



DOCUMENTO PRINCIPAL

Solicitação para Incorporação de Tecnologia em Saúde no Sistema Único de Saúde (SUS) de COSENTYX® (secuquinumabe) para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos com resposta inadequada a terapia prévia com os MMCD-s (manifestação predominantemente periférica) e em pacientes adultos com resposta inadequada a terapia prévia aos AINEs (manifestação predominantemente axial).

São Paulo, fevereiro de 2019.

CONTEÚDO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	11
2.1	Visão geral da doença.....	11
2.2	Subtipos clínicos de artrite psoriásica e critérios de classificação	11
2.3	Sinais e sintomas	13
2.4	Características radiológicas	14
2.5	Diagnóstico	14
2.5.1	Diagnóstico diferencial.....	14
2.5.2	Diagnóstico da AP de acordo com o PCDT	15
2.6	Prognóstico.....	16
2.7	Epidemiologia	17
2.8	Tratamento.....	19
2.8.1	Tratamento farmacológico.....	19
2.9	Medição de resultados em saúde na artrite psoriásica	21
2.9.1	Métodos de pontuação e avaliação radiológica	23
2.9.2	Medidas de qualidade de vida	24
2.10	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).....	26
2.11	Ônus da doença.....	27
2.11.1	Mortalidade.....	27
2.11.2	Comorbidades	28
2.11.3	Impacto da AP na atividade física, qualidade de vida e fadiga	32
2.11.4	Dor e qualidade de vida em pacientes com AP.....	33
2.11.5	Qualidade de vida em pacientes com AP precoce e AP bem estabelecida	34
2.11.6	Qualidade de vida em função dos vários tipos de AP	34
2.11.7	Qualidade de vida em doentes de AP com ou sem psoríase	35
2.11.8	Qualidade de vida na AP comparativamente a outras artrites inflamatórias.....	35
2.11.9	Impacto econômico.....	36
3	DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	37
3.1	Características gerais do medicamento	37

3.2	Tempo de tratamento	38
3.3	Necessidade de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas	38
3.4	Preço do medicamento	38
3.5	Indicação proposta	38
4	DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS.....	39
4.1	Tratamentos biológicos atuais disponíveis no SUS	39
5	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA	40
5.1	Identificação e seleção dos estudos relevantes	40
5.1.1	Revisão sistemática da literatura	40
5.1.2	Questão de pesquisa	40
5.1.3	População.....	40
5.1.4	Intervenção	40
5.1.5	Comparadores e Desfechos	40
5.1.6	Tipos de estudo	40
5.1.7	Crítérios de elegibilidade para os estudos	41
5.1.8	Estratégias de busca.....	42
5.2	Crítérios de qualidade	43
5.3	Resultados da revisão sistemática (até 30 de janeiro de 2017)	44
5.3.1	Seleção dos artigos.....	44
5.3.2	Caracterização geral dos estudos selecionados.....	45
5.3.3	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	47
5.3.4	Descrição dos resultados dos estudos incluídos	50
5.4	Resultados da revisão sistemática (de 01/01/2017 até 23/01/2019).....	81
5.4.1	Seleção dos artigos.....	81
5.4.2	Caracterização geral dos estudos selecionados.....	83
5.4.3	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	85
5.4.4	Descrição dos resultados dos estudos incluídos	88
5.5	Discussão dos resultados de eficácia e segurança	117
5.5.1	Aspectos gerais das publicações avaliadas	117
5.5.2	Eficácia de secuquinumabe de acordo com o desfecho avaliado.....	120

5.5.3	Segurança de secuquinumabe	130
5.5.4	Considerações finais.....	133
6	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	134
7	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	135
7.1	Objetivo	135
7.2	Tipo de análise e justificativa	135
7.3	Perspectiva	135
7.4	População-alvo	135
7.5	Horizonte de tempo	135
7.6	Taxa de desconto.....	135
7.7	Comparadores	136
7.8	Regime posológico.....	136
7.9	Custos	137
7.10	Resultados do caso base.....	137
7.11	Análise de sensibilidade	138
7.12	Conclusão	140
8	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	141
8.1	Objetivo	141
8.2	Método.....	141
8.2.1	População de pacientes tratados no SUS.....	141
8.2.2	População de novos pacientes elegíveis a terapia biológica	143
8.2.3	Migração de pacientes entre as terapias biológicas	144
8.2.4	Número total de pacientes estimados.....	145
8.2.5	Custo dos medicamentos.....	147
8.3	Resultados do caso base.....	148
8.3.1	Análise de sensibilidade univariada e bivariada	149
8.4	Conclusão	151
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	152

COSENTYX® (secuquinumabe) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos com resposta inadequada a terapia prévia com os MMCD-s (manifestação predominantemente periférica) e em pacientes adultos com resposta inadequada a terapia prévia aos AINEs (manifestação predominantemente axial). Ou seja, secuquinumabe está sendo proposto já na primeira etapa de terapia biológica.

RESUMO EXECUTIVO

A artrite psoriásica (AP) é uma espondiloartrite crônica e como tal, pertence a uma família de doenças reumáticas onde se inclui a espondilite anquilosante (EA), artrite reativa, artrite relacionada com a doença intestinal inflamatória e outras formas indiferenciadas de espondiloartrites. A AP é considerada a segunda artrite inflamatória mais prevalente, após a artrite reumatoide, sendo que sua prevalência na população geral encontra-se entre 0,01% e 0,67%. Existe evidência crescente sobre a importância da interleucina 17 (IL-17) na patogênese da AP.

O tratamento medicamentoso da AP inclui anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), glicocorticoides, medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCD-s) e medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCD-b). Entre os MMCD-b disponíveis no SUS para o tratamento da AP destacam-se os agentes anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe) e o inibidor da IL-17 (secuquinumabe).

A Portaria nº 3 de 24 de janeiro de 2018 (Diário Oficial da União - DOU nº 18, do dia 25 de janeiro de 2018, Seção 1, pág. 123) tornou pública a decisão de incorporar o secuquinumabe no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da AP em pacientes adultos com resposta inadequada aos MMCD-s **OU** biológicos da classe anti-TNF.

Seguindo o processo administrativo de tornar disponível o medicamento no âmbito do SUS, em 05 de novembro de 2018 foi publicada a Portaria Conjunta nº 24, de 22 de outubro de 2018 (DOU nº212, de 05 de novembro de 2018, Seção 1, pág.67), aprovando o PCDT de AP, que posicionou o produto na falha dos agentes anti-TNF. Este posicionamento suscitou uma série de discussões sobre a interpretação da decisão de incorporação, anteriormente publicada, a qual posicionara o secuquinumabe após a falha dos MMCD-s ou biológicos da classe anti-TNF. Ainda é importante destacar que o PCDT de AP não foi submetido a consulta pública antes de sua deliberação final e publicação, como assim dispõe o processo administrativo. Deste modo, tais divergências poderiam ter sido endereçadas na fase da consulta pública antes da publicação do documento final.

Posteriormente, a Portaria nº 3, de 24 de janeiro de 2018, foi revogada pela publicação da Portaria nº 1, de 18 de janeiro de 2019 (DOU nº14, de 21 de janeiro de 2019, Seção 1, pág. 50), com a alteração do texto da decisão de incorporar o secuquinumabe para

o tratamento da AP em pacientes adultos com resposta inadequada aos MMCD-s E biológicos da classe anti-TNF.

Vale ressaltar que a decisão de incorporação de secuquinumabe foi embasada nas publicações dos ensaios clínicos reandomizados FUTURE 1 e FUTURE 2, estudos de comparação indireta *versus* agentes anti-TNF e nas análises econômicas. As comparações indiretas demonstraram eficácia equivalente entre secuquinumabe e os medicamentos anti-TNF disponíveis no SUS. Os estudos FUTURE 1 e FUTURE 2 demonstraram a superioridade de secuquinumabe *versus* placebo nos desfechos de eficácia e a sua equivalência no que se refere ao perfil segurança (relatório de recomendação nº 336, de janeiro de 2019). Adicionalmente, a análise de impacto orçamentário estimou que a incorporação de secuquinumabe como alternativa aos agentes anti-TNF (ou seja, já na primeira etapa de terapia biológica) poderia gerar economia para o SUS a partir do primeiro ano. Portanto, o posicionamento de secuquinumabe apenas na falha dos agentes anti-TNF parece não ser aquele que proporciona tanto para os pacientes quanto para o SUS os melhores benefícios.

Sendo assim, a Novartis vem, mui respeitosamente, solicitar o reposicionamento de secuquinumabe já na primeira etapa de terapia biológica [para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos com resposta inadequada a terapia prévia com os MMCD-s (manifestação predominantemente periférica) e em pacientes adultos com resposta inadequada a terapia prévia aos AINEs (manifestação predominantemente axial)]. Para tanto, apresenta por meio deste documento evidências científicas adicionais (estudos clínicos com seguimento de longo prazo), além das apresentadas anteriormente, cujos resultados estão resumidos a seguir:

- Rápido início de ação, observado nas primeiras semanas de tratamento
- Resposta sustentada dos sinais e sintomas da doença: mais de 80% dos pacientes com secuquinumabe 150 mg, sem uso prévio de anti-TNF, apresentaram resposta ACR 20 em 3 anos
- Aproximadamente 80% dos pacientes não apresentaram progressão radiográfica ao longo de 3 anos de estudo (avaliados pelo escore mTSS)

- Resolução completa da dactilite em mais de 80% dos pacientes e resolução completa da entesite em mais de 70% dos pacientes em 3 anos
- Aproximadamente 70% dos pacientes com artrite psoriásica e com lesões cutâneas concomitante obtiveram uma resposta PASI90, ou seja, pele sem lesão ou quase sem lesão, durante 1 ano de avaliação
- Bom perfil de segurança avaliado em mais de 6.200 pacientes em estudos clínicos de diversas indicações, apresentando baixos índices de imunogenicidade e nenhum caso de tuberculose no período de até 1 ano de avaliação. O perfil de segurança do secuquinumabe observado no estudo de seguimento de 3 anos do FUTURE 1, foi consistente com os resultados dos estudos publicados anteriormente

Além disso, novas análises econômicas foram conduzidas utilizando o preço atualmente praticado junto ao Ministério da Saúde, ou seja, R\$634,00 por seringa preenchida, incluindo impostos. Os resultados, novamente, reforçam secuquinumabe como uma alternativa de terapia biológica poupadora de recursos para o SUS no tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa.

1 INTRODUÇÃO

COSENTYX® (secuquinumabe) é o primeiro anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga e neutraliza seletivamente a citocina pro-inflamatória interleucina-17A (IL-17A). A IL-17A é uma citocina que existe naturalmente, está envolvida nas respostas inflamatórias e imunes normais e desempenha um papel fundamental na patogênese da artrite psoriásica [Bula do medicamento COSENTYX®].

COSENTYX® (secuquinumabe) está aprovado pela ANVISA-MS desde 28/12/2015 sob o número de registro 1.0068.1122 [Anexo 1]. A indicação para o tratamento de pacientes com artrite psoriásica foi publicada no DOU de 30 de maio de 2016 (Resolução-RE nº 1.394 de 25 de maio de 2016) [Anexo 2]. Está disponível em embalagens contendo 1 ou 2 canetas preenchidas. Cada caneta preenchida de Cosentyx® contém 150mg de secuquinumabe em 1 mL de solução injetável.

Com base nas evidências clínicas que demonstram os benefícios de secuquinumabe no tratamento da AP, a Novartis protocolou um pedido de incorporação desta tecnologia no SUS em 11 de abril de 2017 (SIPAR: 25000. 055002/2017-13). Após a avaliação desta tecnologia, a Portaria nº 3 de 24 de janeiro de 2018 (Diário Oficial da União - DOU nº 18, do dia 25 de janeiro de 2018, Seção 1, pág. 123) tornou pública a decisão de incorporar o secuquinumabe no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da AP em pacientes adultos com resposta inadequada aos MMCD-s **OU** biológicos da classe anti-TNF.

Seguindo o processo administrativo de tornar disponível o medicamento no âmbito do SUS, em 05 de novembro de 2018 foi publicada a Portaria Conjunta nº 24, de 22 de outubro de 2018 (DOU nº212, de 05 de novembro de 2018, Seção 1, pág.67), aprovando o PCDT de AP, que posicionou o produto na falha dos agentes anti-TNF. Este posicionamento suscitou uma série de discussões sobre a interpretação da decisão de incorporação, anteriormente publicada, a qual posicionara o secuquinumabe após a falha dos MMCD-s ou biológicos da classe anti-TNF. Ainda é importante destacar que o PCDT de AP não foi submetido a consulta pública antes de sua deliberação final e publicação, como assim dispõe o processo administrativo. Deste modo, tais divergências poderiam ter sido endereçadas na fase da consulta pública antes da publicação do documento final.

Posteriormente, a Portaria nº 3, de 24 de janeiro de 2018, foi revogada pela publicação da Portaria nº 1, de 18 de janeiro de 2019 (DOU nº14, de 21 de janeiro de 2019, Seção 1, pág. 50), com a alteração do texto da decisão de incorporar o secuquinumabe para o tratamento da AP em pacientes adultos com resposta inadequada aos MMCD-s E biológicos da classe anti-TNF.

Vale ressaltar que a decisão de incorporação de secuquinumabe foi embasada nas publicações dos ensaios clínicos reandomizados FUTURE 1 e FUTURE 2, estudos de comparação indireta *versus* agentes anti-TNF e nas análises econômicas. As comparações indiretas demonstraram eficácia equivalente entre secuquinumabe e os medicamentos anti-TNF disponíveis no SUS. Os estudos FUTURE 1 e FUTURE 2 demonstraram a superioridade de secuquinumabe *versus* placebo nos desfechos de eficácia e a sua equivalência no que se refere ao perfil segurança (relatório de recomendação nº 336, de janeiro de 2019). Adicionalmente, a análise de impacto orçamentário estimou que a incorporação de secuquinumabe como alternativa aos agentes anti-TNF (ou seja, já na primeira etapa de terapia biológica) poderia gerar economia para o SUS a partir do primeiro ano. Portanto, o posicionamento de secuquinumabe apenas na falha dos agentes anti-TNF parece não ser aquele que proporciona tanto para os pacientes quanto para o SUS os melhores benefícios.

Sendo assim, a Novartis vem, mui respeitosamente, solicitar o reposicionamento de secuquinumabe já na primeira etapa de terapia biológica [para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos com resposta inadequada a terapia prévia com os MMCD-s (manifestação predominantemente periférica) e em pacientes adultos com resposta inadequada a terapia prévia aos AINEs (manifestação predominantemente axial)].

Para viabilizar a presente solicitação, uma nova busca na literatura científica foi realizada para a localização de publicações adicionais àquelas apresentadas anteriormente (documento protocolado em 11 de abril de 2017 (SIPAR: 25000.055002/2017-13), conforme descrita no capítulo 5 deste documento. Da mesma forma, novas análises econômicas foram conduzidas, utilizando o preço atualmente praticado junto ao Ministério da Saúde (capítulos 7 e 8).

2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Visão geral da doença

A artrite psoriásica (AP) é uma espondiloartrite (EpA) crônica e como tal, pertence a uma família de doenças reumáticas onde se inclui a espondilite anquilosante (EA), artrite reativa, artrite relacionada com a doença intestinal inflamatória e outras formas indiferenciadas de espondiloartrites [Rudwaleit et al., 2011; Poddubnyy, 2013; Garg et al. 2014]. A AP é uma forma única de artrite inflamatória, normalmente soronegativa para o fator reumatoide (FR) e para anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (ACPA), normalmente associada a psoríase. Existe evidência crescente sobre a importância da interleucina 17 (IL-17) na patogênese da AP [Jandus et al., 2008; Kagami et al., 2010; Lin et al., 2011; Noordenbos et al., 2012; Raychaudhuri et al., 2012; Sherlock et al., 2012; Huynh et al., 2013]. É também a segunda artrite inflamatória mais prevalente, após a artrite reumatoide [Huynh et al., 2013; Veale, 2013]. Resumidamente, pode-se afirmar que a ocorrência da AP está ligada a uma susceptibilidade genética de etiologia indefinida, associada a fatores ambientais infecciosos e imunogênicos [PCDT – Brasil, 2018].

2.2 Subtipos clínicos de artrite psoriásica e critérios de classificação

A AP pode afetar as articulações periféricas assim como a coluna vertebral; como tal, o envolvimento articular tem sido agrupado em diferentes subtipos [Eroschenko et al., 2009]. Nos últimos anos têm sido propostos vários sistemas de classificação para a AP. Segundo os critérios de Moll e Wright, pode ser atribuída a designação de AP se um doente com psoríase apresenta uma forma inflamatória de artrite, FR negativo e pode ser inserido num de cinco subgrupos clínicos [Eroschenko et al., 2009]. O Quadro 1 apresenta os subtipos de AP segundo os critérios de Moll e Wright para a classificação da AP.

Quadro 1. Subgrupos descritos por Moll e Wright para a classificação a AP.

Subtipos de AP	Definição
Oligoartrite assimétrica	Esta forma de Artrite Psoriásica afeta menos de 5 articulações simultaneamente, de um dos lados do corpo. O envolvimento das mãos e pés habitualmente ocorre primeiro, sendo frequente a tumefação difusa de um dedo da mão ou pé, com o aspeto característico de “dedo em salsicha” – denominado dactilite.
Poliartrite	Consiste no envolvimento simultâneo de várias articulações de ambos os lados do corpo, sendo as articulações mais frequentemente atingidas as das mãos, punhos, tornozelos e pés. Esta forma foi recentemente reconhecida como uma das mais frequentes, com predomínio no sexo feminino. Este padrão assemelha-se à artrite reumatoide, mas dois aspetos importantes que a diferenciam são o envolvimento das articulações interfalângicas distais (IFD) e uma menor tendência para a ocorrência de deformação e erosões, que no caso de surgirem também apresentam características distintas.
Acometimento da articulação interfalangeana distal	É considerado específico da Artrite Psoriásica, apesar de ocorrer em apenas 5 a 10% dos doentes. O envolvimento é sobretudo das interfalangeanas distais (IFD) das mãos e pés, acompanhando-se quase sempre de alterações das unhas. Por vezes há grande tumefacção e deformação do leito ungueal e da IFD, dificultando a avaliação da presença de artrite.
Espondilite predominante	Afeta predominantemente a coluna axial; pode ocorrer sem artrite periférica.
Artrite mutilante	É uma forma particularmente grave de Artrite Psoriásica, representando menos de 5% dos casos. Afeta principalmente as pequenas articulações das mãos e pés, com reabsorção do osso (osteólise) e destruição da articulação, levando a deformação e encurtamento dos dedos afetados, com excesso de pele.

Adaptado de Eroschenko et al., 2009.

A AP poliarticular afeta tipicamente as articulações periféricas num padrão assimétrico. A oligoarticular afeta menos de 5 articulações num padrão também ele assimétrico. A artrite mutilante é a forma mais grave de AP, podendo gerar graves deformações. A oligoartrite assimétrica é a forma mais prevalente de AP, seguida do tipo poliarticular, sendo os restantes subtipos mais raros, estimando-se a sua prevalência em aproximadamente 5% [Eder; Gladman, 2013]. A AP é caracterizada por uma dinâmica de variações na gravidade das suas formas, oligoartrite, poliartrite e espondilite.

Apesar de terem sido propostas várias modificações à classificação de Moll e Wright, no sentido de melhorar a especificidade dos critérios de classificação, nenhuma delas foi amplamente adotada. Em 2000 surgiu a classificação CASPAR (*Classification Criteria For Psoriatic Arthritis*) [Taylor et al., 2006]. Estes critérios incluem características dermatológicas, clínicas e radiológicas com elevada sensibilidade e especificidade para a AP (Quadro 2). Para cumprir os critérios de CASPAR, o doente deve apresentar doença articular inflamatória (articulações, coluna ou entesite) com três ou mais pontos nas seguintes 5 categorias mencionadas no Quadro 2.

Quadro 2. Critérios de CASPAR.

1. Evidência de psoríase	
Psoríase atual	2 pontos
História pessoal de psoríase	1 ponto
História familiar de psoríase	1 ponto
2. Distrofia ungueal	
Distrofia Ungueal típica com onicólise, <i>pitting</i> , hiperqueratose	1 ponto
3. Fator reumatóide negativo	
	1 ponto
4. Dactilite	
Inflamação e edema de todo o dedo	1 ponto
História de dactilite	1 ponto
5. Evidência radiológica de formação óssea	
Ossificações justa-articulares bem definidas, excluindo formação de osteófitos, no Raio X dos pés ou mãos.	1 ponto

Fonte: Taylor et al. 2006.

2.3 Sinais e sintomas

A AP é considerada uma doença inflamatória, crônica, imunomediada e soronegativa associada à psoríase, caracterizada por um conjunto complexo de manifestações clínicas, incluindo artrite periférica, artrite axial, dactilite, entesite, psoríase em placas e doença ungueal [Gladman et al., 2005; Boehncke; Menter, 2013].

Outros sintomas da artrite psoriásica incluem:

- cansaço generalizado;
- desconforto, dor ou tumefação sobre os tendões;
- dor e tumefação difusa de dedos (um ou vários, das mãos ou pés);
- desconforto, dor, tumefação ou rigidez em uma ou mais articulações;
- limitação do movimento articular;
- alterações das unhas.

Além da dor e rigidez articulares provocadas pela artrite psoriásica, pode ocorrer tumefação difusa nas áreas de ligação dos tendões aos ossos (entesite). Quase metade dos indivíduos com AP também apresenta episódios de dactilite, com tumefação dos dedos com o aspecto característico de “salsicha”. A dactilite pode estar associada com danos progressivos em várias articulações. Oitenta a 90% dos pacientes com AP sofrem de alterações nas unhas. Outras características típicas na AP são o eritema extenso nas articulações afetadas e por vezes o envolvimento axial da coluna [Gladman et al., 2005;

Gladman, 2006]. A AP é tipicamente irregular e imprevisível, alternando períodos de remissão com crises agudas [Gladman et al., 2001].

2.4 Características radiológicas

Os locais anatômicos onde as alterações de imagem são frequentemente observadas são: articulações interfalangeanas dos membros superiores e inferiores, articulações metacarpofalangeanas e metatarsofalangeanas, calcâneo, articulações sacrílicas e coluna vertebral. Alterações menos frequentes podem ser observadas nos joelhos, tornozelos, articulação esternoclavicular e costovertebral. Esta doença raramente afeta o quadril e as articulações glenoumerais [Wong, 2010]. As alterações radiográficas em pacientes com AP incluem: 1) tumefação do tecido mole periarticular, 2) estreitamento do espaço articular, 3) erosão periarticular, 4) osteólise (“*pencil in cup*”), 5) proliferação óssea (periarticular e osteíte) e 6) anquilose [Kavanaugh; Cassell, 2005].

2.5 Diagnóstico

Inexistem exames específicos para o diagnóstico de artrite psoriásica. O diagnóstico é feito principalmente com base no histórico, exame físico, usual ausência de fator reumatoide e achados radiográficos. O exame físico inclui a avaliação do número, local e distribuição das articulações envolvidas, além da presença de lesões de pele [Mease; Goffe, 2005; PCDT - Brasil, 2018].

As alterações laboratoriais mais características em pacientes com artrite psoriásica são elevações na taxa de sedimentação de eritrócitos (ESR – *Erythrocyte Sedimentation Rate*) ou velocidade de hemossedimentação (VHS), elevação de proteínas de fase aguda como proteína C-reativa (PCR) e alfa1-glicoproteína com hipergamaglobulinemia policlonal [Mease; Goffe, 2005; Goldenstein-Schainberg et al., 2012].

2.5.1 Diagnóstico diferencial

A AP deve ser distinguida de outras formas de artrite, especialmente da artrite reumatoide (AR), osteoartrose e artrite gotosa. Os indivíduos com AR podem apresentar nódulos reumatoides e sinais extra-articulares sem a presença de entesite e envolvimento axial central [Balakrishnan; Madnani, 2013]. A osteoartrose envolve principalmente as

articulações do joelho e do quadril [Balakrishnan; Madnani, 2013]. A artrite lúpica ocorre em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, afetando os punhos, mãos e joelhos [Balakrishnan; Madnani, 2013]. Uma tumefação aguda e dolorosa numa articulação pode ser observada numa artrite gotosa. A artrite gotosa é normalmente monoarticular, frequentemente envolvendo a articulação metatarsfalangeana. Um raio-X das articulações afetadas mostra áreas líticas com margens escleróticas descritas como “mordidas de rato” [Balakrishnan; Madnani, 2013]. O Quadro 3 apresenta as principais características que diferenciam a AP das demais artrites.

Quadro 3. Características que diferenciam a AP das demais artrites.

