação, como os anti-TNF, anti-IL12/23 e anti-IL17. Nesse sentido, as evidências científicas indicam que o Guselcumabe é uma opção terapêutica segura e eficaz a ser considerada no tratamento da psoríase moderada a grave refratária ao tratamento convencional.

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Esta proposta de atualização foi analisada de forma conjunta a outras propostas de incorporação de medicamentos imunobiológicos para o tratamento da psoríase moderada a grave. Os demais medicamentos avaliados foram: Adalimumabe (UAT 211.1); Etanercepte (UAT 211.2); Infliximabe (UAT 211.4); Ixequizumabe (UAT 221.5); Secuquinumabe (UAT 211.6); e Ustequinumabe (UAT 211.7).

## **PARTICIPAÇÃO SOCIAL**

### **REUNIÕES TÉCNICAS**

Nº: 17

Data: 03/03/2020

URL: [https://www.youtube.com/watch?v=AV\\_kxwtYmL4&list=PLiEVRl51iPY\\_wvAfOrO44MF6npbTi0kAI](https://www.youtube.com/watch?v=AV_kxwtYmL4&list=PLiEVRl51iPY_wvAfOrO44MF6npbTi0kAI)

#### **Representante do proponente:**

A psoríase pode ser incapacitante, desfigurante e deformante. 7 em cada 10 pacientes com psoríase sofrem com comorbidades (artrite psoriásica, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, depressão, câncer, entre outras). 70% dos pacientes com psoríase moderada a grave não possuem artrite psoriásica e, portanto, não recebem tratamento imunobiológico no âmbito da Saúde Suplementar (atualmente, a cobertura de imunobiológicos, está prevista no Rol apenas para pacientes com artrite psoriásica). A doença tem maior impacto na qualidade de vida que em outras doenças crônicas e está associada a maior mortalidade. Para classificação da gravidade da doença são utilizados o PASI, o tamanho da superfície corporal afetada e parâmetros de qualidade de vida. Pontuação igual ou maior que 10 em qualquer dos critérios (ou acometimento de áreas específicas) caracteriza psoríase moderada a grave. O advento dos imunobiológicos levou a avanço das metas clínicas e padrões de tratamento. Conforme Consenso Brasileiro, os imunobiológicos estão indicados como terceira linha de

tratamento, após fototerapia e drogas orais, como metotrexato, ciclosporina e acitretina. Estudos clínicos com imunobiológicos no tratamento da psoríase demonstram melhora da qualidade de vida e resposta sustentada, bem como eficácia e segurança no longo prazo, em comparação com terapias sistêmicas convencionais e placebo. O tratamento da psoríase moderada a grave com imunobiológicos faz parte de várias diretrizes/guidelines internacionais e foi aprovada por agências internacionais de ATS. A proposta de atualização contempla os medicamentos adalimumabe, guselcumabe, infliximabe, secuquinumabe, ustequinumabe e lxequizumabe. No entanto, foi apresentada proposta DUT em aberto, sem especificação nominal dos medicamentos imunobiológicos que serão objeto de cobertura.

Na avaliação da parte econômica, embora tenham sido submetidos diferentes formulários, o consenso entre eles foi de que a proposta da SBD seria a mais coerente em relação à avaliação do impacto orçamentário. A AIO apresentada analisou a incorporação conjunta dos imunobiológicos e considerou apenas o custo com o medicamento, exceto para infliximabe, ao qual também foi adicionado o custo com a administração, por se tratar de um medicamento endovenoso. Acreditam que o impacto apresentado seja maior do que a realidade devido à população alvo estar sobrestimada uma vez que a população encontrada para a saúde suplementar é bem próxima à população estimada pela CONITEC para o Brasil, além do market share considerado ter sido alto, com 80% de alcance no último ano de análise. A avaliação econômica considerou um modelo de custo por respondedor, mesmo tipo de modelo utilizado pela CONITEC para avaliação dos imunobiológicos para psoríase.

#### Representante da FenaSaúde e Abramge:

Na lista de imunobiológicos apresentada pelo proponente, deve ser acrescentado o etanercepte, visto que o medicamento recebeu recomendação positiva da CONITEC para incorporação no SUS e será avaliado pela ANS.

No monitoramento do horizonte tecnológico há pelo menos 10 medicamentos registrados, ou em fase avançada de estudo, para a mesma indicação de uso. Caso neste ciclo de atualização a incorporação de imunobiológicos para psoríase ocorra por classe terapêutica, deve-se atentar para os impactos futuros de incorporações automáticas, sem qualquer racionalização sobre uso ou discussão sobre os investimentos financeiros pago pelos beneficiários. A DUT deve nomear especificamente os medicamentos que serão objeto de cobertura para garantir previsibilidade econômica. A DUT também deve definir o que é falha terapêutica.

Em relação à parte econômica foi questionada a afirmação de que a população encontrada na AIO do demandante estaria sobrestimada quando comparada à população usada pela CONITEC. Esclareceu que a CONITEC utilizou dados de vida real para estimar a população considerando a distribuição de sistêmicos no SUS e levantou a questão se a realidade do SUS se aplicaria para a saúde suplementar. Em relação ao market share defenderam que deveria começar no 1º ano já num patamar alto e alcançar próximo de 100% ao final de 5 anos de análise, uma vez que a população com psoríase já vem sendo tratada com fototerapia e sistêmicos, restando assim uma demanda reprimida. Por fim mostrou uma síntese de todas as propostas que foram apresentadas pelos demandantes à ANS, onde a população alvo variou desde 344 a 16 000 pacientes, e em relação ao impacto orçamentário anual foi de 5 milhões a 438 milhões de Reais, evidenciando grande grau de incerteza em relação a estes resultados.

Outras considerações:

#### Representantes dos proponentes:

O uso de imunobiológicos, atualmente, só está aprovado na ANVISA para o tratamento da psoríase em placas. O medicamento infliximabe não foi recomendado pela CONITEC por questões relacionadas ao custo, no entanto, é seguro e eficaz, tendo ação rápida e indicação para casos selecionados. O medicamento infliximabe pode ser administrado em regime de hospital-dia, não é necessária internação. Trata-se de uma necessidade médica não atendida. Eficácia e segurança dos imunobiológicos é incontestável. Etanercepte não entrou na proposta, pois além de apresentar um

custo alto para uma resposta baixa em relação aos demais imunobiológicos, na CONITEC este medicamento foi recomendado para população pediátrica, que não é alvo desta solicitação de incorporação.

Unimed do Brasil:

A incorporação sem a listagem dos medicamentos que serão objeto de cobertura é ruim, os preços dos medicamentos são díspares e não refletem necessariamente os benefícios clínicos. Além disso, não há uma DUT para troca de medicamentos, o que deveria ser adotado. A ANS deveria fomentar a utilização de biossimilares no âmbito da Saúde Suplementar. É importante definir a linha de cuidado dos pacientes com a adoção de protocolos clínicos. Na AIO, iniciar um market share com um percentual baixo não é real uma vez que há uma demanda reprimida de beneficiários com psoríase chegando até a judicialização.

Representantes de pacientes:

Os prescritores estão capacitados para tomar a melhor decisão clínica. Não deve ser instituída uma DUT para troca de medicamentos. A jornada do paciente deve ser observada.

Representante da CNI:

É preciso atentar para a sustentabilidade do mercado de Saúde Suplementar e os custos crescentes do setor de saúde.

## NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

### RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP

Recomendar a inclusão da psoríase moderada a grave na lista de doenças/condições de saúde para as quais está indicado o procedimento TERAPIA IMUNOBIOLÓGICA ENDOVENOSA OU SUBCUTÂNEA, bem como a cobertura obrigatória do medicamento imunobiológico Guselcumabe para esta indicação de uso. A cobertura obrigatória do medicamento se dará de acordo com a seguinte Diretriz de Utilização - DUT:

“Pacientes com psoríase moderada a grave, com falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia convencional (fototerapia e/ou terapias sintéticas sistêmicas), que atendam a pelo menos um dos seguintes critérios:

- Índice da Gravidade da Psoríase por Área - PASI superior a 10; ou
- Acometimento superior a 10% da superfície corporal; ou
- Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia - DLQI superior a 10; ou
- Psoríase acometendo extensamente o aparelho ungueal, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10; ou
- Psoríase palmo-plantar, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10; ou
- Psoríase acometendo outras áreas especiais, como genitália, rosto, couro cabeludo e dobras, resistente ao tratamento convencional, associada a DLQI superior a 10.”

## DOCUMENTOS VINCULADOS

1. Relatório de Revisão Rápida - Guselcumabe no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/MS, 2020.

2. Relatório de Recomendação CONITEC nº 385, de outubro de 2018. Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustekinumabe para psoríase moderada a grave.

3. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase do Ministério da Saúde, Portaria nº 10, de 06 de setembro de 2019.