	Artrite psoriásica	Espondilite anquilosante	Artrite reativa	Doença inflamatória do intestino	Artrite reumatoide
Masculino: Feminino	1:1	3:1	3:1	1:1	1:3
Psoríase	Sempre	Improvável	Improvável	Improvável	Improvável
Distribuição	Qualquer	Axial, membros inferiores	Membros inferiores	Membros inferiores	Qualquer
Dactilite	+	-	+	-	-
Entesite	+	+	+	-	-
Outras lesões na pele	Alterações ungueais	-	Queratodermia Blenorrágica	Eritema nodoso Pioderma gangrenoso	-

Fonte: Gladman, 2006; Dhir; Aggarwal, 2013.

2.5.2 Diagnóstico da AP de acordo com o PCDT

Para o diagnóstico, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para artrite psoriásica recomenda a aplicação dos critérios CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis Study Group*), por apresentar maior acurácia diagnóstica e facilidade de aplicação na prática clínica [PCDT - Brasil, 2018].

O PCDT também estabelece que, o diagnóstico de AP se baseia no local da inflamação articular definidas de acordo com as seguintes manifestações [PCDT - Brasil, 2018]:

1. *Artrite periférica*: dor e aumento de partes moles ou derrame articular em articulações periféricas ou alterações radiológicas, independentemente do método utilizado: radiografia, ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM);

2. *Artrite axial*: acometimento de qualquer região da coluna, com mais de três meses de evolução, que melhora com a prática de exercício físico e sem alívio da dor com o repouso; ou acometimento da articulação sacroilíaca confirmado por radiografia simples (com sacroileíte bilateral graus 2-4 ou unilateral graus 3 ou 4) ou RM com edema de medula óssea. Os graus de sacroileíte à radiografia simples de articulações sacroilíacas são assim definidos: 0=normal; 1=alterações suspeitas; 2=alterações mínimas (áreas localizadas e pequenas com erosão ou esclerose, sem alterações na largura da linha articular); 3=alterações inequívocas (sacroileíte moderada ou avançada, com erosões, esclerose, alargamento, estreitamento ou anquilose parcial); 4=anquilose total, conforme os critérios estabelecidos pela ASAS (*Assessment in Spondyloarthritis International Society*);
3. *Entesite*: dor e presença de edema na região das enteses ou alterações em exames de imagem (radiografia simples, US, TC ou RM).

Após o diagnóstico, procede-se à avaliação da atividade da doença segundo o componente predominante. Assim, adotando recomendações internacionais, o PCDT preconiza o uso do *Disease Activity in Psoriatic Arthritis* (DAPSA), para a avaliação da artrite periférica; *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS), para a avaliação da artrite axial; e *Leeds Enthesitis Index* (LEI), para a avaliação de entesites. Já para o componente de pele recomenda-se a ferramenta *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase [PCDT - Brasil, 2018].

2.6 Prognóstico

Geralmente, o prognóstico da AP irá depender de fatores tais como: a extensão e gravidade da doença, tanto das articulações como da pele, gênero feminino, idade jovem e alguns tipos de Antígeno Leucocitário Humano (HLA) [Gladman et al., 1995]. Também é importante salientar que o dano articular já pode ocorrer num estado precoce da doença e, portanto, o diagnóstico tardio tem impacto adverso nos resultados do tratamento, função física e qualidade de vida [Kane et al., 2003; Gladman et al., 2005; Farhey; Hess, 2010; Gladman et al., 2011].

No estudo realizado por Kane et al. (2003) em pacientes com AP inicial, observou-se que 5 meses após o início dos sintomas, 27% dos pacientes apresentavam doença erosiva com significado clínico, sugerindo que a AP é agressiva desde o seu estado mais precoce. Observou-se ainda que 47% dos doentes apresentavam doença erosiva após dois anos de seguimento, apesar da maioria ter iniciado tratamento com medicamentos antirreumáticos modificadores do curso da doença (MMCD-s) [Kane et al., 2003].

No estudo prospectivo de Gladman et al. (2011), observou-se que a progressão da doença foi mais evidente em pacientes que apresentavam uma progressão estável por mais de dois anos [Gladman et al., 2011]. Neste estudo, os pacientes foram divididos em dois grupos: no primeiro, pacientes foram acompanhados e vistos até dois anos pós-diagnóstico (grupo 1) e no segundo grupo, pacientes com mais de dois anos de doença diagnosticada (grupo 2). Feito o ajuste por idade, gênero, educação e dano articular na primeira visita e por tratamento, o segundo grupo apresentou piores níveis de progressão da AP comparativamente ao grupo 1 [Gladman et al., 2011].

2.7 Epidemiologia

Os estudos epidemiológicos sobre AP são influenciados por uma série de fatores, tornando a estimativa da sua prevalência uma tarefa desafiadora [Setty; Choi, 2007]. Primeiro, é frequente que pacientes com psoríase moderada não sejam identificados nestes estudos epidemiológicos. Segundo, a AP pode entrar num período de remissão e não ser diagnosticada durante um exame clínico. Além disso, os diversos critérios para classificação da AP dificultam a tarefa de comparar a prevalência da AP em diferentes estudos [Akgul; Ozgocmen, 2011]. As diferenças genéticas, fatores ambientais e tipo de populações em estudo podem também contribuir para a variação na prevalência [Hoff et al., 2015].

A prevalência da AP na população geral encontra-se entre 0,01% e 0,67%, conforme Quadro 4. A prevalência mais baixa foi reportada na Ásia (0,01%)[Zeng et al., 2008], e a prevalência mais alta foi identificada como sendo em Itália (0,42%) [Salaffi et al., 2005], Austrália (0,50%)[Minaur et al., 2004] e Noruega (0,67%) [Hoff et al., 2015].

Quadro 4. Prevalência da AP na população geral.

País	Tipo de estudo	Prevalência na população geral	Referência bibliográfica
Austrália	Estudo epidemiológico de base populacional	0,5%	Minaur et al., 2004.
China	Estudo epidemiológico de base populacional (vários estudos)	0,01% a 0,1%	Zeng et al., 2008.
Dinamarca	Estudo transversal	0,14 a 0,15%	Pedersen et al., 2008.
Espanha	Inquérito a doentes	0,17%	Fernandez-Sueiro et al., 2012
EUA	Estudo transversal	0,25%	Gelfand et al., 2005.
EUA	Estudo retrospectivo	0,15%	Wilson et al., 2009.
França	Estudo epidemiológico de base populacional – seleção da amostra em duas fases	0,19%	Saroux et al., 2005.
Itália	Estudo epidemiológico de base populacional	0,42%	Salaffi et al., 2005.
Noruega	Estudo epidemiológico de base populacional	0,67%	Hoff et al., 2015.
Noruega	Estudo epidemiológico de base populacional	0,67%	Hoff et al., 2015.
Reino Unido	Estudo transversal	0,19%	Ogdie et al., 2013.
Suécia	Estudo epidemiológico com registo de base populacional (<i>Skane Healthcare</i>)	0,28%	Lofvendahl et al., 2014.

No Brasil, a prevalência de AP no grupo das espondiloartrites foi estimada em 13,7%, sendo a segunda espondiloartropatia mais prevalente, e levando-se em conta alguns possíveis enganos nos critérios de inclusão de pacientes [Sampaio-Barros, 2011].

Em 75% dos casos, a AP se manifesta após o aparecimento das lesões cutâneas; concomitantemente em 10%; e em 15% precede a psoríase [PCDT - Brasil, 2018]. A proporção de pacientes com AP e psoríase concomitante está apresentada no Quadro 5, onde a gravidade da psoríase foi categorizada (pelo autor) em leve (área da superfície corporal (BSA) < 3%), moderada (BSA 3%-10%) e grave (BSA > 10%).

Quadro 5. Proporção de pacientes com AP e psoríase concomitantemente.

Gravidade da psoríase	BSA %	Proporção de pacientes com AP
Leve	BSA < 3%	27,9 %
Moderada	BSA 3-10 %	31,4 %
Grave	BSA > 10%	46,4 %

BSA: Área da Superfície Corporal. Adaptado de Armstrong et al., 2013.

A incidência anual da AP na população geral está compreendida entre 0,1-23,1 casos por 100.000 habitantes [Alamanos et al., 2008]. O pico de incidência da AP ocorre entre a quarta e a quinta décadas de vidas [Trontzas et al., 2005] apresentando distribuição igual entre os gêneros [Wilson et al., 2009].

2.8 Tratamento

Apesar de não haver, até o momento, um tratamento específico para a cura, os recursos terapêuticos disponíveis possibilitam, de um modo geral, um adequado controle da doença [Sampaio-Barros et al., 2004].

A abordagem ideal para a AP inclui tratamento farmacológico e não-farmacológico combinados. O tratamento não-farmacológico aborda o controle dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais, o abandono do tabagismo e outras drogas, controle do consumo de álcool, prática de exercícios físicos supervisionada e perda de peso. O tratamento farmacológico compreende o uso de anti-Inflamatórios não esteroidais (AINEs), ibuprofeno e naproxeno; os glicocorticoides prednisona e metilprednisolona; os medicamentos modificadores do curso da doença-sintéticos (MMCD-s) sulfassalazina (SSZ), metotrexato (MTX), leflunomida e ciclosporina; os medicamentos modificadores do curso da doença-biológicos (MMCD-b) adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e secuquinumabe [PCDT - Brasil, 2018].

2.8.1 Tratamento farmacológico

AINEs e glicocorticoides

Os AINEs ibuprofeno ou naproxeno representam a primeira linha de tratamento da AP com manifestações articulares, com o intuito de promover o alívio de sinais e sintomas musculoesqueléticos [PCDT - Brasil, 2018]. Dois ensaios clínicos randomizados controlados por placebo avaliaram o uso de AINE em pacientes com AP e demonstraram melhora nos sinais e sintomas da doença a curto prazo placebo [Sarzi-Puttini et al., 2001; Kivitz et al., 2007]. Estudos comparativos não evidenciaram qualquer diferença de eficácia entre os diferentes AINEs [Lassus, 1976; Lonauer; Wirth, 1980; Leatham et al., 1982]. No entanto, é necessário considerar mais uma opção terapêutica para o tratamento de AP, principalmente no caso dos pacientes com maior risco de eventos cardiovasculares e gastrointestinais [Kearney et al., 2006; Hernández-Díaz et al., 2006].

Injeções intra-articulares de corticoide podem ser utilizadas como terapia adjuvante nas manifestações localizadas da doença [PCDT - Brasil, 2018]. Uma revisão sistemática concluiu que glicocorticoide intra-articular pode ser indicado, especialmente para pacientes com mono- ou oligoartrite, e sob a forma sistêmica em casos que apresentem poliartrite com

sinovite exuberante, sem resposta ou com contraindicação ao uso de AINE [Soriano et al., 2006].

Medicamentos modificadores do curso da doença - sintéticos (MMCD-s)

Os medicamentos modificadores do curso da doença-sintéticos (MMCD-s), tais como metotrexato (MTX), sulfassalazina, leflunomida e ciclosporina, são usados como segunda linha terapêutica para os casos de AP periférica com persistência dos sintomas musculoesqueléticos [PCDT - Brasil, 2018]. A evidência científica que suporta os benefícios clínicos e radiográficos do metotrexato na AP é escassa [Kingsley et al., 2012]. O estudo clínico MIPA (*The Methotrexate in Psoriatic Arthritis*), que avaliou a eficácia e segurança de MTX em 221 doentes com AP, não demonstrou evidência quanto à eficácia do tratamento na sinovite, doença ativa em contagem de articulações, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), dor e resultados na escala HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) após 6 meses de tratamento [Kingsley et al., 2012]. O principal motivo para a descontinuação do tratamento em 16 doentes com AP foi o aparecimento de efeitos adversos, e em especial a toxicidade do MTX [Kingsley et al., 2012].

Medicamentos modificadores do curso da doença-biológicos (MMCD-b)

Os medicamentos modificadores do curso da doença-biológicos (MMCD-b) aprovados no Brasil incluem os agentes anti-TNF (etanercepte, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol e golimumabe), um bloqueador das citocinas IL-12 e IL-23 (ustequinumabe) e um bloqueador da citocina IL-17 (secuquinumabe). O secuquinumabe (COSENTYX®) foi aprovado pela ANVISA em 28/12/2015 sendo o primeiro anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga e neutraliza seletivamente a citocina pro-inflamatória interleucina-17A. A indicação para o tratamento de pacientes com artrite psoriásica foi publicada no DOU de 30 de maio de 2016 (Resolução-RE nº 1.394 de 30 de maio de 2016) [Anexo 2]. Secuquinumabe (COSENTYX®) é o objeto desta submissão.

2.9 Medição de resultados em saúde na artrite psoriásica

O grupo de trabalho para a AP, *Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials* (OMERACT 7 e 8), em colaboração com o GRAPPA, desenvolveu um conjunto de 6 indicadores (atividade da doença nas articulações periféricas e na pele, avaliação global do doente, avaliação da dor, função física e qualidade de vida relacionada à saúde) que devem ser incluídos em todos os ensaios clínicos da AP [Mease, 2009]. A fadiga é um indicador importante, avaliado através das seguintes escalas: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy- Fatigue* (FACIT-fatigue), *Krupp Fatigue Severity Scale* (KFSS), *Multidimensional Assessment of Fatigue* (MAF) e *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI). As medidas de resultados utilizadas na AP estão resumidas no Quadro 6. Estas medidas têm sido utilizadas em ensaios clínicos envolvendo pacientes com AP, pois avaliam de forma eficaz os sinais e sintomas nas articulações periféricas e na pele, a função, qualidade de vida, fadiga e dano estrutural determinado por Raios-X, permitindo uma boa distinção entre o tratamento ativo e placebo.

Quadro 6. Medidas de resultados em saúde na artrite psoriásica.

Áreas envolvidas	Indicador	Manifestações	Instrumentos	Índices compostos
Artrite- componente articular periférico	Atividade da artrite	Sinais e sintomas	Contagem tendões com atividade	ACR 20/50/70
			Contagem articulações edemaciadas	DAS/EULAR, DAS28, DAS44, DAS99
			Avaliação da dor articular (VAS) pelo paciente	PsARC
		Reagentes de fase aguda	Rigidez matinal	DAREA ou DAPSA, CPDAI, PsAJAI, PASDAS, MDA, AMDF
			Avaliação global da artrite (VAS) pelo médico	
			Avaliação global da artrite (VAS) pelo paciente	
		Estado funcional	Taxa de Sedimentação Eritrocitária	
			Proteína C Reativa	
		Qualidade de vida	HAQ	
			AIMS, FACIT	
Dano radiográfico		SF-36, EQ-5D		
		PSA-QOL		
		Sharp/van der Heijde (mTSS)		
		PsA Ratingen Score (PARS)		
		PsA Sharp Method		
Características associadas	Entesite	Sinais e sintomas	SPARCC	
			LEI, MASES	
Artrite axial	Atividade artrite	Sinais e sintomas	Dor VAS	BASDAI
			Rigidez matinal	
			BASFI	
Envolvimento dermatológico	Atividade na pele	Sinais e sintomas	mSASSS	ASAS
			Eritema	
			Endurecimento/ Espessamento	
		Qualidade de vida	Escala	
			Extensão (BSA)	
Características associadas	Atividade ungueal	Sinais e sintomas	SF-36, EQ-5D	NAPSI
			DLQI	

ACR- American College of Rheumatology; ASAS- assessment in ankylosing spondylitis; AMDF- Arithmetic Mean of Desirability Function; BASFI- Bath ankylosing spondylitis functional index; BASDAI- Bath ankylosing spondylitis disease activity index; CPDAI- Composite psoriatic arthritis disease activity index; PCR- proteína C Reativa; DAREA- Disease activity in Reactive arthritis; DAS- disease activity score; DLQI- dermatology life quality index; DAPSA- disease activity for psoriatic arthritis; TSE- taxa de sedimentação eritrocitária; EULAR- European League Against Rheumatism; EQ-5D- EuroQol 5D questionnaire; HAQ- Health Assessment Questionnaire; LDI- The Leeds Dactylitis Instrument; LS-PGA- Lattice System Psoriasis Global Assessment; MASES- Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; MDA- minimal disease activity; mSASSS- modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score; NAPSI- nail assessment in psoriasis; NPF-PS- National Psoriasis Foundation psoriasis score; PASDAS- Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PASI- psoriasis area severity index; PsA- artrite psoriásica; PsARC- Psoriatic Arthritis Response Criteria; PsAJAI- Psoriatic Arthritis Joint Activity Index; QdV- qualidade de vida; SF-36- short form 36; VAS-escala visual analógica"

Fontes: Kavanaugh; Cassell, 2005; Her; Kavanaugh, 2014.

2.9.1 Métodos de pontuação e avaliação radiológica

Têm sido propostos vários métodos para quantificar e avaliar os danos estruturais em articulações periféricas em doentes com AP. Estes métodos foram originalmente desenvolvidos e testados para a AR e posteriormente adaptados para a AP.

Índice funcional de Steinbrocker modificado:

O índice funcional de Steinbrocker modificado quantifica cada articulação numa escala de 0-4, em que 0 é normal, 1 reflete osteopenia justa-articular ou tumefação em tecido mole, 2 indica a presença de erosão, 3 a presença de erosão e estreitamento articular e 4 a destruição total de tecido, por lise óssea ou anquilose [van der Heijde et al., 2005].

Método de pontuação na AP baseado no índice de Sharp modificado:

No método de pontuação de Sharp modificado para a AP são quantificadas as erosões, estreitamento do espaço articular, e outras características normalmente observadas na AP, nomeadamente periostite justa-articular e no punho [van der Heijde et al., 2005].

Método de Sharp–van der Heijde modificado para a AP:

O método imagiológico mais utilizado em ensaios clínicos de AP é o escore de Sharp/van der Heijde (mTSS), que permite captar o dano estrutural baseado em radiografias da mão, pulso e pés [van der Heijde et al., 2005]. Este índice, desenvolvido inicialmente para a AR, foi modificado e validado para a AP de forma a incluir as articulações interfalângicas distais (AID). Este método avalia as erosões, estreitamento do espaço, sub-luxações, anquilose, osteólise e articulações interfalângicas distais. A pontuação máxima para as erosões é 200 para as mãos e 120 para os pés; a pontuação máxima para a diminuição do espaço interlinha é de 160 para as mãos e 48 para os pés. Como tal, a pontuação máxima para as erosões é de 320 e para o estreitamento é 208. Quanto mais alta a pontuação, mais elevado o dano articular total [van der Heijde et al., 2005].

Índice de Rater na artrite psoriásica:

A pontuação de classificação PARS (*Psoriatic Arthritis Ratingen Score*) foi desenvolvida especificamente para a avaliação radiográfica de indivíduos com AP. Este escore inclui 40 articulações nas mãos e pés e todas as articulações são avaliadas e quantificadas separadamente em termos de destruição e proliferação de danos. O índice de destruição é baseado na área de superfície destruída na articulação, numa escala de 0-5. O

índice de proliferação avalia qualquer tipo de proliferação óssea associada à AP numa escala de 0-4. O índice de destruição (0-200) e índice de proliferação (0-160) são adicionados resultando num score final de 0-360 para cada doente [van der Heijde et al., 2005].

2.9.2 Medidas de qualidade de vida

Existem vários instrumentos que permitem captar e avaliar o impacto que a AP tem na qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL). A qualidade de vida pode ser categorizada como genérica ou específica para uma patologia. As medidas genéricas podem ser aplicadas a um vasto conjunto de doenças, sendo usadas para avaliar a saúde geral, inclusive as comorbidades; as medidas de HRQoL específicas por doença focam-se em fatores específicos relevantes para a patologia em avaliação e podem ser mais sensíveis às respostas ao tratamento (Gossec et al., 2014; Mease, 2009). Um resumo das medidas HRQoL gerais e específicas para a AP pode ser encontrado no Quadro 7.

Quadro 7. Sumário das medidas de HRQoL específicas para psoríase e artrite psoriásica.

Instrumento	Descrição / comentários
Instrumentos Genéricos	
SF-36	<ul style="list-style-type: none"> – Questionário com 36 itens que avalia 8 domínios (função física, limitações físicas, dor, percepção do estado de saúde, vitalidade, dinâmica social, limitações emocionais e psicológicas, e saúde mental) que podem ser combinadas de forma a obter uma avaliação física e mental. – Simples de ser preenchido pelos pacientes.
HAQ	<ul style="list-style-type: none"> – O teste completo HAQ tem 5 dimensões genéricas centradas no doente (prevenção da incapacidade funcional, prevenção da dor e desconforto, prevenção de efeitos adversos do tratamento, manter custo-efetividade do tratamento e prevenção da morte). – O teste abreviado HAQ foca-se na incapacidade física do doente (HAQ-DI; 20 questões com 8 subescalas quantificadas de 0-3), dor (VAS 0-100) e saúde geral do doente (VAS 0-100). – Fácil de preencher pelos doentes (aproximadamente 5min para a versão abreviada e 20-30min para a versão completa do HAQ). – Amplamente utilizado, traduzido e validado em várias línguas, correlacionado com um amplo conjunto de medidas relacionadas com saúde, preditor de produtividade, mobilidade, consumo de recursos, custos e morte.
NHP	<ul style="list-style-type: none"> – Inclui dor, atividade física, energia, qualidade do sono, isolamento social, e reação emocional. – Os itens avaliados no NHP têm ligação às categorias ICF relativas à função corporal, participação em atividade física e fatores ambientais.
EuroQoL, EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> – 5 itens que avaliam dimensões tais como: mobilidade, autocuidados em saúde, atividades habituais, dor/desconforto, ansiedade/depressão, avaliação geral do estado de saúde (VAS com 100 cm) – Questionário com menos perguntas em relação a qualquer outro HRQoL, demorando menos de 5 min a ser completado. – 16 itens que podem ser transpostos a categorias ICF (4 a funções corporais e 12 a participação em atividades).
Instrumentos específicos	
HAQ-SK	<ul style="list-style-type: none"> – Consiste num questionário HAQ de pequena extensão com 3 questões adicionais sobre o impacto da psoríase na função e uma escala VAS de 15cm para a gravidade da psoríase – Não avalia impacto social ou psicológico da psoríase
PsAQoL	<ul style="list-style-type: none"> – 20-Itens que constituem um instrumento de verdadeiro/falso derivado de entrevistas com doentes de AP focando-se em 4 áreas: reação ao diagnóstico, mudanças na vida quotidiana, adaptação e aceitação, e preocupações com o futuro) – Fácil de administrar (3-4 min para completar), consistente com outros testes
PSAID	<ul style="list-style-type: none"> – Questionário preliminar para avaliar o impacto da AP na vida dos doentes, tendo resultado de uma iniciativa conjunta de 13 países e da EULAR. Existem duas versões disponíveis: uma para a prática clínica (PSAID-12) com 12 domínios, e uma para ensaios clínicos (PSAID-9) com 9 domínios. O novo instrumento de 2014 ainda aguarda validação adicional.

EuroQoL, EQ-5D- European Quality of Life Instrument; HAQ, Health Assessment Questionnaire; HAQ-DI- Health Assessment Questionnaire-Disability Index; HAQ-SK- Health Assessment Questionnaire-Skin; HRQoL- health related quality of life; ICF- International Classification of Functioning, Disability and Health; NHP, Nottingham Health Profile; AP- artrite psoriásica; PsAQoL- Psoriatic Arthritis Quality of Life; PSAID- Psoriatic Arthritis Impact of Disease; SF-36- Short Form-36; VAS- escala visual analógica
 Adaptado de: Gossec et al., 2014; Mease, 2009.

2.10 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)

Os fármacos e esquemas de administração preconizados pelo PCDT estão apresentados no Quadro 8.

Quadro 8. Fármacos e esquemas de administração recomendados pelo PCDT de artrite psoriásica.

Fármacos	Esquemas de administração
Ibuprofeno: comprimidos revestidos de 200, 300 e 600 mg	600 a 3.200 mg/dia, por via oral, divididos em 3 administrações (8/8 horas)
Naproxeno: comprimidos de 250 e 500 mg	500 a 1.500 mg/dia, por via oral, divididos em 3 administrações (8/8 horas)
Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg	5 a 20 mg/dia, por via oral, divididos em até 3 administrações (8/8 horas)
Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral 100 mg/mL em frasco de 50 mL	3 a 5 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 2 administrações (12/12 horas)
Leflunomida: comprimidos de 20 mg	20 mg, por via oral, 1 vez/dia
Sulfasalazina: comprimidos de 500 mg	500 a 3.000 mg/dia, por via oral, divididos em até 3 administrações (8/8 horas)
Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; frasco de 50 mg/2 mL	7,5 a 25 mg, via oral, subcutâneo ou intramuscular, a cada semana
Metilprednisolona: frasco de 40 mg/2 mL	40 a 80 mg, intra- ou periarticular, até 3 vezes/ano
Adalimumabe: seringa preenchida de 40 mg	40 mg, subcutâneo, a cada 2 semanas (no máximo 2 vezes/mês)
Etanercepte: frasco-ampola de 25 mg e 50 mg, seringa preenchida de 50 mg	50 mg, subcutâneo, a cada semana (no máximo 4 vezes/mês).
Infliximabe: frasco-ampola de 100 mg/10 mL	5 mg/kg, intravenoso, nas semanas 0, 2, 6 e, posteriormente, a cada 8 semanas
Golimumabe: solução injetável 50mg/0,5mL com caneta aplicadora	50 mg, subcutâneo, 1 vez/mês (apenas pacientes adultos)
Secuquinumabe: solução injetável 150mg/mL com caneta aplicadora	A dose de indução é de 150 mg por injeção subcutânea com administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção uma vez a cada 4 semanas. Para os pacientes que usaram anteriormente medicamento anti-TNF ou pacientes com psoríase moderada a grave concomitante, a dose de indução é de 300 mg por injeção subcutânea, com administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção uma vez a cada 4 semanas. A dose de 300 mg é administrada em duas injeções subcutâneas de 150 mg. Aprovado apenas para pacientes adultos.

Fonte: PCDT - Brasil, 2018

Os agentes anti-TNF (infliximabe, etanercepte, adalimumabe, golimumabe) são alternativas de tratamento para os pacientes com artrite psoriásica ativa com resposta inadequada aos AINEs ou MMCD-s. O secuquinumabe é alternativa de tratamento na falha de anti-TNF.

2.11 Ônus da doença

2.11.1 Mortalidade

As principais causas de morte em doentes com AP foram as doenças cardiovasculares, do sistema respiratório, doença maligna e ferimentos (Quadro 9). Em todos os estudos que reportaram causas de morte associadas à AP observou-se que a doença cardiovascular foi a principal, entre todas as restantes, à exceção de um estudo que apontou para a infeção como principal causa de morte em 33% dos indivíduos [Mok et al., 2011].

Quadro 9. Frequência das causas de morte em doentes com AP reportadas em vários estudos.

Autor	Wong et al. (1997)	McHugh et al. (2003)	Alamanos et al. (2003)	Ali et al. (2007)	Buckley et al. (2010)	Mok et al. (2011)
n.º total de doentes	428	87	221	680	453	778
n.º total de mortes	53	9	4	106	37	51
Causas da morte						
Cardiovascular	28%	55%	50%	25%	38%	20%
Respiratória	21%	11%	25%	10%	27%	2%
Câncer	17%	11%	0	24%	14%	20%
Ferimentos/envenenamento	15%	0	25%	5%	-	4%
Infeção	-	-	-	-	-	33%
Outras causas conhecidas	8%	0	0	5%	-	18%
Causas desconhecidas	11%	11%	0	25%	-	4%

Adaptado de: Gladman, 2008; Buckley et al., 2010; Arumugam; McHugh, 2012.

Estudos também evidenciaram que os pacientes com AP têm um risco de mortalidade significativamente superior ao da população em geral [Wong et al., 1997; Ali et al., 2007; Love et al., 2013]. Um estudo de coorte longitudinal observacional realizado na Universidade de Toronto reportou que os pacientes com AP têm um risco de mortalidade mais elevado – taxa de mortalidade normalizada (TMN) 1,62 (IC 95% 1,21-2,12) – comparativamente à população geral [Wong et al., 1997]. Um estudo subsequente num coorte mais extenso de doentes com AP mostrou uma TMN de 1,36 (1,25 para homens e 1,47 para mulheres) e também uma melhora no risco de morte ao longo do tempo, talvez devido ao diagnóstico mais precoce e a uma estratégia terapêutica mais agressiva durante o período de seguimento mais recente [Ali et al., 2007].

Em outro estudo realizado em Hong Kong, utilizando registos hospitalares locais, a TMN ajustada ao género e idade foi de 1,59% mais alta nas mulheres com 1,96 (95% IC 1,14-2,77) do que nos homens com 1,40 (95% IC 0,89-1,90) [Mok et al., 2011].

O Quadro 10 resume os estudos de mortalidade na artrite psoriásica.

Quadro 10. Estudos de mortalidade na artrite psoriásica.

País e ano	n.º de pacientes com AP	TMN* (95% IC)	Comentários	Autor (es)
Bath, Reino Unido (2003)	100	-	Coorte longitudinal observacional: ocorreram 9 mortes	McHugh et al., 2003
EUA, Mayo Clinic (2000)	66	-	Sobrevida idêntica à população geral	Shbeeb et al., 2000
Noroeste da Grécia (2003)	221	-	Ocorreram 4 mortes	Alamanos et al., 2003
Canada (1997)	428	1,62 (1,21-2,12)	Coorte longitudinal observacional	Wong et al., 1997
Canada (2007)	680	1,36 (1,12-1,64)	Coorte longitudinal observacional	Ali et al., 2007
Reino Unido (2010)	453	-	Sobrevida idêntica à população geral	Buckley et al., 2010
Reino Unido (1989)	40	-	Não ocorreram mortes	Coulton et al., 1989
China (2011)	778	-	Sobrevida idêntica à população geral	Mok et al., 2011
Islândia (2013)	293	1,06	Sobrevida idêntica à população geral	Love et al., 2013

*Taxa de Mortalidade Normalizada (TMN) comparativamente à população em geral.

A associação entre o tratamento com biológicos e a mortalidade foi avaliada numa coorte de pacientes com doenças autoimunes [Herrinton et al., 2012]. As doenças autoimunes avaliadas incluíram artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, psoríase e doença inflamatória intestinal. As taxas de mortalidade foram idênticas nos três agentes biológicos avaliados (etanercepte, adalimumabe e infliximabe) [Herrinton et al., 2012], demonstrando que estes agentes não estão associados a um aumento na mortalidade em pacientes com AP [Herrinton et al., 2012].

2.11.2 Comorbidades

As comorbidades mais importantes associadas à AP incluem doença cardiovascular prematura, complicações infecciosas, risco de doença maligna, depressão, ansiedade e osteoporose (Tabela 1). Num estudo observacional, a prevalência de comorbidades foi relativamente alta numa amostra de 631 doentes, 42% dos quais reportando ≥ 3 comorbidades [Husted et al., 2013].

Tabela 1. Comorbidades na artrite psoriásica.

Número de comorbidades	Quantidade comorbidade (%)
< 3	365 (57,8)
≥ 3	266 (42,2)
Tipo de comorbidade	
Doença cardiovascular*	48 (7,6)
Hipertensão	221 (35,0)
Hiperlipidemia	124 (19,7)
Diabetes Mellitus tipo II	72 (11,4)
Obesidade	204 (32,3)
Doença respiratória*	70 (11,1)
Doença gastrointestinal*	37 (5,9)
Doença neurológica*	49 (7,8)
Doença autoimune*	55 (8,7)
Doença hepática*	15 (2,4)
Depressão/ansiedade	130 (20,6)
Doença maligna	56 (8,9)
Outras doenças musculoesqueléticas*	377 (59,7)
Infeção	216 (34,2)
Fibromialgia	139 (22,0)

*Doença cardiovascular: angina, enfarte agudo do miocárdio, cardiomiopatia, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e acidente cerebrovascular. Doença respiratória: asma, DPOC e apneia do sono. Doença Gastrointestinal: úlcera e síndrome do colón irritável. Doença neurológica: neuropatia, doença convulsiva e esclerose múltipla. Doença autoimune: doença tiroideia, doença celíaca, diabetes tipo I, síndrome de Sjögren e lúpus eritematoso. Doença hepática: Esteato-hepatite e hepatite. Doenças musculoesqueléticas: osteoporose e osteoartrite.

Fonte: Husted et al., 2013.

Khraishi et al. (2011) realizaram um estudo de coorte com o objetivo de descrever o perfil dos pacientes com AP inicial e bem estabelecida e respectivas comorbidades. A comorbidade mais frequente foi a hipertensão arterial, seguida da obesidade, diabetes, disfunção renal e DPOC (Tabela 2). Os pacientes do grupo ‘AP bem estabelecida’ apresentaram um risco aumentado de hipertensão, doença de Crohn, ansiedade, depressão, tuberculose e úlceras pépticas, comparativamente aos doentes com ‘AP inicial’. Por sua vez, os pacientes do grupo ‘AP inicial’ apresentaram risco aumentado de doença coronária e angina comparativamente à população geral [Khraishi et al., 2011].

Tabela 2. Prevalência de comorbidades em função do grupo de pacientes com AP.

Comorbidade	Grupo com AP bem estabelecida n (%)	Grupo com AP precoce n (%)	Total n (%)
Hipertensão	42 (39,3)	15 (28,8)	57 (34,5)
Angina	1 (0,9)	2 (3,8)	3 (1,8)
Doença Cardíaca Coronária	2 (1,9)	3 (5,8)	5 (3,0)
Diabetes mellitus	12 (11,1)	7 (13,5)	19 (11,5)
Câncer colorretal	3 (2,8)	- (-)	3 (1,8)
Linfoma	- (-)	1 (1,9)	1 (0,6)
Câncer (outro)	3 (2,8)	- (-)	3 (1,8)
Crohn /colite	9 (8,3)	2 (3,8)	11 (6,7)
Ansiedade, depressão	11 (10,2)	2 (3,8)	13 (7,9)
Obesidade	32 (30,5)	12 (25,0)	44 (26,7)
DPOC	10 (9,4)	6 (11,5)	16 (9,7)
Doença renal	10 (9,4)	7 (13,5)	17 (10,3)
Doença hepática	3 (2,8)	4 (7,7)	7 (4,2)
Tuberculose	6 (5,6)	- (-)	6 (3,6)
Úlcera péptica	6 (6,2)	1 (2,4)	7 (4,2)
Esclerose múltipla	1 (0,9)	- (-)	1 (0,6)

Adaptado de Khraishi et al., 2011.

Outro estudo realizado por Husted et al. (2001) mostrou que a prevalência da hipertensão, obesidade, hiperlipidemia, diabetes mellitus tipo II e pelo menos 1 evento cardiovascular foi significativamente superior em paciente com AP comparativamente a pacientes com psoríase sem artrite [Husted et al., 2001].

Haque et.al examinaram a associação entre AP e comorbidades e compararam o resultado com outros tipos de espondilartropatias (EpA). Observou-se os doentes do grupo AP registavam maior número de comorbidades comparativamente ao grupo EpA ($p < 0,05$). Entre todas as comorbidades, como esperado, verificou-se que a doença cardiovascular constituiu o principal grupo de doença em ambos os grupos [Haque et al., 2013].

Doença cardiovascular

Vários estudos destacam a relação entre AP e o desenvolvimento de aterosclerose e doença cardiovascular [Kibari et al., 2014; Khraishi; Aslanvov, 2014]. Um estudo retrospectivo longitudinal, de caso-controle, realizado com pacientes de AP entre 2000 e 2012, utilizando o maior registro de saúde de Israel (*Clalit Health Services*) teve como objetivo identificar a prevalência e risco que estes pacientes apresentarem doenças cardiovasculares [Kibari et al., 2014]. Uma análise comparativa demonstrou uma prevalência mais alta das seguintes comorbidades nos pacientes com AP: Doença cardíaca isquêmica

(18,95% vs. 14,49% $p < 0,0001$), valvulopatia (6,99% vs. 5,10% $p < 0,0001$), Insuficiência Cardíaca Crônica (5,98% vs. 4,61% $p < 0,001$), cardiomiopatia (1,28% vs. 0,80% $p < 0,010$), doença coronária (2,53% vs. 1,99% $p = 0,053$) e doença vascular periférica (4,87% vs. 3,68% $p = 0,001$) – comparativamente ao grupo controle [Kibari et al., 2014].

Num estudo observacional, 280 pacientes foram acompanhados prospectivamente entre janeiro de 2009 e dezembro de 2013, com o objetivo de avaliar a prevalência de comorbidades em pacientes com AP e o seu impacto no risco cardiovascular [Khraishi; Aslanvov, 2014]. O risco cardiovascular em 10 anos foi associado a um conjunto de parâmetros: idade no diagnóstico da AP ($p < 0,001$; 95% IC 0,29-0,57), duração da AP ($p < 0,001$; 95% IC 0,27-0,45), comorbidades cardiovasculares tradicionais tais como dislipidemia ($p < 0,001$), hipertensão ($p = 0,019$), diabetes ($p < 0,001$), doença coronariana ($p = 0,015$), doença cerebrovascular ($p = 0,003$), tabagismo ($p = 0,011$) e doença vascular periférica ($p < 0,001$) [Khraishi; Aslanvov, 2014].

Depressão e ansiedade

Estudos têm mostrado que as taxas de depressão e ansiedade são significativamente elevadas nos pacientes com AP [Hyphantis et al., 2013; Danve et al., 2014; McDonough et al., 2014]. Em um estudo transversal com 468 doentes com várias doenças reumatológicas, a prevalência de sintomas depressivos clinicamente relevantes (PHQ-9 ≥ 10) foi de 29,3% no Lúpus eritematoso sistêmico (LES), 25,1% da artrite reumatoide (AR), 24,6% na síndrome de Sjogren, 21,7% na AP, 14,8% na espondilite anquilosante (EA) [Hyphantis et al., 2013]. Os sintomas depressivos foram associados à qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL) física em todas as doenças reumatológicas avaliadas, à exceção da EA, após ajuste à dor e gravidade da doença [Hyphantis et al., 2013].

Em outro estudo, foram observados resultados idênticos na AR, AP e em pacientes com AP com poliartrite [Kotsis et al., 2012]. Um estudo comparativo, que teve por objetivo avaliar a qualidade de vida em pacientes com AP periférica, AP axial e EpA axial, demonstraram que a prevalência da depressão foi mais elevada entre pacientes com artrite periférica com e sem envolvimento axial (40%) comparativamente a pacientes com EpA axial (24%) [Danve et al., 2014]. As taxas de ansiedade e de depressão são

significativamente mais elevadas em pacientes com AP (36,6% e 22,2%, respectivamente) do que em pacientes com psoríase (24,4% e 9,6%; $p = 0,012, 0,002$) [McDonough et al., 2014]. A depressão e/ou ansiedade foram associadas a uma taxa de desemprego mais elevada, maior número de articulações com doença inflamatória ativa, disfunção física, dor e fadiga [McDonough et al., 2014].

Osteoporose

Frediani et al. (2001) estudaram 186 pacientes com AP axial e 100 controles, medindo a densidade mineral óssea (DMO) através de uma ultrassonometria do calcâneo, observando que mais de dois terços dos doentes com AP apresentavam sinais de desmineralização. Esta desmineralização não estava relacionada com índices de inflamação ou com a duração da doença, mas foi estabelecida uma correlação com os resultados HAQ, com a idade e anos pós-menopausa [Frediani et al., 2001].

Borman et al. (2008) investigaram a densidade mineral óssea e marcadores de reabsorção/regeneração óssea em 47 pacientes com AP com e sem artrite periférica. Não foi detectada diferença significativa entre os níveis de DMO e os marcadores de *turnover* ósseo em pacientes com AP com e sem artropatia. Porém, o estudo demonstrou uma correlação entre DMO baixa e uma duração mais prolongada de AP ativa, concluindo que uma maior duração de AP ativa aumenta o risco de osteoporose [Borman et al., 2008].

2.11.3 Impacto da AP na atividade física, qualidade de vida e fadiga

A AP representa um ônus físico e psicológico substancial para os pacientes, diminuindo a sua capacidade funcional para desempenhar as atividades quotidianas e reduzindo também a sua qualidade de vida [Krueger et al., 2001]. A AP afeta aspetos físicos, sociais e psicológicos na vida do doente [Hu et al., 2010].

Um estudo piloto sobre a disponibilidade que o paciente teria para pagar um medicamento para a AP, observou que os 4 principais domínios com maior impacto no paciente eram: conforto físico (88%), saúde emocional (63%), sono (60%) e trabalho (57%) [Hu et al., 2010]. Num inquérito da *National Psoriasis Foundation*, os doentes com psoríase e AP concomitante reportaram ter dificuldades em fazer uso das suas mãos (66%),

permanecer de pé durante longos períodos de tempo (64%) e dificuldade em andar (63%) [Krueger et al., 2001].

A fadiga é um sintoma frequente em até 45% dos pacientes [Schentag et al., 1999]; tem sido observado que alterações na fadiga refletem mudanças na atividade da doença [Husted, 2009]. Além do mais, a fadiga está correlacionada com dor, incapacidade funcional física, medicação concomitante e estresse psicológico [Husted et al., 2009].

2.11.4 Dor e qualidade de vida em pacientes com AP

A dor tem um elevado impacto na qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) dos pacientes com AP. Num estudo realizado na Espanha, as dimensões mais afetadas nos pacientes com AP (medidas pela ferramenta EQ-5D) foram a dor e a autonomia para realizar atividades diárias [Gratacos et al., 2014]. Quase 70% dos pacientes tratados com agentes biológicos e 79% dos pacientes tratados com MMCD-s, reportaram sofrer de dor crônica moderada ou grave. Estes pacientes foram acompanhados nas suas atividades diárias para averiguar o impacto que a dor teria nelas; 48% dos pacientes afirmaram que a dor condicionava a sua autonomia diária e capacidade para realizar tarefas quotidianas. A utilidade média em pacientes com AP foi de 0,67. O estado de saúde global, medido pela escala/ferramenta EQ-5D VAS demonstrou um escore médio de 60,4 [Gratacos et al., 2014].

A dor em pacientes de AP está associada a perturbações no sono, fadiga e incapacidade laboral [Callis et al., 2009; Gezer et al., 2014]. No estudo de Gezer et al. (2014), foi encontrada uma correlação robusta entre os resultados no PSQI (*Pittsburgh Sleep Quality Index*), distúrbios de ansiedade (HADS-A; 0,43 ($p < 0,01$)) e dor generalizada (dor VAS; 0,44 ($p < 0,01$)) [Gezer et al., 2014]. Em outro estudo, a dor física foi um preditor significativo de perturbações no sono, apresentado um *Odds Ratio* de 1,12 (95% IC:1,00-1,25, $p < 0,01$) em doentes com psoríase e AP concomitante [Callis et al., 2009]. Existe também evidência de que a fadiga está associada à dor e estresse psicossomático ou depressão [Husted et al., 2009]. As escalas SF-36 para a dor e saúde mental estão fortemente associadas ao nível de fadiga (variância R2 na escala de gravidade da fadiga (FSS) foi de 36,8% e 27,4%, respectivamente para a SF-36 e escala de saúde mental) [Husted et al., 2009].

Os pacientes com AP sofrem dor substancial, rigidez grave nas articulações durante várias horas (normalmente durante o período da manhã), mobilidade e função física geral

reduzidas, baixa qualidade de vida, perda substancial de produtividade e outros sintomas relacionados com a doença [Husted et al., 2001].

2.11.5 Qualidade de vida em pacientes com AP precoce e AP bem estabelecida

A AP é responsável por uma incapacidade significativa e afeta a qualidade de vida dos pacientes, mesmo em fases iniciais da doença [Khraishi et al., 2013]. Em um estudo prospectivo com 151 doentes, cujo objetivo foi avaliar a qualidade de vida de indivíduos com AP inicial e AP bem estabelecida (definidas como <2 e ≥2 anos após início dos sinais e sintomas articulares, respectivamente), foi demonstrado o efeito considerável na qualidade de vida, particularmente nas fases mais iniciais da doença. O resultado DAS28 no *baseline* foi mais alto em pacientes com AP inicial comparativamente aos indivíduos com AP estabelecida (3,9 vs. 3,3; 95% IC 0,05-0,88; p=0,028). Após o início do tratamento, os valores no DAS28 melhoraram ao longo de 12 meses em ambas as coortes: na AP inicial de 3,9 para 2,7 p<0,001; na AP bem estabelecida de 3,3 para 2,6, p< 0,001 [Khraishi et al., 2013].

Foram observados resultados semelhantes na redução da qualidade de vida em um estudo sueco; após 5 anos de seguimento, os pacientes com AP inicial ainda manifestavam o seu desconforto em vários domínios do SF-36 [Tornqvist et al., 2013]. Até um atraso de 6 meses, desde os primeiros sintomas até à primeira visita a um reumatologista, contribuiu para piorar a função física a longo prazo [Gratacos et al., 2014].

2.11.6 Qualidade de vida em função dos vários tipos de AP

Os pacientes com AP axial reportam uma qualidade de vida, em geral, inferior aos pacientes com AP periférica [Zink et al., 2006]. Estima-se que a AP com envolvimento axial esteja presente em 40-70% dos pacientes [Hanly et al., 1988]. Um estudo realizado com uma amostra recolhida numa base de dados, com 1863 doentes de AP (1612 com AP periférica e 251 com AP axial) mostrou que os resultados do estado geral de saúde foram piores em doentes com AP axial (um terço dos indivíduos classificou o seu estado entre 7 e 10, sendo 10 o pior resultado possível). A percentagem de pacientes com HAQ>1 foi mais alta na AP axial do que na AP periférica [Zink et al., 2006].

2.11.7 Qualidade de vida em doentes de AP com ou sem psoríase

Pacientes com psoríase (PSO) e AP concomitante têm limitações funcionais mais graves e qualidade de vida reduzidas comparativamente aos pacientes com psoríase sem o componente articular [Rosen et al., 2012].

Foi realizado um estudo observacional para testar a hipótese de os indivíduos com AP terem pior qualidade de vida que os pacientes com psoríase [Rosen et al. 2012]. Os resultados confirmaram essa hipótese, tendo sido observado que os pacientes com AP tinham pior qualidade de vida do que os pacientes com psoríase; todas as medidas apontaram nesse sentido, exceto o DLQI [Rosen et al., 2012]. Em outro estudo observacional, foi reportado que a qualidade de vida avaliada pelo índice HAQ-S era pior no grupo AP do que no grupo psoríase e grupo controle (resultados médios: $0,5 \pm 0,5$, $0,2 \pm 0,5$, $0,1 \pm 0,3$ respectivamente; p , AP-Pso $<0,05$, p , AP-controle $<0,05$, p , Pso-controle $>0,05$) [Tezel et al., 2013].

2.11.8 Qualidade de vida na AP comparativamente a outras artrites inflamatórias

A AP representa um fardo muito substancial nos doentes, diminuindo a sua capacidade para desempenhar atividades quotidianas, reduzindo a sua qualidade de vida. Os principais indicadores da função física e HRQoL são piores na AP do que em indivíduos saudáveis e estão ao mesmo nível dos pacientes com AR [Gladman et al., 2005].

Foi realizado um estudo em 47 doentes de AP para avaliar a sua incapacidade e possível impacto da doença na qualidade de vida, através dos questionários HAQ e EuroQoL-5D respetivamente, sendo os resultados comparados com os seus análogos em doentes com AR [Sokoll; Helliwell, 2001]. Os resultados médios para os questionários HAQ, HAQ dor VAS, EQ-5D e autoavaliação VAS (0-100%) foram 1,25, 9, 0,59 e 50 respectivamente. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos AR e AP no questionário HAQ. Os resultados no EuroQoL-5D e escala Steinbrocker foram igualmente semelhantes entre os grupos AR e AP [Sokoll; Helliwell, 2001].

Em outro estudo realizado na *Rheumatic Disease Unit* da Universidade de Toronto, ambos os doentes com AR e AP comunicaram uma qualidade de vida e estado de saúde geral piores do que a população geral, na mesma proporção [Husted et al., 2001].

2.11.9 Impacto econômico

Além do impacto humanístico, a artrite psoriásica representa um ônus econômico substancial para o paciente e a sociedade. As manifestações clínicas contribuem para os custos diretos atribuíveis à utilização de recursos em saúde [Lee et al., 2010]. Uma revisão sistemática conduzida por Burgos-Pol e colaboradores (2016) em cinco países europeus revelou que o custo anual por paciente para AP variou de US\$10.924 a US\$17.050, sendo que os custos diretos foram o componente mais caro [Burgos-Pol et al., 2016]. Já os custos indiretos da doença estão relacionados à incapacidade e perda de produtividade [Lee et al., 2010]. As taxas de emprego entre pacientes com AP no estudo de Burgos-Pol et al. (2016) variaram de 54% a 63%, taxas menores do que àquelas encontradas na população geral [Burgos-Pol et al., 2016].

3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

3.1 Características gerais do medicamento

COSENTYX® (secuquinumabe) é o primeiro anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga e neutraliza seletivamente a citocina pro-inflamatória interleucina-17A (IL-17A). A IL-17A é uma citocina que existe naturalmente, está envolvida nas respostas inflamatórias e imunes normais e desempenha um papel fundamental na patogênese da artrite psoriásica [Bula do medicamento COSENTYX®].

COSENTYX® (secuquinumabe) está aprovado pela ANVISA-MS desde 28/12/2015 sob o número de registro 1.0068.1122 [Anexo 1]. A indicação para o tratamento de pacientes com artrite psoriásica foi publicada no DOU de 30 de maio de 2016 (Resolução-RE nº 1.394 de 25 de maio de 2016) [Anexo 2]. As principais características do medicamento estão descritas no Quadro 11. A sua bula completa se encontra no Anexo 3 deste documento.

Quadro 11. Características do secuquinumabe.

Tipo	Medicamento
Nome do princípio ativo	secuquinumabe
Nome comercial	Cosentyx®
Composição	Cada caneta preenchida de Cosentyx® contém 150mg de secuquinumabe em 1 mL de solução injetável. Excipientes: trealose di-hidratada, histidina/cloridrato de histidina monoidratado, metionina, polissorbato 80, água pura para injetáveis.
Forma da Administração	Via subcutânea
Posologia na artrite psoriásica	A dose recomendada é de 150 mg, via injeção subcutânea, com administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal. Para os pacientes com resposta inadequada a anti-TNF ou pacientes com psoríase em placas moderada a grave concomitante, a dose recomendada é de 300mg, administrada na forma de duas injeções subcutâneas de 150mg, com a administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal.
Apresentações disponíveis	Cosentyx® 150 mg/mL solução injetável – embalagens contendo 1 ou 2 canetas preenchidas.

Fonte: Bula do medicamento (Anexo 3).

3.2 Tempo de tratamento

O tempo de tratamento não é pré-determinado, devendo ser mantido enquanto houver benefício clínico.

3.3 Necessidade de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas

Não há necessidade do uso de tecnologias adicionais.

3.4 Preço do medicamento

COSENTYX® (secuquinumabe) 150mg/mL solução injetável está disponível em embalagens contendo **1 ou 2 canetas preenchidas**, com Preço Fábrica ICMS 18% de **R\$3.224,15 e R\$6.448,32, respectivamente** (Lista CMED atualizada em 11/12/2018; Anexo 4) e **onerado 12% de PIS/COFINS**, por tratar-se de produto classificado em Lista Negativa.

Tão logo seu princípio ativo (secuquinumabe) esteja enquadrado na atualização do Decreto nº 6.066, de 21/03/2007, o preço deverá ser revisado junto a Secretaria Executiva da CMED apurando um novo preço para o produto sem PIS/COFINS (-12%). A solicitação de inclusão de substância no Decreto já foi submetida junto aos órgãos competentes que tratam deste assunto. Vale ressaltar ainda, que secuquinumabe deve ser incorporado ao Convênio ICMS 87/02 para que haja, assim como os demais tratamentos biológicos, a desoneração de ICMS para vendas realizadas com fármacos e medicamentos destinados a órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal.

O preço ofertado ao Ministério da Saúde para a incorporação de secuquinumabe na indicação proposta é de **R\$ 634,00** por seringa preenchida (150mg), incluindo impostos.

3.5 Indicação proposta

Para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos com resposta inadequada a terapia prévia com os MMCD-s (manifestação predominantemente periférica) e em pacientes adultos com resposta inadequada a terapia prévia aos AINEs (manifestação predominantemente axial). Ou seja, secuquinumabe está sendo proposto já na primeira etapa de terapia biológica.

4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

4.1 Tratamentos biológicos atuais disponíveis no SUS

Como descrito anteriormente (item 2.10), no âmbito do SUS, os agentes anti-TNF (infliximabe, etanercepte, adalimumabe, golimumabe) são alternativas de tratamento para os pacientes com artrite psoriásica ativa com resposta inadequada aos AINEs ou MMCD-s. O secuquinumabe é alternativa de tratamento na falha de anti-TNF.

O Quadro 12 apresenta os agentes biológicos disponíveis no SUS para o tratamento da AP.

Quadro 12. Biológicos para o tratamento da artrite psoriásica disponíveis no SUS.

Descrição	Etanercepte	Infliximabe	Adalimumabe	Golimumabe	Secuquinumabe
Mecanismo de ação*	Anti-TNF	Anti-TNF	Anti-TNF	Anti-TNF	Anti-IL17
Via de administração*	SC	IV	SC	SC	SC
Posologia recomendada na Artrite Psoriásica*	50 mg, por via subcutânea, a cada semana (no máximo quatro vezes/mês).	5 mg/kg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 6 e, posteriormente, a cada 8 semanas.	40 mg, por via subcutânea, a cada duas semanas (no máximo 2 vezes/mês).	50 mg administrados na forma de uma injeção subcutânea uma vez ao mês.	Descrita no Quadro 11 deste documento
Apresentações*	Frasco-ampola de 25 mg e 50 mg, seringa preenchida de 50 mg.	Frasco-ampola de 100 mg/10 ml.	Seringa preenchida de 40 mg.	Caneta aplicadora (0,5ml) com 50 mg de golimumabe.	Caneta aplicadora (150mg/ml).
Preço de venda ao Ministério da Saúde***	Unidade de 50mg: R\$ 291,20	Unidade de 100mg: R\$ 882,13	Unidade de 40mg: R\$ 477,34	Unidade de 50mg: R\$ 1.166,03	Unidade de 150mg/mL: R\$ 634,00

PCDT de AP [PCDT - Brasil, 2018].***Diário Oficial da União (DOU) referente a compra realizada pelo Ministério da Saúde de etanercepte (DOU 02/03/2018), infliximabe (DOU 29/12/2017), adalimumabe (DOU 21/12/2018), golimumabe (DOU 11/12/2018), secuquinumabe (DOU 24/12/2018).

5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

5.1 Identificação e seleção dos estudos relevantes

5.1.1 Revisão sistemática da literatura

A revisão sistemática da literatura foi conduzida a fim de responder à seguinte questão de pesquisa: *Secuquinumabe é eficaz e seguro para o tratamento da artrite psoriásica ativa?*

5.1.2 Questão de pesquisa

Para orientar a busca por evidências científicas, a questão de estudo foi estruturada no formato PICO [Schardt et al., 2007], de acordo com o Quadro 13.

Quadro 13. Questão Estruturada no Formato PICO.

Patologia/População	Pacientes adultos com artrite psoriásica ativa.
Intervenção	Secuquinumabe
Comparadores	Não especificado, todos os comparadores disponíveis
Desfechos	Não especificado, todos os desfechos disponíveis
Desenhos de Estudo	Meta-análise, Revisão Sistemática, Ensaio Clínico Randomizado

5.1.3 População

Pacientes adultos com diagnóstico de artrite psoriásica.

5.1.4 Intervenção

Secuquinumabe solução injetável subcutânea (SC).

5.1.5 Comparadores e Desfechos

Não foram adicionados comparadores e desfechos, pois se trata de uma nova tecnologia em estudo. Desta forma, todos os resultados identificados nos estudos incluídos estão descritos no presente documento.

5.1.6 Tipos de estudo

Para responder à pergunta de pesquisa proposta foram considerados delineamentos classificados como maior nível de evidência científica, sendo incluídas revisões sistemáticas e

meta-análises de ensaios clínicos randomizados (ECR) e/ou ensaios clínicos randomizados individuais que avaliaram o uso de secuquinumabe no tratamento da artrite psoriásica.

Para eficácia, estudos clínicos controlados randomizados são considerados o padrão ouro para tomada de decisão clínica. Do ponto de vista da hierarquia da evidência, acima dos ECR estão as revisões sistemáticas com meta-análise de ECRs, que permitem sumarizar os resultados de diversos estudos em uma nova medida de efeito com maior poder estatístico.

Para os propósitos dessa revisão, o foco de interesse são os ECRs que avaliaram estratégias terapêuticas alinhadas com o esquema terapêutico registrado em bula aprovada pela ANVISA. Respeitando a hierarquia da evidência, são consideradas preferenciais as publicações que relatem revisões sistemáticas com meta-análise.

Na ausência de meta-análises para as comparações de interesse, adotou-se como critério a inclusão de revisões sistemáticas (sem meta-análise) de qualidade avaliada e, em caso de necessidade, ECRs individuais.

Propôs-se a exclusão de estudos publicados como resumos ou anais de eventos científicos, pois tais tipos de publicação não possuem informações suficientes para avaliação dos requisitos para análise de qualidade, conforme descritos pelas Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos [Brasil, 2014]. Revisões narrativas, estudos de caso, séries de casos e estudos observacionais não foram incluídos, não tendo sido considerados elegíveis para obtenção de dados de eficácia ou segurança.

5.1.7 Critérios de elegibilidade para os estudos

Critérios de inclusão

- Avaliação de eficácia e/ou segurança do secuquinumabe no tratamento da artrite psoriásica por meio de meta-análise, revisão sistemática, ou ensaio clínico randomizado;
- Pacientes adultos com diagnóstico de artrite psoriásica;
- Publicações que contenham informação suficiente para avaliação dos critérios de qualidade propostos na metodologia.

Critérios de exclusão

- Revisões narrativas, estudos de caso, séries de casos e estudos observacionais;
- Estudos publicados como resumos em anais de eventos científicos.

5.1.8 Estratégias de busca

Fontes de dados

Buscas eletrônicas foram realizadas em dois períodos distintos: (1º) até 30 de janeiro de 2017; e (2º) de 1 de janeiro de 2017 até 23 de janeiro de 2019. Foram utilizadas as seguintes bases eletrônicas: PUBMED (*United States National Library of Medicine*), EMBASE (Elsevier), Biblioteca Cochrane, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS - Biblioteca Virtual em Saúde) e a “*Centre for Reviews and Dissemination*” da Universidade de York (Inglaterra). Também foram conduzidas buscas complementares em *websites* de agências de avaliação de tecnologias em saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Adicionalmente, foram realizadas buscas complementares no Google.

Vocabulário controlado

A estratégia de busca foi elaborada a partir da pergunta de pesquisa (Quadro 13) e considerando a base de dados do PUBMED (vocabulário controlado MeSH - *Medical Subject Headings*), sendo adaptada para as demais bases de acordo com suas especificidades – Quadro 14.

A revisão sistemática foi desenvolvida em etapas. Iniciou-se a busca a partir do filtro para revisões sistemáticas e meta-análises e, na ausência de publicações que atendessem aos critérios definidos, a etapa seguinte incluiu a busca por estudos originais individuais. Quando aplicável, foram realizadas buscas específicas para atualizar as revisões já publicadas. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Quadro 14. Estratégia de busca.

Base de dados	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Estratégia de busca	
			Filtro para Revisões Sistemáticas	Filtro para ECR
PUBMED^a	("arthritis, psoriatic"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "psoriatic"[All Fields]) OR "psoriatic arthritis"[All Fields] OR ("psoriatic"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields]))	("secukinumab"[Supplementary Concept] OR "secukinumab"[All Fields])	-	-
EMBASE	('psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis')	'secukinumab'/exp OR secukinumab	([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim	[controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)
COCHRANE^b	-	secukinumab:ti,ab, kw	-	-
LILACS^c	("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)	("secukinumab" or "secuquinumabe")	-	-
CRD^d	-	(secukinumab)	-	-

(a) para a base de dados PUBMED, optou-se por utilizar apenas os termos de linha de patologia e linha de intervenção e selecionar manualmente os registros segundo tipo de estudo de interesse. (b) para a base de dados Cochrane, optou-se por utilizar apenas o termo para a medicação e selecionar manualmente os registros segundo a patologia de interesse. Além disto, foi utilizado o filtro próprio da base de dados para selecionar apenas RS com ou sem meta-análise conduzidas pela Colaboração Cochrane. (c) para a base de dados LILACS, optou-se por não utilizar filtros específicos e selecionar manualmente o tipo de estudo, a partir da totalidade de registros encontradas aplicando-se os termos para patologia e intervenção. (d) para a busca na base de dados CRD, foi utilizado apenas o termo para linha de intervenção.

5.2 Critérios de qualidade

A avaliação da qualidade metodológica dos ECRs e revisões sistemáticas e/ou meta-análises foi realizada com o auxílio dos *checklists* elaborados pelo grupo SIGN - *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* [SIGN, 2015], conforme Diretrizes Metodológicas: *Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos* [Brasil, 2014].

5.3 Resultados da revisão sistemática (até 30 de janeiro de 2017)

5.3.1 Seleção dos artigos

Após busca nas bases de dados foram localizados 361 artigos (PUBMED=81; EMBASE=77; COCHRANE=194; LILACS=0; CRD=9). Aplicados os critérios de elegibilidade, foram selecionados 19 artigos para leitura do texto completo, conforme demonstrado na Figura 1. Foram excluídos 10 artigos após leitura completa do texto.

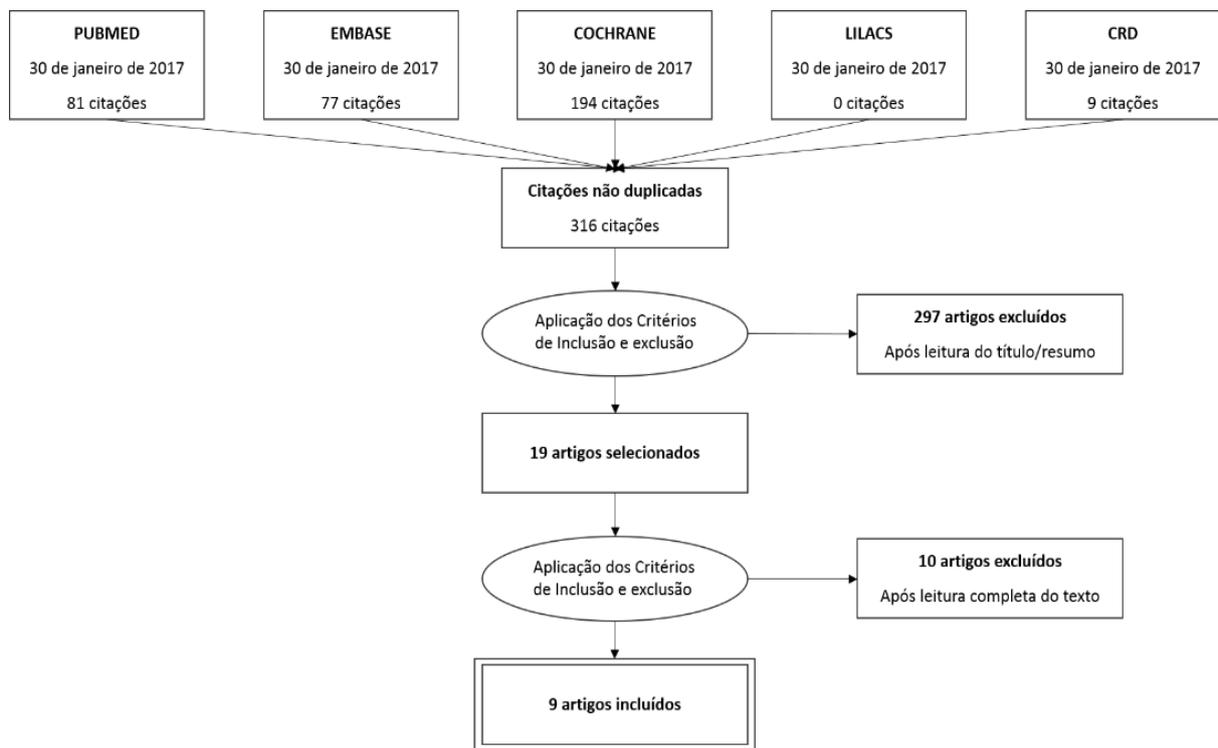


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos (busca realizada em 30/01/2017).

5.3.2 Caracterização geral dos estudos selecionados

Foram selecionados 9 estudos para inclusão nesta revisão, conforme resumidos na Tabela 3.

Tabela 3. Estudos incluídos na revisão sistemática.

Nº	Estudo	Autor, ano publicação	Desenho	Local	População	Nº participantes randomizados / Nº publicações selecionadas	Comparador	Desfechos
1	FUTURE 2 (Até a semana 52)	McInnes et al., 2015	ECR, Duplo-cego.	Multicêntrico	Pacientes com artrite psoriásica.	Secuquinumabe SC 300 mg=100 Secuquinumabe SC 150 mg=100 Secuquinumabe 75mg=99 Placebo=98	Placebo	ACR 20; ACR 50; ACR 70; PASI75; PASI90; DAS28-PCR; SF36-PCS; HAQ-DI; Dactilite; Entesite; Segurança global e tolerância.
2	FUTURE 2 (Análise de subgrupo – até a semana 52)	Kavanaugh et al., 2016a	ECR, Duplo-cego.	Multicêntrico	Pacientes com artrite psoriásica previamente tratados ou não com anti-TNF.	<u>Não expostos aos anti-TNF</u> Secuquinumabe SC 150 mg=63 Placebo=63 <u>Expostos aos anti-TNF</u> Secuquinumabe SC 300 mg=33 Placebo=35	Placebo	ACR 20; ACR 50; ACR 70; PASI75; PASI90; DAS28-PCR; SF36-PCS; HAQ-DI; Dactilite; Entesite.PCR
3	FUTURE 1 (Até a semana 52)	Mease et al., 2015	ECR Duplo-cego	Multicêntrico	Pacientes com artrite psoriásica.	Secuquinumabe SC 150 mg=202 Secuquinumabe SC 75 mg=202 Placebo=202	Placebo	ACR 20; ACR 50; ACR 70; PASI75; PASI90; DAS28-PCR; SF36-PCS; HAQ-DI; Dactilite; Entesite; Segurança global e tolerância.PCR
4	FUTURE1 (Resultados de seguimento de 104 semanas)	Kavanaugh et al., 2016b	ECR	Multicêntrico	População com artrite psoriásica	Secuquinumabe SC 150 mg=202 Secuquinumabe SC 75 mg=202 Placebo=202	Placebo	ACR 20; ACR 50; ACR 70; PASI75; PASI90; DAS28-PCR; SF36-PCS; HAQ-DI; Dactilite; Entesite; Segurança global e tolerância.

Nº	Estudo	Autor, ano publicação	Desenho	Local	População	Nº participantes randomizados / Nº publicações selecionadas	Comparador	Desfechos
5	FUTURE1 (Progressão radiográfica – até a semana 52)	van der Heijde et al., 2016	ECR Duplo-cego	Multicêntrico	Pacientes com artrite psoriásica.	Secuquinumabe SC 150 mg=202 Secuquinumabe SC 75 mg=202 Placebo=202	Placebo	Inibição da progressão radiográfica PCR
6	FUTURE 1 (Até a semana 24 – PRO's)	Strand et al., 2016	ECR Duplo-cego	Multicêntrico	Pacientes com artrite psoriásica.	Secuquinumabe SC 150 mg=202 Secuquinumabe SC 75 mg=202 Placebo=202	Placebo	PRO: HAQ-DI; SF-36 PCS, SF-36 MCS, PsAQoL, FACIT-F; WPAI-GH, DLQI.
7	FIXTURE e ERASURE (Análise de subgrupo)	Gottlieb et al., 2015	ECR, Duplo-cego.	Multicêntrico	Pacientes com artrite psoriásica associada à psoríase em placas moderada a grave.	FIXTURE : Secuquinumabe SC 300 mg=50 Etanercepte 50 mg=44 Placebo=49. ERASURE : Secuquinumabe SC 300 mg=57, Placebo=68.	Placebo Etanercepte	HAQ-DI; PASI75; PASI90; PCRus Segurança global e tolerância. PCR
8	Meta-análise em rede (Inclui FUTURE 2)	Ungprasert et al., 2016a	RS com comparação indireta	NA	Pacientes com artrite psoriásica que falharam previamente ou não toleraram AINEs/MMCD-s convencionais.	12 publicações	Placebo Abatacepte Adalimumabe Apremilaste Etanercepte Golimumabe Infliximabe Ustequinumabe Secuquinumabe	ACR 20
9	Meta-análise em rede (Inclui FUTURE 1 e 2)	Ungprasert et al., 2016b	RS com comparação indireta	NA	Pacientes com artrite psoriásica que falharam previamente ou não toleraram anti-TNF.	5 publicações	Abatacepte Secuquinumabe Ustequinumabe Apremilaste	ACR 20

ACR 20=pelo menos 20% de melhora no critério da *American College of Rheumatology*; ACR 50=pelo menos 50% de melhora no critério da *American College of Rheumatology*; ACR 70=pelo menos 70% de melhora no critério da *American College of Rheumatology*; anti-TNF= anti-Fator de Necrose Tumoral Alfa; DAS28-PCR=28-joint Disease Activity, Proteína C-reativa; ECR=Ensaio Clínico Randomizado; HAQ-DI= *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; NA=Não se aplica; AINEs/MMCD-s=Anti-inflamatórios não-esteroides/medicamentos antirreumáticos modificadores do curso da doença; PASI75= pelo menos 75% de melhora no critério *Psoriasis Area and Severity Index*; PASI90= pelo menos 90% de melhora no critério *Psoriasis Area and Severity Index*; PCRus= Proteína C reativa ultra-sensível; RS=Revisão Sistemática; SC=Subcutâneo; SF36-PCS= escore do componente físico do instrumento *36-Item Short Form Health Survey*; SF36-MCS= escore do componente mental do instrumento *36-Item Short Form Health Survey*; PsAQoL=*Psoriatic Arthritis Quality of Life*; WPAI-GH= *Work Pructivity and Activity Impairment-General Health*; DLQI= *Dermatology Life Quality Index*; PRO's: *Patient-repoted Outcomes*.

5.3.3 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica dos ECRs está apresentada na Tabela 4.

Tabela 4. Qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Checklist metodológicos para ensaios clínicos randomizados incluídos		Identificação do Estudo			
		ERASURE	FIXTURE	FUTURE 2	FUTURE 1
Seção I – Validade Interna					
1.1	O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	S	S	S	S
1.2	A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	S	S	S	S
1.3	Houve sigilo da alocação?	S	S	S	S
1.4	Participantes e investigadores foram mantidos cegos quanto à alocação do tratamento?	S	S	S	S
1.5	Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	S	S	S	S
1.6	A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	S	S	S	S
1.7	Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, válida e confiável?	S	S	S	S
1.8	Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	NS, com relação a análise de subgrupo. População total [Langley et al., 2014]: 12 semanas: Placebo: 7,6% (25/326) 52 semanas: SEC 300mg SC: 11,3% (37/327) SEC 150mg SC: 15,6% (51/327) ETA: 19,3% (63/326)	NS, com relação a análise de subgrupo. População total [z et al., 2014]: 12 semanas: Placebo: 6,4% (16/248) 52 semanas: SEC 300mg SC: 12,2% (30/245) SEC 150mg SC: 17,9% (44/245)	16 semanas: Placebo: 10,2% (10/98) 52 semanas: SEC 300mg SC: 8% (8/100); SEC 150mg SC: 14% (14/100).	16 semanas: Placebo: 7,9% (16/202) 52 semanas: SEC 150mg SC: 10,8% (8/202)
1.9	Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar ITT).	S	S	S	S

1.10	Quando o estudo é realizado em mais de um centro, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	NS	NS	NS	NS
Seção II – Avaliação global do estudo					
2.1	Quão bem o estudo foi feito para minimizar vies?	<i>Alta qualidade (++)</i>	<i>Alta qualidade (++)</i>	<i>Alta qualidade (++)</i>	<i>Alta qualidade (++)</i>
2.2	Levando em conta as considerações clínicas, metodologia utilizada, e o poder estatístico do estudo, o efeito global é devido à intervenção do estudo?	S	S	S	S
2.3	Os resultados deste estudo são diretamente aplicáveis à população de interesse desta revisão sistemática?	S	S	S	S
2.4	Observações. Sumarize as conclusões do autor.	<p><i>Observações:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Foram considerados os resultados que comparavam as doses 150mg SC e 300mg SC com o placebo, uma vez que esta é a indicação posológica da bula aprovada pela ANVISA. – No estudo FUTURE 1, a via de administração da dose de indução foi a intravenosa (IV) e as doses após a fase de indução foram administradas pela via subcutânea (SC). Esta diferença pode ser considerada uma limitação para a inclusão deste estudo, uma vez que a posologia aprovada considera a administração SC na indução e pós-indução (manutenção). No entanto, o estudo FUTURE 1 apresenta-se como importante evidência, especialmente no que se refere aos desfechos radiográficos e, por isso, optou-se por incluído nesta revisão. <p><i>Conclusões dos autores:</i></p> <p>(1) Gottlieb et al., 2015 (FIXTURE e ERASURE; análise de subgrupo): O secuquinumabe SC 300mg se mostrou eficaz para pacientes com artrite psoriásica associada à psoríase em placas moderada a grave para desfechos relacionados às lesões da pele e capacidade funcional</p> <p>(2) McInnes et al., 2015 (FUTURE 2): O secuquinumabe SC 300mg e 150mg demonstraram superioridade em relação ao placebo para diversos desfechos após 24 semanas de tratamento. Após 52 semanas de seguimento, a resposta clínica (ACR20 e ACR50) manteve-se para ambas as doses do medicamento.</p> <p>(3) Mease et al., 2015 (FUTURE 1): O uso de secuquinumabe mostrou eficácia nos principais domínios clínicos da artrite psoriásica. Os eventos adversos foram associados com secuquinumabe incluíram infecções e eventos cardiovasculares.</p> <p>(4) Strand et al., 2016 (FUTURE 1): Secuquinumabe demonstrou melhoras clinicamente significativas e sustentadas nos desfechos relatados pelos pacientes (PRO) incluindo atividade física global, dor, função física, fadiga e medidas genéricas e específicas de qualidade de vida relacionada à saúde nos pacientes com artrite psoriásica ativa.</p> <p>(5) Kavanaugh et al., 2016a (FUTURE 2 – análise de subgrupo): O secuquinumabe SC 300mg se mostrou eficaz para pacientes previamente expostos ao tratamento com anti-TNF para diversos desfechos. Da mesma maneira, a dose de secuquinumabe SC 150mg se mostrou eficaz para indivíduos não expostos aos anti-TNF. Após 52 semanas de seguimento, a resposta clínica (ACR20) se manteve tanto para os indivíduos previamente expostos, quanto para os não expostos ao tratamento com anti-TNF.</p> <p>(6) van der Heijde et al., 2016 (FUTURE 1): Secuquinumabe inibiu a progressão radiográfica durante 52 semanas de tratamento em pacientes com artrite psoriásica ativa.</p>			

		<p>(7) Kavanaugh et al., 2016b (FUTURE 1: seguimento de 104 semanas): secuquinumabe proporcionou melhoras sustentadas na artrite psoriásica por 2 anos, com uma progressão radiográfica muito pequena. O tratamento foi bem tolerado por longo prazo.</p> <p>(8) Ungprasert et al., 2016a (meta-análise, incluindo FUTURE 2): Pacientes com artrite psoriásica que apresentaram resposta inadequada aos MMCD-s convencionais ou AINEs tem maior probabilidade de alcance de ACR20 utilizando inibidores de TNF antigos (etanercepte, infliximabe, adalimumabe e golimumabe) e secuquinumabe SC na dose de 150mg e 300mg semanalmente comparado com apremilaste, certolizumabe pegol e ustequinumabe.</p> <p>(9) Ungprasert et al., 2016 (meta-análise, incluindo FUTURE 1 e FUTURE 2): o estudo demonstrou que a chance (<i>Odds</i>) de atingir a resposta ACR em pacientes com artrite psoriásica que não tinham resposta adequada ou que não eram tolerantes aos anti-TNFs não foi significativamente diferente entre os quatro agentes biológicos comparados (abatacepte, apremilaste, secuquinumabe e ustequinumabe)</p>
--	--	--

Padrão de respostas: Sim (S); Não (N); Não sei (NS); Não aplicável (NA);

Abreviações: secuquinumabe (SEC); subcutâneo (SC); etanercepte (ETA)

Avaliação global da qualidade: Alta qualidade (++): A maioria dos critérios foi atendido. Pouco ou nenhum risco de viés; Aceitável (+): A maioria dos critérios foi atendido. Algumas falhas no estudo com um risco associado de viés; Baixa qualidade (-): A maioria dos critérios não foi atendida ou apresenta falhas significativas relativas aos aspectos-chave do estudo do estudo; Inaceitável (0): Baixa qualidade do estudo com significativas falhas. Desenho de estudo incorreto. Não relevante para a revisão sistemática em condução.

5.3.4 Descrição dos resultados dos estudos incluídos

Os resultados detalhados dos estudos incluídos estão descritos abaixo.

❖ McInnes et al., 2015 – Estudo FUTURE 2

O estudo FUTURE 2, um ensaio clínico randomizado de fase 3, duplo-cego, controlado por placebo com seguimento de 5 anos, conduzido em 76 centros na Ásia, Austrália, Canadá, Europa e Estados Unidos, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do secuquinumabe em pacientes com artrite psoriásica. O FUTURE 2 avaliou 397 pacientes, dos quais 46,6% foram tratados concomitantemente com metotrexato. Os pacientes aleatorizados para secuquinumabe receberam 75mg, 150mg ou 300mg por via subcutânea, nas semanas 0, 1, 2 e 3, seguido da mesma dose mensalmente a partir da semana 4. Os pacientes aleatorizados para receber placebo que foram não-respondedores na semana 16 (pacientes de resgate precoce) foram re-aleatorizados para receber secuquinumabe (150mg ou 300mg, por via subcutânea) na semana 16, seguido da mesma dose mensalmente. Os pacientes aleatorizados para receber placebo, que foram respondedores à semana 16, foram re-aleatorizados para receber secuquinumabe (150mg ou 300mg, por via subcutânea) na semana 24, seguido da mesma dose mensalmente. No FUTURE 2, 35% dos pacientes foram tratados previamente com um agente anti-TNF e descontinuaram o agente anti-TNF por falta de eficácia ou intolerância (pacientes com resposta inadequada a anti-TNF ou anti-TNF-IR). As definições dos desfechos de interesse para eficácia e segurança (Tabela 3) adotados neste estudo foram:

- *Eficácia*
 - ACR20 (desfecho primário): melhora $\geq 20\%$ no número de articulações dolorosas e edemaciadas e pelo menos três de cinco domínios do critério de resposta do Colégio Americano de Reumatologia (*American College of Rheumatology, ACR*) - avaliação global pelo paciente, avaliação global pelo médico, dor, incapacidade e um reagente de fase aguda;
 - ACR50: melhora $\geq 50\%$ no número de articulações dolorosas e edemaciadas segundo os critérios do ACR;
 - ACR70: melhora $\geq 70\%$ no número de articulações dolorosas e edemaciadas segundo os critérios do ACR;

- Dactilite: resolução do sintoma entre os pacientes que o apresentavam na visita basal;
- DAS28-PCR: mudança do estado basal no escore do instrumento “*28-joint Disease Activity*” (DAS28), utilizando a proteína C reativa;
- Entesite: resolução do sintoma entre os pacientes que o apresentavam na visita basal;
- HAQ-DI: mudança do estado basal no escore do instrumento “*Health Assessment Questionnaire Disability Index*” (HAQ-DI);
- PASI75: melhora $\geq 75\%$ no índice de gravidade da psoríase por área (somente em pacientes com $\geq 3\%$ da área da superfície corporal acometida pela psoríase);
- PASI90: melhora $\geq 90\%$ no índice de gravidade da psoríase por área (somente em pacientes com $\geq 3\%$ da área da superfície corporal acometida pela psoríase);
- SF36-PCS: mudança do estado basal no escore do componente físico do instrumento “*36-Item Short Form Health Survey*” (SF36-PCS).
- *Segurança*
 - Segurança global e tolerância: eventos adversos, eventos adversos sérios e valores laboratoriais de rotina.

As principais características dos pacientes incluídos em cada um dos braços do estudo, na visita basal, estão descritas na Tabela 5.

Tabela 5. Características basais da amostra estudada no FUTURE 2.

Características	Secuquinumabe SC 300 mg (N = 100)	Secuquinumabe SC 150 mg (N = 100)	Placebo (N = 98)
Idade média (anos)	46,9±12,6	46,5±11,7	49,9±12,5
Mulheres - N (%)	49 (49)	45 (45)	59 (60)
Origem étnica - N (%)			
Branco	96 (96)	90 (90)	94 (96)
Preto	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Asiático	2 (2)	6 (6)	1 (1)
Desconhecido	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Outro	1 (1)	4 (4)	3 (3)
Peso (Kg)	85,4±18,4	91,2±19,8	86,2±19,8
Nº de tratamentos prévios com anti-TNF			
0	67 (67)	63 (63)	63 (64)
1	16 (16)	26 (26)	16 (16)
2 ou 3	17 (17)	11 (11)	19 (19)
Uso de MTX na randomização	44 (44)	44 (44)	50 (51)
Uso de glicocorticoides na randomização	18 (18)	23 (23)	21 (21)
Pacientes com sintomas específicos			
Psoríase ≥3% da superfície corporal	41 (41)	58 (58)	43 (44)
PASI≤10*	21 (51)	25 (43)	23 (53)
PASI>10*	20 (49)	33 (57)	20 (47)
Dactilite	46 (46)	32 (32)	27 (28)
Contagem de dactilite	3,6±3,5	4,5±5,1	2,7±2,2
Entesite	56 (56)	64 (64)	65 (66)
Contagem de entesite	2,8±1,7	3,2±1,6	3,1±1,7
Características da doença e de qualidade de vida			
Contagem de articulações doloridas	20,2±13,3	24,1±19,4	23,4±19,0
Contagem de articulações edemaciadas	11,2±7,8	11,9±10,1	12,1±10,7
DAS28-PCR	4,8±1,0	4,9±1,1	4,7±1,0
PASI*	11,9±8,4	16,2±14,3	11,6±8,3
Avaliação global pelo médico (EVA)	55,0±14,7	56,7±16,6	55,0±16,0
HAQ-DI (média)	1,3±0,6	1,2±0,6	1,2±0,7
Dor (EVA)	57,7±19,0	58,9±19,8	55,4±22,1
Avaliação global pelo paciente (EVA)	60,7±18,9	62,0±19,5	57,6±19,8
SF-36 PCS	36,9±8,0	36,2±8,1	37,4±8,8

Fonte: Adaptada de McInnes et al., 2015. Anti-TNF=anti-Fator de Necrose Tumoral Alfa; DAS28-PCR=28-joint Disease Activity Proteína C-reativa; EVA=Escala Visual Analógica; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX=metotrexato; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; SC= subcutâneo; SF-36 PCS=escore do componente físico do instrumento "36-Item Short Form Health Survey". Dados demonstrados como N (%) e média ± desvio padrão. *Avaliado em pacientes com lesões de psoríase em pelo menos 3% da superfície corporal.

As variáveis apresentadas demonstraram distribuição similar entre os grupos secuquinumabe SC 300mg, secuquinumabe SC 150mg e placebo, respectivamente, com exceção para o escore PASI (11,9 vs. 16,2 vs. 11,6), proporção de mulheres (49% vs. 45% vs. 60%), pacientes com psoríase afetando pelo menos 3% da superfície corporal (41% vs. 58% vs. 44%) e pacientes com dactilite (46% vs. 32% vs. 28%) ou entesite (56% vs. 64% vs. 66%).

Os dados de eficácia reportados por McInnes et al. (2015) na semana 24 de acompanhamento e de acordo com os grupos de interesse, secuquinumabe SC 150mg vs. placebo; e secuquinumabe SC 300mg vs. placebo, estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. Avaliação da eficácia do Secuquinumabe 300mg e 150mg versus Placebo.

Características	Secuquinumabe SC 300 mg (N = 100)			Secuquinumabe SC 150 mg (N = 100)			Placebo (N = 98)
	n/N (%)	OR (IC95%)	p-valor	n/N (%)	OR (IC95%)	p-valor	n/N (%)
ACR20	54/100 (54)	6,81 (3,42; 13,56)	<0,0001	51/100 (51)	6,52 (3,25; 13,08)	<0,0001	15/98 (15)
ACR50	35/100 (35)	7,15 (2,97; 17,22)	0,0040	35/100(35)	7,54 (3,11; 18,25)	0,0555	7/98 (7)
PASI75	26/41 (63)	9,48 (3,33; 27,00)	<0,0001	28/58 (48)	5,70 (2,12; 15,34)	0,0017	7/43 (16)
PASI90	20/41 (49)	10,74 (3,13; 36,84)	0,0005	19/58 (33)	6,36 (1,89; 21,47)	0,0057	4/43 (9)
DAS28-PCR ^a	- 1,61±0,11	-0,65 (-1,02; - 0,29)*	0,0013	-1,58±0,11	-0,62 (-0,98; -0,26)*	0,0057	-0,96±0,15
SF-36 PCS ^a	7,25±0,74	5,30 (2,91; 7,69)*	0,0013	6,39±0,73	4,44 (2,05; 6,83)*	0,0057	1,95±0,97
HAQ-DI ^a	- 0,56±0,05	-0,25 (-0,40; - 0,10)*	0,0040	-0,48±0,05	-0,17 (-0,32; -0,02)*	0,0555	-0,31±0,06
Resolução da entesite	27/56 (48,2)	NA	0,0025	27/64 (42,2)	NA	0,0108	14/65 (22)
Resolução da dactilite	26/46 (56,5)	NA	0,0021	16/32 (50,0)	NA	0,0056	4/27 (15)

Fonte: Adaptada de McInnes et al., 2015.

ACR20 =pelo menos 20% de melhora no critério ACR; ACR50=pelo menos 50% de melhora no critério ACR; DAS28-PCR=28-joint Disease Activity, Proteína C-reativa; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX=metotrexato; NA=Não avaliado; OR=Odds Ratio; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; SC= subcutâneo; SF-36 PCS=escore do componente físico do instrumento "36-Item Short Form Health Survey".

^a Média dos mínimos quadrados ± erro padrão

* Diferença da média dos mínimos quadrados observada no grupo intervenção (300mg SC ou 150mg SC) e no grupo placebo.

Considerando o desfecho primário do estudo, melhora $\geq 20\%$ segundo os critérios do ACR, ambas as doses demonstraram superioridade em relação ao placebo. O grupo secuquinumabe SC 300mg apresentou 6,81 vezes mais chance de alcançar o desfecho quando comparado ao placebo (IC95%=3,42-13,56; $p < 0,0001$). Já no grupo secuquinumabe SC 150mg, foi observada uma chance 6,52 vezes maior de alcançar o desfecho quando comparado ao placebo (IC95%=3,25-13,08; $p < 0,0001$).

Considerando os desfechos secundários, o secuquinumabe SC se mostrou mais eficaz que o placebo em todas as situações. Exceção pôde ser observada somente quando a dose de 150mg foi comparada acerca da melhora $\geq 50\%$ segundo os critérios do ACR (OR=7,54; IC95%=3,11-18,25; $p = 0,0555$) e da mudança do estado basal no escore HAQ-DI (Diferença=-0,17; IC95%=-0,32 a -0,02; $p = 0,0555$), apesar de apresentarem p-valor próximo ao estabelecido como significativo ($p < 0,05$). O estudo demonstra ainda uma análise de eficácia de acordo com grupos de exposição prévia ou não ao tratamento com anti-TNF (Tabela 7).

Tabela 7. Eficácia de secuquinumabe na semana 24 em pacientes sem uso prévio (anti-TNF-naive) e com uso prévio (anti-TNF-IR) de anti-TNF, em análise exploratória pré-especificada.

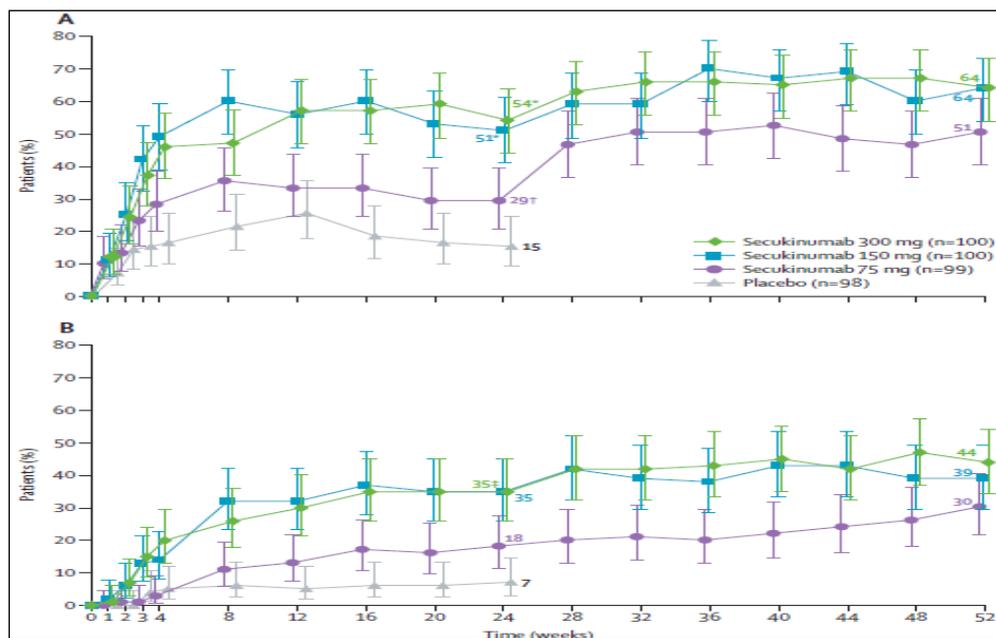
Características	Secuquinumabe SC 300mg (N = 67)			Secuquinumabe SC 150mg (N = 63)			Placebo (N = 63)
	n/N (%)	OR (IC95%)	p-valor	n/N (%)	OR (IC95%)	p-valor	n/N (%)
Anti-TNF naive							
ACR20	39/67 (58%)	7.77 (3.36–17.98)	<0.0001	40/63 (63%)	9.99 (4.22–23.66)	<0.0001	10/63 (16%)
ACR50	26/67 (39%)	9.72 (3.14–30.09)	<0.0001	28/63 (44%)	12.54 (4.03–39.05)	<0.0001	4/63 (6%)
ACR70	15/67 (22%)	NA	0.0003	17/63 (27%)	NA	<0.0001	1/63 (2%)
PASI75	19/30 (63%)	7.96 (2.42–26.16)	0.0006	20/36 (56%)	6.33 (1.99–20.15)	0.0018	6/31 (19%)
PASI90	16/30 (53%)	13.11 (3.09– 55.59)	0.0005	14/36 (39%)	8.09 (1.92–34.09)	0.0044	3/31 (10%)
Anti-TNF-IR							
ACR20	15/33 (45%)	4.97 (1.53–16.15)	0.0077	11/37 (30%)	2.55 (0.78–8.32)	0.1216	5/35 (14%)
ACR50	9/33 (27%)	4.37 (1.05–18.26)	0.0431	7/37 (19%)	2.39 (0.56–10.15)	0.2374	3/35 (9%)
ACR70	5/33 (15%)	NA	0.0228	4/37 (11%)	NA	0.1151	0/35 (0%)
PASI75	7/11 (64%)	19.29 (1.77– 210.18)	0.0152	8/22 (36%)	6.17 (0.66–57.30)	0.1094	1/12 (8%)
PASI90	4/11 (36%)	6.43 (0.58–70.74)	0.1282	5/22 (23%)	3.50 (0.35–34.91)	0.2859	1/12 (8%)

Fonte: Adaptada de McInnes et al., 2015.

Valores p não ajustados para testes múltiplos. ACR20 = pelo menos 20% de melhora no critério ACR; ACR50 = pelo menos 50% de melhora no critério ACR; MTX = metotrexato; NA = não avaliado; OR = Odds Ratio; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; SC = subcutâneo.

Dados faltantes imputados como não respondedores.

Adicionalmente, esta mesma análise foi publicada de maneira mais detalhada por Kavanaugh (2016a), sendo apresentada posteriormente neste documento. A resposta clínica observada na semana 24 com o secuquinumabe SC foi mantida ou aumentada na semana 52 para os desfechos ACR20 e ACR 50, conforme Figura 2. A partir da 16ª semana, os pacientes alocados no braço “placebo” foram novamente randomizados para uma das opções terapêuticas com o secuquinumabe SC.



* $p < 0,0001$ versus placebo; † $p < 0,05$ versus placebo; ‡ $p < 0,01$ versus placebo.

Figura 2. Frequência de resposta ACR20 (A) e ACR50 (B) desde a visita basal até a semana 52.
Adaptada de McInnes et al., 2015.

O perfil de segurança do secuquinumabe SC foi avaliado em dois momentos, na semana 16 (Tabela 8) e considerando todo o período de tratamento do estudo (Tabela 9)

Tabela 8. Perfil de segurança do secuquinumabe no estudo FUTURE 2 – análise até a semana 16.

Variáveis	Período controlado por placebo (Até a semana 16)		
	Secuquinumabe SC 300mg (N = 100)	Secuquinumabe SC 150mg (N = 100)	Placebo (N = 98)
Qualquer evento adverso - N (%)	56 (56)	57 (57)	57 (58)
Mortes - N (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Evento adverso sério ¹ - N (%)	5 (5)	1 (1)	2 (2)
Descontinuação do estudo por evento adverso - N (%)	2 (2)	0 (0)	3 (3)
Infecção ou infestação - N (%)	29 (29)	30 (30)	30 (31)
Eventos adversos comuns - N (%)			
Infecção do trato respiratório superior	4 (4)	8 (8)	7 (7)
Nasofaringite	6 (6)	4 (4)	8 (8)
Diarreia	2 (2)	2 (2)	3 (3)
Dor de cabeça	7 (7)	4 (4)	4 (4)
Náusea	3 (3)	4 (4)	4 (4)
Sinusite	1 (1)	2 (2)	1 (1)
Artropatia psoriásica	0 (0)	3 (3)	2 (2)
Infecção urinária	2 (2)	4 (4)	4 (4)
Hematúria	2 (2)	3 (3)	1 (1)
Vômito	2 (2)	2 (2)	1 (1)

Fonte: adaptada de McInnes et al., 2015.

SC=subcutâneo.

¹Eventos adversos sérios relatados até a semana 52: Surdez neurossensorial, Redução transitória da acuidade visual, Hemorroida, Hérnia inguinal, Dor torácica não cardíaca, Lesão hepática, Hipertransaminasemia, Celulite, Erisipela, Osteomielite, Sinusite, Abscesso subcutâneo, Infecção de hematoma, Sepsis, Choque séptico, Contusão, Fratura de isquio, Fratura de sacro, Amputação traumática de membro, Fratura de púbis, Debridação, Protusão do disco intervertebral, Câncer na garganta, Radiculopatia cervical, Enxaqueca, Abuso de álcool, Cálculo urinário, Displasia cervical, Dismonerria e Vasculite necrotizante.

Tabela 9. Perfil de segurança do secuquinumabe no estudo FUTURE 2 – análise até a semana 52.

Variáveis	Todo o período de tratamento (Até a semana 52)		
	Secuquinumabe SC 300mg (N = 145)	Secuquinumabe SC 150mg (N = 143)	Placebo (N = 98)
	N (Incidência por 100 pacientes-ano)	N (Incidência por 100 pacientes-ano)	N (Incidência por 100 pessoas-ano)
Qualquer evento adverso	113 (189,1)	117 (209,0)	61 (323,5)
Mortes	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Evento adverso sério ¹	10 (6,4)	8 (5,1)	3 (8,6)
Descontinuação do estudo por evento adverso	2 (2)	1 (1)	4 (4)
Infecção ou infestação	78 (78,7)	82 (86,7)	30 (108,0)
Eventos adversos comuns			
Infecção do trato respiratório superior	26 (17,9)	25 (17,6)	7 (20,7)
Nasofaringite	20 (13,5)	18 (12,3)	8 (24,2)
Diarreia	10 (6,3)	8 (5,1)	3 (8,8)
Dor de cabeça	9 (5,9)	10 (6,5)	5 (14,9)
Náusea	7 (4,5)	8 (5,2)	4 (11,9)
Sinusite	10 (6,5)	6 (3,8)	1 (2,9)
Artropatia psoriásica	5 (3,1)	10 (6,5)	2 (5,8)
Infecção urinária	6 (3,8)	6 (3,9)	4 (11,8)
Hematúria	2 (1,3)	4 (2,5)	1 (2,9)
Vômito	3 (1,9)	4 (2,5)	2 (5,8)

Fonte: adaptada de McInnes et al., 2015

SC=subcutâneo.

¹Eventos adversos sérios relatados até a semana 52: Surdez neurossensorial, Redução transitória da acuidade visual, Hemorróida, Hérnia inguinal, Dor torácica não cardíaca, Lesão hepática, Hipertransaminasemia, Celulite, Erisipela, Osteomielite, Sinusite, Abscesso subcutâneo, Infecção de hematoma, Sepsis, Choque séptico, Contusão, Fratura de isquio, Fratura de sacro, Amputação traumática de membro, Fratura de púbis, Debridação, Protusão do disco intervertebral, Câncer na garganta, Radiculopatia cervical, Enxaqueca, Abuso de álcool, Cálculo urinário, Displasia cervical, Dismonerria e Vasculite necrotizante.

A proporção de pacientes que apresentou qualquer evento adverso na semana 16 foi de 56%, 57% e 58% nos grupos secuquinumabe SC 300mg, secuquinumabe SC 150mg e placebo, respectivamente. Não foram observadas mortes no período do estudo. Neste período, uma maior frequência de eventos adversos sérios foi observada entre os pacientes que utilizaram secuquinumabe SC 300 mg quando comparado aos grupos secuquinumabe SC 150mg e placebo (5% vs. 1% vs. 2%, respectivamente), assim como uma maior ocorrência de dor de cabeça neste grupo (7% vs. 4% vs. 4%, respectivamente).

Os dados sobre segurança para todo o período de tratamento estão demonstrados como taxa de incidência, sendo apresentado o número de casos observados em 100 pacientes-ano. Os pacientes foram expostos ao tratamento em média por 411,7 (DP=106,9) dias e 130,6 (DP=29,0) dias para os grupos de intervenção e placebo, respectivamente. Considerando todo o período de tratamento o grupo que recebeu placebo apresentou maiores taxas de incidência tanto para qualquer evento adverso, quanto para eventos

adversos sérios, comparando-se a ambos os grupos de intervenção, conforme observado na Tabela 9.

❖ **Kavanaugh et al., 2016a – Estudo FUTURE 2 (análise de subgrupos)**

A pesquisa publicada por Kavanaugh e colaboradores (2016a) mostra **duas coortes do estudo FUTURE 2 de pacientes com artrite psoriásica, tratados e não tratados previamente com anti-TNF**, com o objetivo de avaliar a eficácia do secuquinumabe nestes grupos. O perfil de segurança do secuquinumabe não foi descrito neste estudo. As definições dos desfechos de interesse para eficácia (Tabela 3) adotados neste estudo foram:

- *Eficácia*
 - *ACR20 (desfecho primário): melhora $\geq 20\%$ segundo os critérios ACR;*
 - *ACR50: melhora $\geq 50\%$ no número de articulações dolorosas e edemaciadas segundo os critérios do ACR;*
 - *ACR70: melhora $\geq 70\%$ no número de articulações dolorosas e edemaciadas segundo os critérios do ACR;*
 - *Dactilite: resolução do sintoma entre os pacientes que o apresentavam na visita basal;*
 - *DAS28-PCR: mudança do estado basal no escore do instrumento “28-joint Disease Activity” (DAS28), utilizando a proteína C reativa;*
 - *Entesite: resolução do sintoma entre os pacientes que o apresentavam na visita basal;*
 - *HAQ-DI: mudança do estado basal no escore do instrumento “Health Assessment Questionnaire Disability Index” (HAQ-DI);*
 - *PASI75: melhora $\geq 75\%$ no índice de gravidade da psoríase por área (somente em pacientes com $\geq 3\%$ da área da superfície corporal acometida pela psoríase);*
 - *PASI90: melhora $\geq 90\%$ no índice de gravidade da psoríase por área (somente em pacientes com $\geq 3\%$ da área da superfície corporal acometida pela psoríase);*
 - *SF36-PCS: mudança do estado basal no escore do componente físico do instrumento “36-Item Short Form Health Survey” (SF36-PCS).*

As principais características dos pacientes incluídos em cada uma das coortes do estudo estão descritas na Tabela 10.

Tabela 10. Características principais da amostra estudada.

Características	Não expostos ao anti-TNF		Expostos ao anti-TNF	
	Secuquinumabe SC Doses agrupadas (N = 195)	Placebo (N = 63)	Secuquinumabe SC Doses agrupadas (N = 104)	Placebo (N = 35)
Idade média (anos)	47,1±11,7	49,1±12,3	47,7±12,3	51,3±13,0
Mulheres - N (%)	96 (49,2)	40 (63,5)	50 (48,1)	19 (54,3)
Peso (Kg)	85,8±19,1	82,7±19,8	90,4±20,6	92,5±18,4
IMC (Kg/m ²)	29,7±5,9	29,3±6,3	31,3±6,7	31,6±5,2
Caucasianos/brancos - N (%)	183 (93,8)	59 (93,7)	93 (89,4)	35 (100,0)
Uso de MTX na randomização - N (%)	96 (49,2)	40 (63,5)	42 (40,4)	12 (34,3)
Uso de glicocorticoides na randomização - N (%)	41 (21,0)	14 (22,2)	22 (21,2)	8 (22,9)
Características da doença				
DAS28-PCR (média)	4,7±1,0	4,6±1,0	5,0±1,1	4,9±1,1
Contagem de articulações doloridas (média)	20,3±14,7	21,9±18,1	25,6±19,1	26,1±20,4
Contagem de articulações edemaciadas (média)	10,8±8,6	10,6±8,3	12,4±9,7	14,7±13,7
HAQ-DI (média)	1,2±0,6	1,2±0,7	1,3±0,6	1,1±0,7
Entesite - N (%)	119 (61,0)	42 (66,7)	69 (66,3)	23 (65,7)
Dactilite - N (%)	78 (40,0)	17 (27,0)	33 (31,7)	10 (28,6)
Psoríase ≥3% da superfície corporal - N (%)	99 (50,8)	31 (49,2)	50 (48,1)	12 (34,3)

Fonte: Adaptada de Kavanaugh et al., 2016a.

Dados demonstrados como N (%) e média ± desvio padrão.

Anti-TNF=Anti-Fator de Necrose Tumoral Alfa; DAS28-PCR=28-joint Disease Activity, Proteína C-reativa; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire Disability Index; IMC=Índice de Massa Corporal; MTX=metotrexato; SC=subcutâneo.

Entre os pacientes não expostos previamente aos anti-TNF, 195 pacientes receberam qualquer dose de secuquinumabe SC (300mg, 150mg ou 75mg) e 63 receberam placebo. Nesta coorte, uma maior proporção de mulheres foi observada no grupo placebo (63,5%), bem como a utilização de metotrexato (63,5%) e a presença de entesite (66,7%). Já a proporção de pacientes com dactilite foi maior no grupo que utilizou qualquer dose de secuquinumabe SC (40,0%). As outras variáveis apresentadas apresentaram valores bastante similares entre os grupos (Tabela 10).

Entre os pacientes previamente expostos aos anti-TNF, 104 pacientes receberam qualquer dose de secuquinumabe SC (300mg, 150mg ou 75mg) e 35 receberam placebo. Foi observada uma maior proporção de mulheres no grupo placebo (54,3%), bem como de pacientes caucasianos/brancos (100,0%) e uma maior média de idade (51,3 anos). Os pacientes que foram alocados no grupo qualquer dose de secuquinumabe SC apresentaram maior proporção de utilização de metotrexato (40,4%) e percentual maior de pacientes com

≥3% da superfície corporal acometida por psoríase (48,1%). As outras variáveis apresentadas apresentaram valores bastante similares entre os grupos (Tabela 10).

Os dados de eficácia reportados por Kavanaugh et al. (2016a) na semana 24 e 52 de acompanhamento e de acordo com os grupos de interesse, secuquinumabe SC 150mg vs. placebo nos pacientes anti-TNF-naive, e secuquinumabe SC 300mg vs. placebo nos pacientes anti-TNF-IR, estão sumarizados na Tabela 11 e Tabela 12. Na semana 52, não havia mais grupo placebo e a comparação não foi realizada.

Tabela 11. Análise de eficácia do secuquinumabe SC em pacientes expostos e não expostos ao anti-TNF na semana 24.

Características	Não expostos aos anti-TNF		Expostos aos anti-TNF	
	Secuquinumabe SC 150 mg (N = 63)	Placebo (N = 63)	Secuquinumabe SC 300 mg (N = 33)	Placebo (N = 35)
ACR20 – n/N (%)	40/63 (63,5) ^a	10/63 (15,9)	15/33 (45,5) ^c	5/35 (14,3)
ACR50 - n/N (%)	28/63 (44,4) ^a	4/63 (6,3)	9/33 (27,3) ^d	3/35 (8,6)
ACR70 - n/N (%)	17/63 (27,0) ^a	1/63 (1,6)	5/33 (15,2) ^d	0/35 (0,0)
PASI75 - n/N (%)	20/36 (55,6) ^c	6/31 (19,4)	7/11 (63,6) ^d	1/12 (8,3)
PASI90 - n/N (%)	14/36 (38,9) ^c	3/31 (9,7)	4/11 (36,4)	1/12 (8,3)
Resolução da entesite - n/N (%)	17/37 (45,9)	12/42 (28,6)	10/19 (52,6) ^c	2/23 (8,7)
Resolução da dactilite - n/N (%)	12/21 (57,1)	3/17 (17,6)	9/15 (60,0) ^d	1/10 (10,0)
DAS28-PCR, alteração média±erro padrão	-1,69±0,13 ^c	-1,11±0,18	-1,39±0,20 ^d	-0,69±0,27
SF-36 PCS, alteração média±erro padrão	7,91±0,93 ^b	2,08±1,20	6,56±1,20	2,65±1,66
HAQ-DI, alteração média±erro padrão	-0,55±0,06 ^d	-0,35±0,07	-0,53±0,09 ^d	-0,23±0,11

Fonte: adaptada de Kavanaugh et al., 2016a.

ACR20 = pelo menos 20% de melhora no critério da *American College of Rheumatology*; ACR50 = pelo menos 50% de melhora no critério da *American College of Rheumatology*; ACR70 = pelo menos 70% de melhora no critério da *American College of Rheumatology*; DAS28-PCR=28-joint Disease Activity, Proteína C-reativa; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX=metotrexato; PASI75= pelo menos 75% de melhora no critério *Psoriasis Area and Severity Index*; PASI90= pelo menos 90% de melhora no critério *Psoriasis Area and Severity Index*; SC=Subcutâneo; SF-36 PCS=escore do componente físico do instrumento “36-Item Short Form Health Survey”.

* Alteração média ± erro padrão

^a p<0,0001; ^b p<0,001; ^c p<0,01; ^d p<0,05.

Tabela 12. Análise de eficácia do secuquinumabe SC em pacientes expostos e não expostos ao anti-TNF na semana 52.

Características	Não expostos aos anti-TNF	Expostos aos anti-TNF
	Secuquinumabe SC 150 mg (N = 63)	Secuquinumabe SC 300 mg (N = 33)
ACR20 – n/N (%)	79.4 (50/63)	54.5 (18/33)
ACR50 - n/N (%)	49.2 (31/63)	27.3 (9/33)
ACR70 - n/N (%)	23.8 (15/63)	18.2 (6/33)
PASI75 - n/N (%)	61.1 (22/36)	63.6 (7/11)
PASI90 - n/N (%)	44.4 (16/36)	45.5 (5/11)
Resolução da entesite - n/N (%)	56.8 (21/37)	36.8 (7/19)
Resolução da dactilite - n/N (%)	71.4 (15/21)	66.7 (10/15)
DAS28-PCR, alteração média±erro padrão	-1.87 ± 0.14	-1.56 ± 0.23
SF-36 PCS, alteração média±erro padrão	8.11 ± 0.95	7.34 ± 1.39
HAQ-DI, alteração média±erro padrão	-0.54 ± 0.06	-0.51 ± 0.10

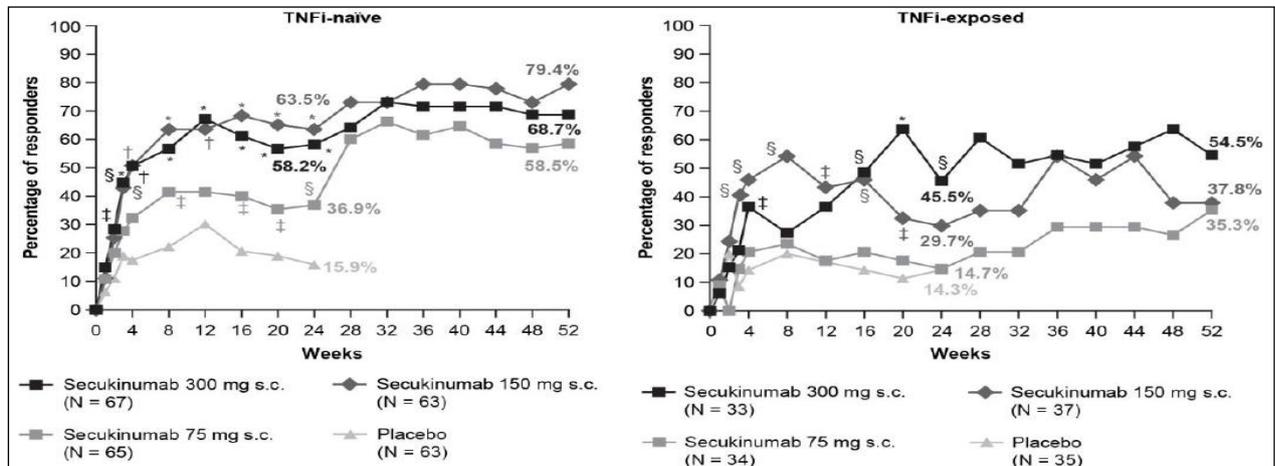
Fonte: adaptada de Kavanaugh et al., 2016a.

ACR20 = pelo menos 20% de melhora no critério da *American College of Rheumatology*; ACR50 = pelo menos 50% de melhora no critério da *American College of Rheumatology*; ACR70 = pelo menos 70% de melhora no critério da *American College of Rheumatology*; DAS28-PCR=28-joint Disease Activity, Proteína C-reativa; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX=metotrexato; PASI75= pelo menos 75% de melhora no índice de gravidade da psoríase por área; PASI90= pelo menos 90% de melhora no índice de gravidade da psoríase por área; SC=Subcutâneo; SF-36 PCS=escore do componente físico do instrumento “36-Item Short Form Health Survey”; NA = não aplicável. Dados faltantes imputados com não-respondedores para variáveis binárias. Mudança média dos mínimos-quadrados desde o *baseline* foi usada para as variáveis contínuas, onde a análise pelo modelo misto de medidas repetidas foi realizada.

Secuquinumabe se mostrou mais eficaz que o placebo em ambas os grupos (anti-TNF naive e anti-TNF-IR). Para o grupo anti-TNF-naive, nos desfechos secundários “resolução de entesite” e “dactilite” não foi observada uma diferença estatisticamente significativa. Por outro lado, a ausência de diferenças estatísticas significativas no grupo de expostos aos anti-TNF foi observada somente para o componente físico do instrumento SF-36. Na semana 24, para o desfecho primário (ACR20), entre aqueles não expostos aos anti-TNF, 63,5% dos pacientes no grupo do secuquinumabe alcançaram o desfecho, enquanto que somente 15,9% do grupo placebo atingiram este desfecho ($p < 0.0001$). Entre os expostos ao anti-TNF, 45,5% dos pacientes no grupo do secuquinumabe alcançaram ACR20 e somente 14,3% do grupo placebo atingiram este desfecho ($p < 0.01$).

Como demonstrado na Figura 3 a resposta clínica observada na semana 24 com o secuquinumabe foi mantida ou aumentada na semana 52.

No FUTURE 2, a partir da 16ª semana, os pacientes alocados no braço “placebo” foram novamente randomizados para uma das opções terapêuticas com o secuquinumabe.



*p<0,0001 versus placebo. † p<0,05 versus placebo. § p<0,01 versus placebo. ‡ p<0,05 versus placebo.

Figura 3. Frequência de resposta (ACR20) desde a visita basal até a semana 52 entre os grupos de exposição prévia ao anti-TNF. Adaptada de Kavanaugh et al., 2016a.

❖ Mease et al., 2015 – Estudo FUTURE 1

O estudo FUTURE 1, um ensaio clínico randomizado de fase 3, duplo-cego, controlado por placebo, com seguimento de 2 anos seguido por um estudo de extensão de 3 anos, conduzido em 104 centros na América do Norte, América do Sul, Europa, Oriente Médio, Austrália e Ásia, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do secuquinumabe em pacientes com artrite psoriásica.

O FUTURE 1 avaliou 606 pacientes, dos quais 60,7% foram tratados com metotrexato concomitante. Os doentes aleatorizados para secuquinumabe receberam 10 mg/kg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, e 4, seguido por 75mg ou 150mg, por via subcutânea, mensalmente a partir da semana 8. Os doentes aleatorizados para receber placebo que foram não-respondedores na semana 16 (pacientes de resgate precoce) e os outros doentes em placebo na semana 24 foram re-aleatorizados para receber secuquinumabe (75mg ou 150mg, por via subcutânea), seguido da mesma dose mensalmente. No FUTURE 1, 29% dos pacientes foram anteriormente tratados com um agente anti-TNF e descontinuaram o agente anti-TNF por falta de eficácia ou intolerância (pacientes com resposta inadequada a anti-TNF ou anti-TNF-IR).

Embora a via de administração utilizada na fase de indução (intravenosa) não represente a via aprovada em bula, os resultados deste estudo são consistentes com as evidências anteriormente apresentadas com a indução subcutânea para todos os desfechos avaliados (McInnes et al., 2015). Adicionalmente, seus resultados proporcionam evidência complementar no que se refere à inibição da progressão radiográfica. As definições dos desfechos de interesse para eficácia e segurança (Tabela 3) adotados neste estudo foram:

- *Eficácia*

- ACR 20 (desfecho primário): melhora $\geq 20\%$ no número de articulações dolorosas e edemaciadas e pelo menos três de cinco domínios do critério de resposta do Colégio Americano de Reumatologia (*American College of Rheumatology, ACR*) - avaliação global pelo paciente, avaliação global pelo médico, dor, incapacidade e um reagente de fase aguda;
- ACR50: melhora $\geq 50\%$ no número de articulações dolorosas e edemaciadas segundo os critérios do ACR;
- ACR70: melhora $\geq 70\%$ no número de articulações dolorosas e edemaciadas segundo os critérios do ACR;
- Dactilite: resolução do sintoma entre os pacientes que o apresentavam na visita basal;
- DAS28-PCR: mudança do estado basal no escore do instrumento “*28-joint Disease Activity*” (DAS28), utilizando a proteína C reativa;
- Entesite: resolução do sintoma entre os pacientes que o apresentavam na visita basal;
- HAQ-DI: mudança do estado basal no escore do instrumento “*Health Assessment Questionnaire Disability Index*” (HAQ-DI);
- PASI75: melhora $\geq 75\%$ no índice de gravidade da psoríase por área (somente em pacientes com $\geq 3\%$ da área da superfície corporal acometida pela psoríase);
- PASI90: melhora $\geq 90\%$ no índice de gravidade da psoríase por área (somente em pacientes com $\geq 3\%$ da área da superfície corporal acometida pela psoríase);

- SF36-PCS: mudança do estado basal no escore do componente físico do instrumento “36-Item Short Form Health Survey” (SF36-PCS).
- **Segurança**
 - Segurança global e tolerância: eventos adversos, eventos adversos sérios e valores laboratoriais de rotina.

Apenas os resultados referentes a dose de 150mg estão apresentados neste documento. As principais características dos pacientes incluídos no braço 150mg e no braço placebo do estudo, na visita basal, estão descritas na Tabela 13.

Tabela 13. Características basais do grupo secuquinumabe 150mg e do grupo placebo estudados no FUTURE 1.

Características	Secuquinumabe SC 150 mg (N = 202)	Placebo (N = 202)
Idade média (anos)	49,6±11,8	48,5±11,2
Mulheres - N (%)	106 (52,5)	106 (52,5)
Origem étnica - N (%)		
Branco	162 (80,2)	154 (76,2)
Preto	3 (1,5)	0 (0)
Asiático	36 (17,8)	46 (22,8)
Desconhecido	0 (0)	0 (0)
Outro	1 (0,5)	2 (1)
Peso (Kg)	85,4±18,4	86,2±19,8
Nº de tratamentos prévios com anti-TNF - N (%)		
0	143 (70,8)	143 (70,8)
1	39 (19,3)	35 (17,3)
≥2	20 (9,9)	24 (11,9)
Uso de MTX na randomização - N (%)	121 (59,9)	125 (61,9)
Uso de glicocorticoides na randomização - N (%)	34 (16,8)	27 (13,4)
Pacientes com sintomas específicos - N (%)		
Psoríase ≥3% da superfície corporal	108 (53,5)	109 (54,0)
Dactilite	104 (51,5)	116 (57,4)
Entesite	126 (62,4)	117 (57,9)
Características da doença e de qualidade de vida		
Contagem de articulações doloridas	23,8±16,4	25,1±18,4
Contagem de articulações edemaciadas	12,5±9,4	14,9±13,1
DAS28-PCR	4,8±1,1	4,9±1,1
PASI*	15,6±13,9	15,1±11,6
Avaliação global pelo médico (EVA)	58,3±18,9	56,7±18,0
<i>Modified Total Sharp Score</i>	21,9±47,5	28,1±62,8
HAQ-DI (média)	1,2±0,7	1,2±0,6
Dor (EVA)	55,7±24,2	56,7±21,1
Avaliação global pelo paciente (EVA)	55,2±24,0	55,6±21,7
SF-36 PCS	36,2±8,2	36,8±8,0

Fonte: Adaptada de Mease et al., 2015.

Anti-TNF=anti-Fator de Necrose Tumoral Alfa; DAS28-PCR=28-joint Disease Activity Proteína C-reativa; EVA=Escala Visual Analógica; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX=metotrexato; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; SC= subcutâneo; SF-36 PCS=escore do componente físico do instrumento “36-Item Short Form Health Survey”.

Dados demonstrados como N (%) e média ± desvio padrão.

*Avaliado em pacientes com lesões de psoríase em pelo menos 3% da superfície corporal.

Os dados de eficácia reportados por Mease et al. (2015) na semana 24 de acompanhamento e de acordo com os grupos de interesse, secuquinumabe SC 150mg e placebo estão apresentados na Tabela 14.

Tabela 14. Avaliação da eficácia do grupo secuquinumabe 150mg e do grupo placebo estudados no FUTURE 1 na semana 24.

Características	Secuquinumabe SC 150mg	Placebo
	(N = 202)	(N = 202)
	n/N (%)	n/N (%)
ACR20	101/202 (50,0)	35/202 (17,3)
ACR50	70/202 (34,7)	15/202 (7,4)
PASI75	66/108 (61,1)	9/109 (8,3)
PASI90	49/108 (45,4)	4/109 (3,7)
DAS28-PCR	-1,62±0,08	-0,77±0,12
SF-36 PCS	5,91±0,53	1,82±0,72
HAQ-DI	-0,40±0,04	-0,17±0,0
mTSS (mudança do <i>baseline</i>)**	0,13 ± 0,09	0,57 ± 0,19
Resolução da entesite*	109/208 (52,4)	18/116 (15,5)
Resolução da dactilite*	121/255 (47,5)	15/117 (12,8)

Fonte: Adaptada de Mease et al., 2015.

ACR20 = pelo menos 20% de melhora no critério ACR; ACR50 = pelo menos 50% de melhora no critério; PASI = *Psoriasis Area and Severity Index*; PASI75: melhora $\geq 75\%$ no índice de gravidade da psoríase por área (somente em pacientes com $\geq 3\%$ da área da superfície corporal acometida pela psoríase); PASI90: melhora $\geq 90\%$ no índice de gravidade da psoríase por área (somente em pacientes com $\geq 3\%$ da área da superfície corporal acometida pela psoríase); DAS28-PCR = *28-joint Disease Activity*, Proteína C-reativa; SF-36 PCS = escore do componente físico do instrumento "36-Item Short Form Health Survey"; HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; SC = subcutâneo.

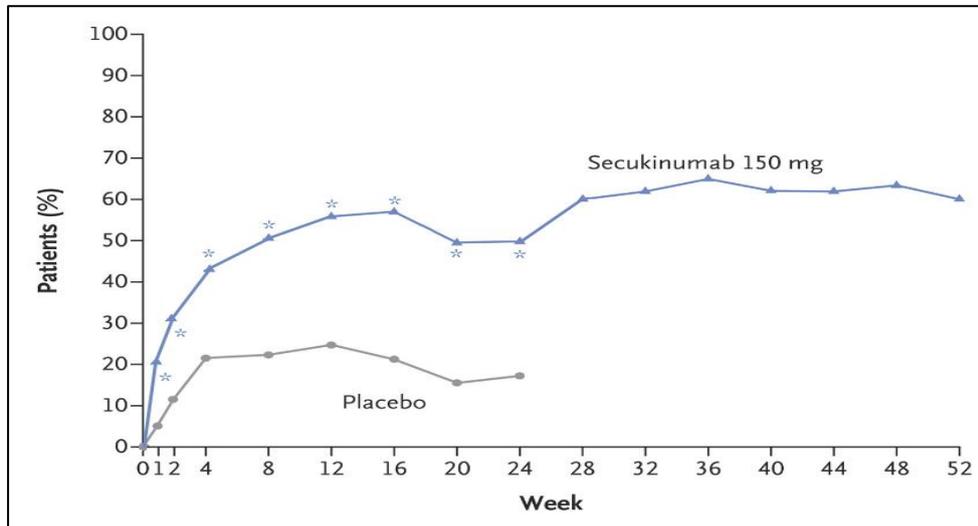
* Para esta análise, os dados dos grupos de secuquinumabe SC 150 mg e secuquinumabe SC 75 mg foram combinados.

**Dano estrutural da articulação medido pelo mTSS (*van der Heijde-modified Total Sharp Score*). Dados mostrados para 185 pacientes que receberam secuquinumabe 150mg e 179 que receberam placebo. $p < 0,05$ em comparação com o placebo.

Considerando o desfecho primário do estudo, melhora $\geq 20\%$ segundo os critérios do ACR20, o grupo secuquinumabe 150mg demonstrou superioridade ao placebo na semana 24 (50,0% e 17,3%; respectivamente; $P < 0,001$). Na semana 24, a proporção de pacientes com uma resposta ACR50 foi significativamente maior no grupo de secuquinumabe em relação ao grupo placebo (Tabela 14). Melhoras significativas com secuquinumabe *versus* placebo foram observadas para todos os desfechos secundários, incluindo respostas PASI 75 (61,1% vs. 8,3%) e PASI 90 (45,4% vs. 3,7%), mudança do estado basal no escore DAS28-PCR, SF-36 e HAQ-DI (-1,62 vs. -0,77; 5,91 vs. 1,82; -0,40 vs. -0,17, respectivamente), e a proporção de pacientes que obtiveram resolução de dactilite (52,4 vs. 15,5) e entesite (47,5 vs. 12,8) (Tabela 14).

Pacientes no grupo de secuquinumabe também apresentaram significativa redução da progressão radiográfica, medida pelo mTSS (*van der Heijde-modified Total Sharp Score*) - mudança do estado basal na semana 24, em comparação com os pacientes no grupo placebo (0,13 vs. 0,57; $P < 0,05$) (Tabela 14).

Benefícios clínicos no grupo de secuquinumabe foram mantidos na semana 52 de terapia como demonstrado na Figura 4, a resposta clínica observada na semana 24 com o secuquinumabe SC foi mantida ou aumentada na semana 52 para o desfecho ACR20.



*p<0,001 versus placebo

Figura 4. Frequência de resposta ACR20 desde a estado basal até a semana 52.

Adaptada de Mease et al., 2015

O perfil de segurança de secuquinumabe SC foi avaliado em dois momentos na semana 16 (Tabela 15) e considerando todo o período de tratamento do estudo (Tabela 16).

Tabela 15. Perfil de segurança do secuquinumabe no estudo FUTURE 1 – análise até a semana 16.

Variáveis	Período controlado por placebo (Até a semana 16)		
	SEC SC 150mg (N=202)	Qualquer dose de SEC (N=404)	Placebo (N=202)
Qualquer evento adverso - N (%)	131 (64,9)	253 (62,6)	118 (58,4)
Mortes - N	0	0	0
Evento adverso sério ¹ - N (%)	9 (4,5)	14 (3,5)	10 (5,0)
Infarto do miocárdio	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Acidente Vascular Cerebral	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Descontinuação do estudo por evento adverso - N (%)	3 (1,5)	7 (1,7)	5 (2,5)
Infecção ou infestação - N (%)	67 (33,2)	120 (29,7)	47 (23,3)
Eventos adversos comuns - N (%)			
Infecção do trato respiratório superior	13 (6,4)	22 (5,4)	10 (5,0)
Nasofaringite	19 (9,4)	33 (8,2)	9 (4,5)
Diarreia	6 (3,0)	10 (2,5)	6 (3,0)
Dor de cabeça	11 (5,4)	22 (5,4)	6 (3,0)
Náusea	4 (2,0)	9 (2,2)	2 (1,0)
Hipercolesterolemia	6 (3,0)	14 (3,5)	5 (2,5)
Hipertensão	3 (1,5)	10 (2,5)	5 (2,5)
Dor nas costas	3 (1,5)	8 (2,0)	2 (1,0)

Fonte: adaptada de Mease et al., 2015. SC=subcutâneo. SEC=secuquinumabe.

¹Eventos adversos sérios relatados até a semana 52: anemia normocítica normocrômica, angina pectoris, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, palpitações, fibrilação arterial, infarto do miocárdio, infarto agudo do miocárdio, angina instável, vertigem posicional, miastenia, dor abdominal, pólipos intestinais, esofagite, hemorroida, hérnia femoral, colite, disfagia, doença de Chron, hemorragia retal, dor torácica não-cardiogênica, turgidez local, cálculo biliar, colecistite, hepatite crônica, colecistite aguda, sepse, celulite, erisipela, diverticulite, pneumonia, choque séptico, infecção do trato respiratório superior, pneumonia lobar, abscesso pulmonar, diarreia infecciosa, prostatite bacteriana, candidíase oral, apendicite, dengue, infecção do trato urinário por Escherichia, infecção da ferida, febre tifóide, fascite necrosante, infecção viral, urosepse, sinusite, fratura do fêmur, fratura da tíbia, fratura do esterno, escoriação, fratura facial, laceração, ferimentos múltiplos, hiperglicemia, hiponatremia, osteoartrite, arteropatia psoriásica, dor nas costas, sinovite, osteocondrose, dor extrema, adenoma pleomórfico, teratoma benigno de ovário de células germinativas, carcinoma basocelular, metástase óssea, câncer de próstata, lesão proliferativa intraductal, acidente vascular cerebral, isquemia transitória, infarto cerebral, AVC trombótico, tontura, hemiplegia, trombose venosa cerebral, depressão, insuficiência renal aguda, nefrolitíase, endometriose, metrorragia, embolismo pulmonar, efusão pleural, rosácea, trombose venosa profunda, hipertensão e crise hipertensiva.

Tabela 16. Perfil de segurança do secuquinumabe no estudo FUTURE 1 – análise até a semana 52.

Variáveis	Todo o período de tratamento (Até a semana 52)	
	SEC SC 150 mg (N=295)	Qualquer dose de SEC (N=587)
	N (Incidência por 100 pacientes-ano)	
Qualquer evento adverso	243 (229)	471 (204,3)
Mortes	0	1
Evento adverso sério ¹	38 (11,5)	63 (9,4)
Infarto do miocárdio	1 (0,3)	2 (0,3)
Acidente Vascular Cerebral	0	4 (0,6)
Descontinuação do estudo por evento adverso	10 (3,4)	23 (3,9)
Infecção ou infestação	166 (81,8)	325 (76,3)
Eventos adversos comuns		
Infecção do trato respiratório superior	49 (15,5)	92 (14,5)
Nasofaringite	46 (14,8)	100 (16,3)
Diarreia	17 (5,0)	30 (4,4)
Dor de cabeça	23 (6,9)	48 (7,3)
Náusea	7 (2,0)	20 (2,9)
Hipercolesterolemia	9 (2,6)	20 (2,9)
Hipertensão	13 (3,8)	32 (4,7)
Dor nas costas	17 (5,0)	40 (5,9)

Fonte: adaptada de Mease et al., 2015. SC=subcutâneo. SEC=secuquinumabe.

¹Eventos adversos sérios relatados até a semana 52: anemia normocítica normocrômica, angina pectoris, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, palpitações, fibrilação arterial, infarto do miocárdio, infarto agudo do miocárdio, angina instável, vertigem posicional, miastenia, dor abdominal, pólipos intestinais, esofagite, hemorroida, hérnia femoral, colite, disfagia, doença de Chron, hemorragia retal, dor torácica não-cardiogênica, turgidez local, cálculo biliar, colecistite, hepatite crônica, colecistite aguda, sepse, celulite, erisipela, diverticulite, pneumonia, choque séptico, infecção do trato respiratório superior, pneumonia lobar, abscesso pulmonar, diarreia infecciosa, prostatite bacteriana, candidíase oral, apendicite, dengue, infecção do trato urinário por Escherichia, infecção da ferida, febre tifóide, fascite necrosante, infecção viral, urosepse, sinusite, fratura do fêmur, fratura da tíbia, fratura do esterno, escoriação, fratura facial, laceração, ferimentos múltiplos, hiperglicemia, hiponatremia, osteoartrite, arteropatia psoriásica, dor nas costas, sinovite, osteocondrose, dor extrema, adenoma pleomórfico, teratoma benigno de ovário de células germinativas, carcinoma basocelular, metástase óssea, câncer de próstata, lesão proliferativa intraductal, acidente vascular cerebral, isquemia transitória, infarto cerebral, AVC trombótico, tontura, hemiplegia, trombose venosa cerebral, depressão, insuficiência renal aguda, nefrolitíase, endometriose, metrorragia, embolismo pulmonar, efusão pleural, rosácea, trombose venosa profunda, hipertensão e crise hipertensiva.

A proporção de pacientes que apresentaram qualquer evento adverso na semana 16 foi de 64,9 e 58,4 nos grupos secuquinumabe SC 150mg e placebo, respectivamente. Taxas de eventos adversos não fatais e de descontinuações foram similares entre os grupos de estudo (Tabela 15). Uma maior frequência de dor de cabeça foi relatada entre os pacientes que utilizaram secuquinumabe SC 150mg quando comparado ao grupo placebo (5,4% vs. 3,0%), assim como uma maior ocorrência de nasofaringite ((9,4% vs. 4,5%) (Tabela 15). Os dados sobre segurança para todo o período de tratamento estão demonstrados como taxa de incidência, sendo apresentado o número de caso observados em 100 pessoas-ano. Os pacientes foram expostos ao tratamento em média por 438,5 dias e 128,5 dias para os grupos de intervenção e placebo, respectivamente. Dois pacientes recebendo secuquinumabe tiveram infarto do miocárdio e quatro pacientes sofreram acidente vascular cerebral (exposição média de secuquinumabe durante todo o estudo: 438,5 dias). Nenhum paciente sofreu infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral no grupo recebendo placebo durante o período reduzido de administração de placebo (exposição média, 128,5 dias). Consistente com observações de estudos fase 3 envolvendo pacientes com psoríase [Langley et al., 2014], infecções por candida foram mais frequentes entre os pacientes recebendo secuquinumabe do que entre o grupo placebo.

❖ **Kavanaugh et al., 2016b – FUTURE 1: resultados do seguimento de 104 semanas**

Nesta publicação, Kavanaugh e colaboradores (2016b) apresentam os resultados das análises exploratórias de todos os desfechos primários e secundários do estudo FUTURE 1, na base intenção de tratar (ITT – *Intention-to-treat*), até a semana 104.

Um total de 476 pacientes (78,5%) completou as 104 semanas de tratamento. Secuquinumabe mostrou eficácia sustentada em múltiplos domínios clínicos da artrite psoriásica, incluindo sinais e sintomas, atividade da doença, qualidade de vida, função física, sintomas da pele, dactilite e entesite. A taxa de resposta ACR20 foi de 66,8% para o grupo com secuquinumabe 150mg e a taxa de resposta PASI75 foi de 75,6%. Na semana 104, 84,3% dos pacientes com secuquinumabe 150mg não apresentaram progressão radiográfica. Quanto à segurança de secuquinumabe, nenhum sinal inesperado foi relatado durante os dois anos de tratamento. A imunogenicidade ao secuquinumabe foi baixa. O tipo, incidência e gravidade dos eventos adversos durante o período de tratamento de 104 semanas (com

média de exposição à secuquinumabe de 627,1 dias ou 1007,9 pacientes-ano) foram consistentes com os reportados na semana 52.

❖ **Van der Heijde et al., 2016 – FUTURE 1 (avaliação da inibição da progressão radiográfica em 52 semanas)**

No estudo FUTURE 1, secuquinumabe proporcionou melhora rápida, significativa e sustentada nos principais domínios clínicos da artrite psoriásica, incluindo sinais e sintomas, função física e qualidade de vida [Mease et al., 2015; Strand et al., 2016]. Além disso, secuquinumabe reduziu significativamente a progressão radiográfica em comparação ao placebo até a semana 24 [Mease et al., 2015]. van der Heijde e colaboradores (2016) descrevem os resultados do FUTURE 1 com relação a progressão radiográfica na semana 52 e apresentam os resultados considerando a utilização de tratamento com anti-TNF prévia com uso concomitante de metotrexato.

No total, 71% dos pacientes eram anti-TNF naive (sem uso prévio de biológicos) e 61% receberam metotrexato concomitante. A progressão radiográfica foi medida pelo SHS (Sharp/van der Heijde Score) modificado. Os pacientes tratados com secuquinumabe SC 150mg apresentaram menor progressão radiográfica no escore SHS modificado, do estado basal até a semana 24 quando comparados com pacientes do grupo placebo ($0,13 \pm 1,18$ e $0,57 \pm 2,48$, respectivamente; $p < 0,05$). Análise de subgrupos mostrou benefício do secuquinumabe SC 150mg até a semana 24, independente de exposição anterior a anti-TNF. No período entre as semanas 24 e 52, secuquinumabe SC 150mg apresentou uma mudança no SHS modificado de $0,23 \pm 2,141$. Uma baixa taxa de progressão radiográfica foi observada nos pacientes tratados com secuquinumabe no grupo anti-TNF naive, mudança do escore basal de $-0,01 \pm 0,81$, e no grupo de pacientes expostos previamente a anti-TNF a mudança no escore foi de $0,91 \pm 4,53$. Dentre os pacientes que trocaram de placebo para secuquinumabe na semana 24, foi observada uma progressão radiográfica baixa em ambos os grupos, expostos e não expostos previamente aos anti-TNF. Em relação aos pacientes com uso concomitante de metotrexato durante o tratamento, o uso deste medicamento não pareceu afetar a inibição do dano estrutural até a semana 52. As mudanças no SHS modificado e na medida de estreitamento do espaço articular estão apresentadas na Tabela 17.

Tabela 17. Mudança no SHS modificado, escore de erosão e escore JSN do *baseline* até a semana 24 (toda a amostra) e da semana 24 até a semana 52 (apenas os que realizaram a radiografia) *.

População	Baseline até a semana 24			Semana 24 até a semana 52		
	SEC IV →150mg	SEC agrupado**	Placebo	SEC 150mg	SEC agrupado**	Placebo →SEC
<i>Total</i>						
Nº de pacientes	185	366	179	175	344	152
SHS modificado	0,13±1,18 [†]	0,08±1,40 [†]	0,57±2,48	0,23±2,41	0,21±1,86	-0,03±1,62
Escore de erosão	0,04±0,60 [‡]	0,06±0,78 [‡]	0,35±1,62	0,18±1,41	0,15±1,12	0,01±0,99
Escore JSN	0,10±0,96	0,02±0,95	0,23±1,24	0,05±1,19	0,06±0,94	-0,03±0,91
<i>Anti-TNF naive[§]</i>						
Nº de pacientes	135	263	129	130	251	116
SHS modificado	0,15±1,09	0,05±1,37 [‡]	0,57±2,78	-0,01±0,81	0,06±0,78	-0,12±1,70
Escore de erosão	0,02±0,53	0,01±0,66	0,29±1,80	0,06±0,66	0,08±0,56	-0,02±1,06
Escore JSN	0,13±1,01	0,04±0,99	0,28±1,37	-0,07±0,57	-0,01±0,51	-0,10±0,95
<i>Anti-TNF IR[§]</i>						
Nº de pacientes	50	103	50	45	93	36
SHS modificado	0,10±1,39 [‡]	0,16±1,48 [‡]	0,58±1,45	0,91±4,53	0,61±3,31	0,27±1,29
Escore de erosão	0,08±0,77 [‡]	0,17±1,01	0,50±1,02	0,51±2,53	0,35±1,94	0,09±0,70
Escore JSN	0,02±0,82	-0,01±0,84	0,09±0,79	0,39±2,12	0,26±1,59	0,19±0,76
<i>Sem MTX concomitante[‡]</i>						
Nº de pacientes	74	150	65	69	138	54
SHS modificado	0,12±0,78	0,13±1,02	0,58±3,24	0,04±0,95	0,10±1,04	0,25±1,43
Escore de erosão	0,02±0,38	0,10±0,70	0,37±2,30	0,08±0,55	0,10±0,78	0,19±0,96
Escore JSN	0,10±0,67	0,04±0,68	0,21±1,05	-0,04±0,65	-0,01±0,58	0,06±0,73
<i>Com MTX concomitante[‡]</i>						
Nº de pacientes	111	216	114	106	206	98
SHS modificado	0,14±1,38	0,04±1,61 [‡]	0,57±1,93	0,35±3,00	0,29±2,24	-0,18±1,70
Escore de erosão	0,04±0,71 [‡]	0,03±0,83 [‡]	0,34±1,07	0,25±1,75	0,18±1,30	-0,09±0,99
Escore JSN	0,10±1,11	0,01±1,10	0,24±1,33	0,10±1,44	0,11±1,12	-0,09±1,00

Adaptado de van der Heijde et al., 2016.

*Extrapolação linear foi realizada na semana 24; não houve extrapolação linear na semana 52. Valores correspondem a média ±desvio padrão. SHS=Sharp/vander Heijde score; JSN=Joint space narrowing; IV=intravenoso; anti-TNF IR=resposta inadequada ou intolerância ao fator de necrose anti-tumoral; MTX=metotrexato; SEC=secuquinumabe.

**Agrupado=SEC150mg+SEC75mg.

& Análise de subgrupo pré-especificada.

‡ análise de subgrupo post hoc.

‡ p<0,05 versus placebo, não ajustado

† p<0,05 versus placebo, ajustado.

A análise de dados da amostra total daqueles indivíduos que realizaram a radiografia (nenhuma extrapolação aplicada) demonstrou um efeito terapêutico sustentado do secuquinumabe (mudança SHS modificado do *baseline* $\leq 0,5$) no desfecho progressão radiográfica do *baseline* até a semana 24 e da semana 24 até a semana 52. No grupo SEC IV $\rightarrow 150\text{mg}$, 82,3% e 85,7% dos pacientes apresentaram inibição da progressão estrutural do *baseline* até a semana 24 e da semana 24 até a semana 52, respectivamente. No grupo placebo, a proporção de pacientes com inibição da progressão estrutural aumentou significativamente de 75,7% (*baseline* até a semana 24) para 86,8% (semana 24 até a semana 52) com a mudança para o tratamento com secuquinumabe ($p=0,0131$). A mudança do placebo para o secuquinumabe na semana 24 reduziu a taxa de progressão estrutural de 24,3% para 13,2%.

❖ **Strand et al., 2016 – Estudo FUTURE 1 – desfechos relatados pelos pacientes (PRO's)**

Strand e colaboradores (2016) utilizaram a coorte de pacientes do estudo FUTURE 1 com o objetivo de avaliar o efeito do secuquinumabe em desfechos relatados pelo paciente. O tratamento com secuquinumabe demonstrou benefícios clínicos significativos e sustentados em desfechos relatados pelo paciente (PRO's), incluindo avaliação global da atividade da doença (PtGA), capacidade funcional, dor, fadiga e medidas genéricas e específicas de qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) em pacientes com artrite psoriásica ativa.

A mudança da média do estado basal na avaliação global da atividade da doença (PtGA) e avaliação de dor pela escala visual analógica foram maiores para o secuquinumabe SC 150mg (-20,6 e -20,8, respectivamente) *versus* o placebo (-7,4 e -6,7) ($p<0,0001$) em todos os pontos até a semana 24.

A mudança da média dos escores HAQ-DI e SF-36 PCS (*Physical Component Summary*) melhoraram significativamente (-0,40 e 5,9, respectivamente) *versus* placebo (-0,71 e 1,8) na semana 24, apresentando um *Odds Ratio* de 5,24 (95% CI:3,14-8,72, $p<0,0001$ vs. placebo) para escore HAQ-DI e de 4,65 (95% CI:2,95-7,33; $p<0,0001$ vs. placebo) para escore SF-36 PCS. Os escores HAQ-DI e SF-36 PCS de secuquinumabe SC 150 mg foram sustentados até a semana 52 (-0,46 e 6,79). Secuquinumabe SC 150mg apresentou melhora do escore SF-36 MCS (*Mental Component Summary*) em relação ao estado basal *versus* placebo (5,7 vs. 2,4).

Nos oito domínios de SF-36 (capacidade funcional, limitação por aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, limitações por aspectos emocionais e saúde mental) secuquinumabe SC 150mg apresentou mudanças clínicas significativas com todos os grupos de tratamento até a semana 24, com o regaste com secuquinumabe de não-respondedores ao placebo na semana 16. Secuquinumabe SC 150mg apresentou maior benefício em todos os componentes de SF-36, com cada escore individual sendo quase o dobro dos escores observados no grupo de respondedores de placebo.

❖ **Gottlieb et al., 2015 – subanálises pré-especificadas dos estudos FIXTURE e ERASURE**

Gottlieb e colaboradores conduziram subanálises pré-especificadas dos estudos FIXTURE e ERASURE. Esses estudos são dois ensaios clínicos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, que incluíram adultos com psoríase em placas moderada a grave (caracterizada por PASI \geq 12, *Modified investigator's global assessment* 2011 (IGA mod 2011) \geq 3 e BSA \geq 10%, doença pouco controlada pelo uso de tratamento tópico e fototerapia e/ou terapia sistêmica prévia) e artrite psoriásica. O estudo FIXTURE também incluiu um braço com comparador ativo em um desenho de dupla simulação (“*double-dummy*”) para manter o cegamento.

Cada estudo consistiu em 4 períodos: triagem (1-4 semanas), tratamento inicial (12 semanas), manutenção (40 semanas) e seguimento (8 semanas). A análise de Gottlieb et al. (2015) envolveu os subgrupos de pacientes com AP dessas amostras. As definições dos desfechos de interesse para eficácia e segurança (Tabela 3) adotados foram:

- *Eficácia*

- Desfechos primários:

- HAQ-DI: mudança do estado basal no escore do instrumento “*Health Assessment Questionnaire Disability Index*” (HAQ-DI);
 - HAQ-DI: em uma população com maior incapacidade (pacientes com HAQ-DI \geq 0,5), mudança do estado basal no escore do instrumento “*Health Assessment Questionnaire Disability Index*” (HAQ-DI).

- Desfechos secundários:

- MCID (*Minimum Clinically Important Difference*): diferença mínima clinicamente importante $\geq 0,35$ de melhora na pontuação HAQ-DI a partir da avaliação basal;
 - PASI75: melhora $\geq 75\%$ no índice de gravidade da psoríase por área “*Psoriasis Area and Severity Index*”;
 - PASI90: melhora $\geq 90\%$ no índice de gravidade da psoríase por área “*Psoriasis Area and Severity Index*”;
 - Proteína C reativa ultrasensível (PCRus): Diminuição nos níveis séricos da PCRus.
- **Segurança:**
 - Segurança global: monitoramento de eventos adversos, sinais vitais, testes laboratoriais clínicos, e outras medias padrão, incluindo análises imunogenéticas.

No FIXTURE, 192 de 1306 (14,7%) pacientes tinham artrite psoriásica e psoríase concomitante, enquanto que no ERASURE este número foi 171 de 738 (23,2%).. As características demográficas e basais do subgrupo com AP para o secuquinumabe SC 300mg e seus comparadores estão descritas na Tabela 18.

Tabela 18. Características principais das amostras estudadas nos estudos FIXTURE e ERASURE.

Características	FIXTURE			ERASURE	
	Secuquinumabe SC 300 mg (n=50)	Etanercepte (n=44)	Placebo (n=49)	Secuquinumabe SC 300 mg (n=57)	Placebo (n=68)
Idade - anos	47,8±15,30	46,4±11,99	45,7±11,61	46,1±12,0	48,4±12,4
Gênero masculino (n/%)	26 (52,0)	25 (56,8)	27 (55,1)	33 (57,9)	43 (63,2)
Raça (n/%)					
Caucasiano	38 (76,0)	39 (88,6)	45 (91,8)	44 (77,2)	56 (82,4)
Asiático	10 (20,0)	5 (11,4)	2 (4,1)	9 (15,8)	8 (11,7)
Peso (Kg)	85,6±20,93	90,8±24,23	86,5±22,17	90,6±24,46	88,7±21,52
Tempo do diagnóstico de psoríase (anos)	21,7±15,32	22,6±13,04	20,5±13,05	19,7±12,66	22,6±13,74
PASI	25,8±10,90	21,9±7,53	23,7±8,41	21,4±8,65	21,3±10,11
BSA (%)	34,9±19,04	31,3±16,00	31,8±17,23	30,5±19,28	30,3±17,63
Escore IGA mod 2011 (n/%)					
3 (doença moderada)	25 (50,0)	28 (63,6)	23 (46,9)	37 (64,9)	43 (63,2)
4 (doença grave)	25 (50,0)	16 (36,4)	26 (53,1)	20 (35,1)	25 (36,8)
HAQ-DI	0,7±0,63	0,7±0,64	0,5±0,62	0,8±0,75	0,8±0,62
Terapia sistêmica prévia (n/%)					
Agente convencional	34 (68,0)	30 (68,2)	30 (61,2)	39 (68,4)	35 (51,5)
Agente biológico	11 (22,0)	8 (18,2)	9 (18,4)	24 (42,1)	30 (44,1)

Fonte: adaptada de Gottlieb et al., 2015.

Dados demonstrados como N (%) e média \pm desvio padrão.

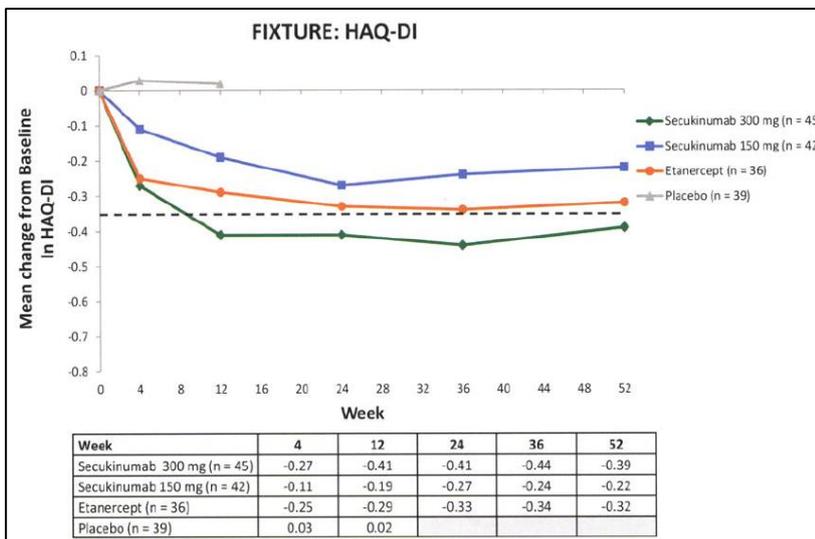
BSA=Body Surface Area; Escore IGA mod= “*modified investigator’s global assessment*” (Avaliação Global pelo Investigador Modificada)

HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire Disability Index; PASI= Psoriasis Area and Severity Index; SC=subcutâneo.

Os autores descrevem características bem equilibradas entre os braços de tratamento dos estudos. No estudo FIXTURE, a proporção de pacientes com doença grave no braço do tratamento com o etanercepte (36,4%) era menor quando comparada com a dos outros braços: secuquinumabe (50,0%) e placebo (53,1%); as demais características apresentaram maior similaridade entre os grupos. No estudo ERASURE, a proporção de pacientes que foram submetidos à terapia sistêmica prévia com agente convencional foi maior no grupo do secuquinumabe (68,4% vs. 51,5%); todas as demais características estavam distribuídas de forma bastante homogênea.

Tanto no estudo FIXTURE quanto no estudo ERASURE, o secuquinumabe SC 300mg foi mais eficaz que o placebo nas médias de mudança em relação ao estado basal, avaliados pelo escore HAQ-DI nas semanas 4 e 12 ($p < 0,05$). A resposta foi sustentada até a semana 52 (Figuras 5 e 6).

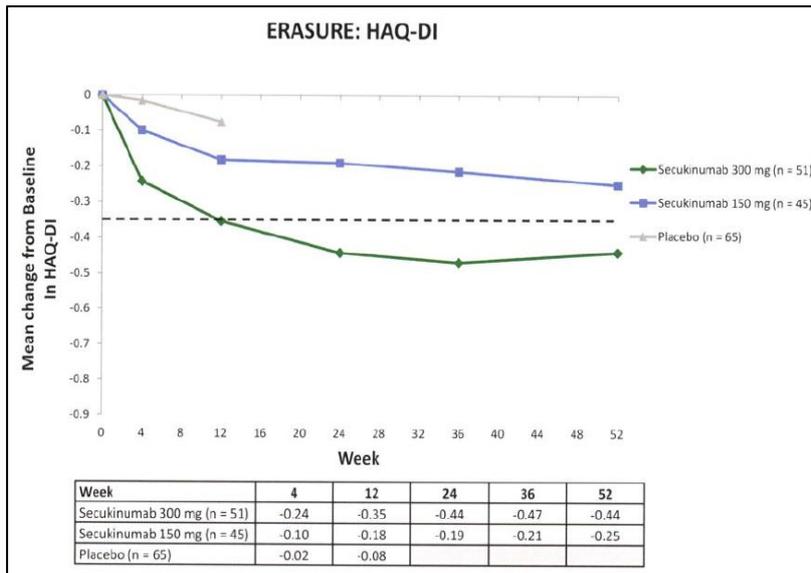
No estudo FIXTURE, as médias de mudanças do estado basal na semana 12 foram: 0,41 para o secuquinumabe SC 300mg ($p = 0,0001$ vs. placebo), -0,29 para etanercepte ($p = 0,0122$ vs. placebo) e +0,02 para o placebo (Figura 5). No estudo ERASURE, as médias de mudanças do estado basal na semana 12 foram 0,35 para secuquinumabe SC 300 ($p = 0,0003$ vs. placebo) e -0,08 para o placebo.



A linha tracejada indica o MCID (*Minimum Clinically Important Difference*) para o HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*); n representa o número de sujeitos avaliados.

Figura 5. Médias de mudanças do estado basal do HAQ-DI em sujeitos com psoríase e AP concomitante no estudo FIXTURE.

Adaptada de Gottlieb et al., 2015.

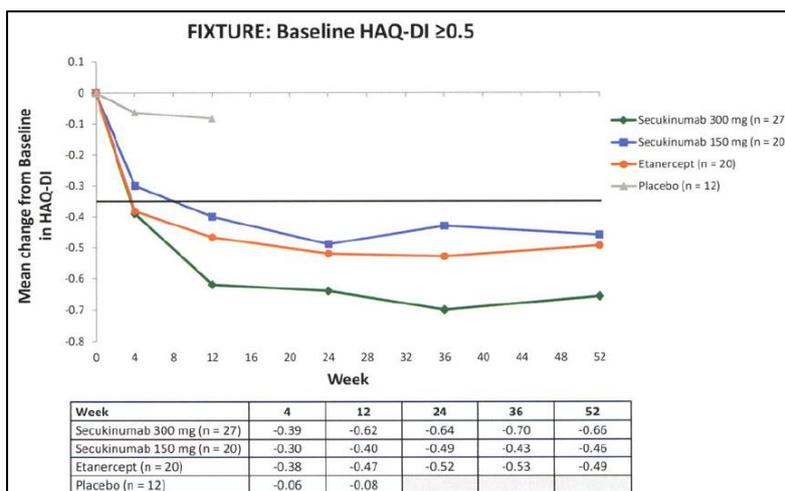


A linha tracejada indica o MCID (*Minimum Clinically Important Difference*) para o HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*); n representa o número de sujeitos avaliados.

Figura 6. Médias de mudanças do estado basal do HAQ-DI em pacientes com psoríase e AP no estudo ERASURE.

Adaptada de Gottlieb et al., 2015.

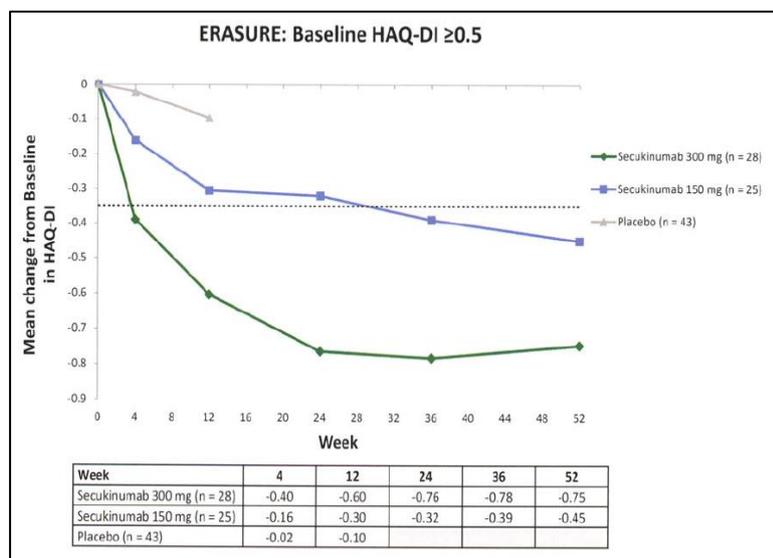
O MCID para a pontuação HAQ-DI foi alcançado (ou superado) para o grupo de secuquinumabe SC 300mg na semana 12 e em todos os períodos subsequentes (Figura 6). Além disso, Gottlieb et al. (2015) relatam que a melhora na função física foi ainda superior em pacientes com maior incapacidade ($HAQ-DI \geq 0,05$). Neste subgrupo de pacientes, no estudo FIXTURE, as médias de mudanças do estado basal na semana 12 foram -0,62 para o secuquinumabe SC 300mg ($p=0,0021$ vs. placebo), -0,47 para etanercepte e -0,08 para o placebo (Figura 7).



A linha tracejada indica o MCID (*Minimum Clinically Important Difference*) para o HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*); n representa o número de pacientes avaliados.

Figura 7. Médias de mudanças do estado basal do HAQ-DI em pacientes com psoríase e AP com HAQ-DI basal $\geq 0,5$ no estudo FIXTURE. Adaptada de Gottlieb et al., 2015.

No estudo ERASURE, as médias de mudanças do estado basal na semana 12 foram -0,35 para o secuquinumabe SC 300mg (p=0,0003 vs. placebo) e -0,08 para o placebo. O MCID para a pontuação do HAQ-DI foi alcançado (ou superado) para o grupo de secuquinumabe SC 300mg na semana 12 e em todos os períodos subsequentes (Figura 8).



A linha tracejada indica o MCID (*Minimum Clinically Important Difference*) para o HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*); n representa o número de sujeitos avaliados.

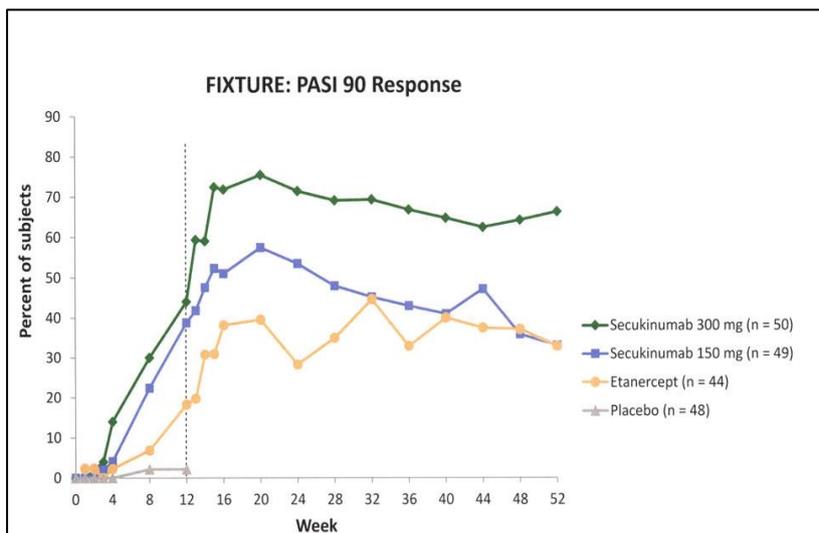
Figura 8. Médias de mudanças do estado basal do HAQ-DI em pacientes com psoríase e AP com HAQ-DI basal $\geq 0,5$ no estudo ERASURE.

Adaptada de Gottlieb et al., 2015.

As respostas do PASI75 e PASI90 na semana 12 foram alcançadas por uma proporção maior de pacientes no grupo do secuquinumabe SC 300mg comparada ao grupo placebo tanto no estudo FIXTURE quanto no estudo ERASURE (todos com $p < 0,0001$); (Figuras 9 a 12).

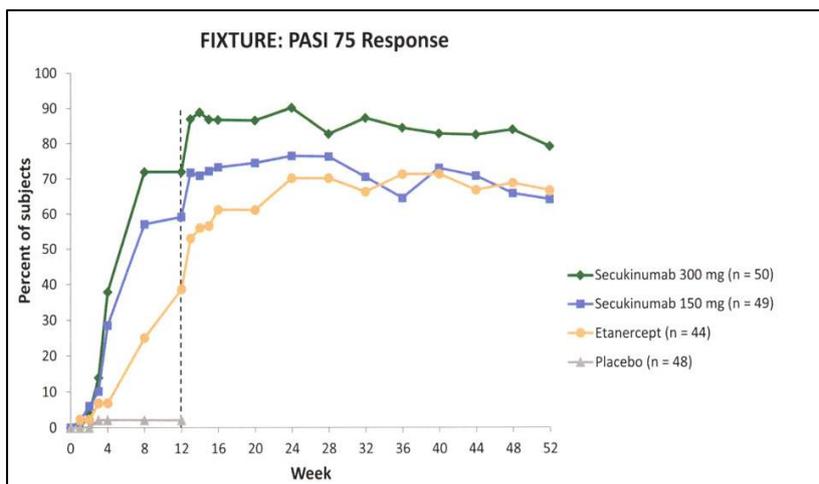
As taxas de respostas para o PASI75 e PASI90 no grupo do secuquinumabe SC 300mg foram sustentadas até a semana 52 e foram maiores no grupo do secuquinumabe, quando comparado ao grupo do placebo, começando na semana 4 no FIXTURE. Além disso, as taxas de respostas para o PASI75 e PASI90 foram maiores no grupo do secuquinumabe, quando comparado ao grupo do etanercepte no estudo FIXTURE (Figura 9 e Figura 10).

As taxas do PASI90 na semana 12 no estudo FIXTURE foram 44,0% para o secuquinumabe SC 300mg (p=0,00084 vs. etanercepte), 18,2% para etanercepte e 2,1% para o placebo (Figura 9). As taxas de alcance do PASI75 na semana 12 no estudo FIXTURE foram 72,0% para o secuquinumabe SC 300mg (p=0,0017 vs. etanercepte), 38,6% para o etanercepte e 2,1% para o placebo (Figura 10).



Os dados faltantes de PASI foram imputados com não-responder até a semana 12 e imputação múltipla depois da semana 12; a mudança na técnica de análise é representada pela linha vertical na semana 12. N representa o número de pacientes passíveis de avaliação.

Figura 9. Respostas de PASI90 ao longo do tempo em pacientes com psoríase e AP, de acordo com os grupos de exposição do estudo FIXTURE.
Adaptada de Gottlieb et al., 2015.



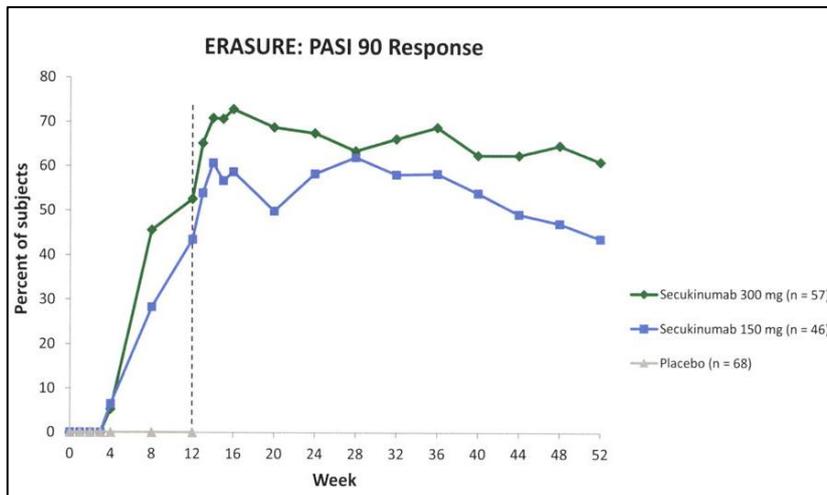
Os dados faltantes de PASI foram imputados com não-responder até a semana 12 e imputação múltipla depois da semana 12; a mudança na técnica de análise é representada pela linha vertical na semana 12. N representa o número de pacientes passíveis de avaliação.

Figura 10. Respostas de PASI75 ao longo do tempo em pacientes com psoríase e AP, de acordo com os grupos de exposição do estudo FIXTURE.
Adaptada de Gottlieb et al., 2015.

As taxas de respostas para o PASI75 e PASI90 no grupo do secuquinumabe foram sustentadas até a semana 52 e também foram maiores no grupo do secuquinumabe SC 300mg, quando comparado ao grupo do placebo começando nas semanas 4 (PASI75) e 8 (PASI90) no ERASURE (Figura 11 e Figura 12).

As taxas do PASI90 na semana 12 no estudo ERASURE foram 52,6% para secuquinumabe SC 300mg e 0% para placebo (Figura 11). As taxas do PASI75 na semana 12

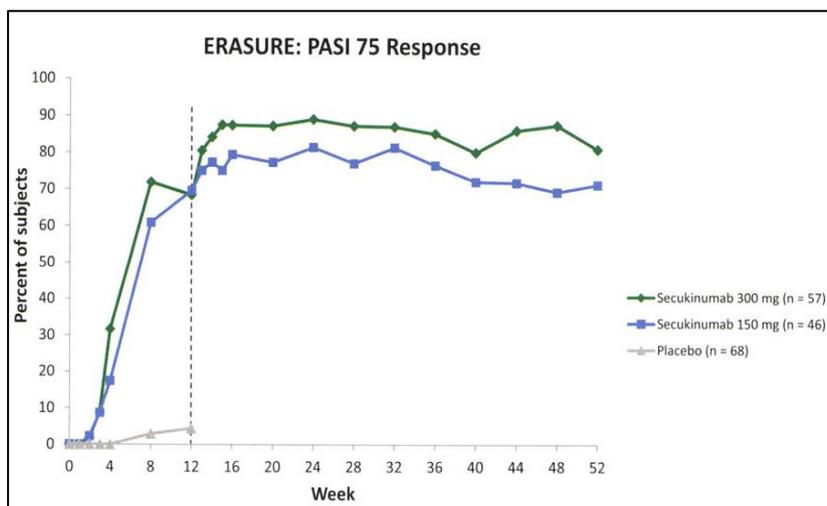
no estudo ERASURE foram 68,4% para o secuquinumabe SC 300mg e 4,4% para o placebo (Figura 12).



Os dados faltantes de PASI foram imputados com não-responder até a semana 12 e imputação múltipla depois da semana 12; a mudança na técnica de análise é representada pela linha vertical na semana 12. N representa o número de pacientes passíveis de avaliação.

Figura 11. Respostas de PASI90 ao longo do tempo em pacientes com psoríase e AP, de acordo com os grupos de exposição do estudo ERASURE.

Adaptada de Gottlieb et al., 2015.



Os dados faltantes de PASI foram imputados com não-responder até a semana 12 e imputação múltipla depois da semana 12; a mudança na técnica de análise é representada pela linha vertical na semana 12. N representa o número de pacientes passíveis de avaliação.

Figura 12. Respostas de PASI75 ao longo do tempo em pacientes com AP.

Adaptada de Gottlieb et al., 2015.

Uma redução elevada na inflamação, medida pelos níveis séricos de proteína C reativa ultrasensível foi notada em ambos os estudos nos subgrupos tratados com secuquinumabe [Gottlieb et al., 2015].

Os autores comentam que os resultados da análise de segurança para o subgrupo de pacientes com AP foram consistentes com os apresentados pelos estudos FIXTURE e ERASURE para a população geral de pacientes com psoríase. De forma geral, o

secuquinumabe foi bem tolerado e nenhum evento adverso não-esperado foi reportado (Tabela 19 e Tabela 20).

Considerando os dados do estudo FIXTURE (Tabela 19), na semana 12 os pacientes do grupo secuquinumabe SC 300mg apresentaram uma proporção de qualquer evento adverso similar à observada para o grupo placebo, 56% e 52,1%, respectivamente, e o grupo que recebeu etanercepte apresentou proporção superior aos outros grupos (70,5%).

Considerando a taxa de incidência de qualquer evento adverso em 52 semanas, o grupo que recebeu secuquinumabe SC 300mg apresentou incidência de 315,8 casos por 100 pacientes-ano, medida inferior à observada nos grupos placebo (377,3 casos por 100 pacientes-ano) e etanercepte (476,7 casos por 100 sujeitos-ano).

Tabela 19. Eventos adversos em pacientes com AP durante as primeiras 12 semanas de tratamento e o período de tratamento inteiro de 52 semanas do estudo FIXTURE.

Tratamento	Basal à semana 12			Estudo inteiro (basal à semana 52)		
	SEC SC 300mg (N=50)	Etanercepte (N=44)	Placebo (N=48)	SEC SC 300mg – alguma vez (N=76)	Etanercepte – alguma vez (N=44)	Placebo ^a – alguma vez (N=48)
Exposição ao tratamento do estudo, dias: média (DP)	83,8 (7,02)	84,2 (18,0)	79,0 (16,04)	314,5 (75,95)	344,3 (70,26)	84,8 (44,30)
Sujeitos com qualquer EA	N (%)			n (incidência por 100 sujeitos-ano)		
	28 (56,0)	31 (70,5)	25 (52,1)	68 (315,8)	42 (476,7)	25 (377,3)
Morte	0	0	0	0	0	0
EA sério, não-fatal	0	0	0	6 (9,4)	5 (12,6)	0
Descontinuação devido a EAs	1 (2,0)	1 (2,3)	0	4 ^b	3 ^b	0 ^b
Infecção ou infestação EA mais comuns ^c	14 (28,0)	17 (38,6)	13 (27,1)	44 (105,5)	32 (156,5)	13 (148,4)
Nasofaringite	8 (16,0)	12 (17,3)	4 (8,3)	21 (38,2)	18 (62,5)	4 (37,6)
Dor de cabeça	5 (10,0)	7 (15,9)	3 (6,3)	10 (17,0)	9 (26,1)	3 (28,1)
Dor nas costas	2 (4,0)	1 (2,3)	1 (2,1)	10 (16,3)	4 (10,1)	1 (9,1)
Prurido	3 (6,0)	1 (2,3)	2 (4,2)	3 (4,7)	1 (2,5)	2 (18,6)
Dor orofaríngea	3 (6,0)	0	3 (6,3)	6 (9,8)	0	3 (27,7)
Artralgia	1 (2,0)	2 (4,5)	0	4 (6,3)	6 (15,7)	0
Bronquite	3 (6,0)	1 (2,3)	0	3 (4,7)	2 (5,0)	0
Diarreia	3 (6,0)	3 (6,8)	1 (2,1)	6 (9,7)	3 (7,7)	1 (9,0)
Hipertensão	2 (4,0)	0	1 (2,1)	5 (8,1)	2 (4,9)	1 (9,1)
Gastroenterite	2 (4,0)	0	0	4 (6,4)	0	0
Dor abdominal superior	0	0	0	3 (4,7)	0	0
Infecção no trato respiratório superior	0	0	2 (4,2)	3 (4,7)	2 (4,9)	2 (18,1)

DP=desvio padrão; EA=Evento Adverso; SC=subcutâneo; SEC=secuquinumabe.

^aPacientes no grupo placebo que não alcançaram o critério de PASI75 na semana 12 foram submetidos a uma nova randomização para o secuquinumabe SC 300mg ou 150 mg. Na análise para o período inteiro de estudo, o grupo placebo incluiu todos os pacientes que receberam placebo durante as primeiras 12 semanas de tratamento (isso inclui os pacientes que preencheram o critério de PASI 75 na semana 12, que continuaram a receber placebo durante o período de manutenção [semana 13 à semana 52]).

^bAs taxas de incidência ajustadas por exposição não foram calculadas para descontinuação devido a EAs; os dados apresentados são valores absolutos do número de sujeitos.

^cOs EAs mais comuns foram expressos de acordo com o termo de preferência no Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (versão 16 para o estudo FIXTURE) e foram eventos que ocorreram em pelo menos 5,0% dos pacientes nos grupos combinados de secuquinumabe nas primeiras 12 semanas de tratamento ou eventos que tiveram uma taxa de incidência de pelo menos 5,0 casos por 100 sujeitos-anos nos grupos combinados de secuquinumabe durante o período inteiro do estudo. Os EAs estão listados em ordem decrescente de frequência nos grupos combinados de secuquinumabe durante as primeiras 12 semanas de tratamento.

Considerando os dados do estudo ERASURE (Tabela 20), na semana 12 os pacientes do grupo secuquinumabe SC 300mg também apresentaram uma proporção de qualquer evento adverso similar à observada para o grupo placebo, 56,1% e 52,1%, respectivamente. Em 52 semanas, a taxa de incidência de qualquer evento adverso foi inferior para os pacientes alocados no grupo secuquinumabe SC 300mg (309,3 casos por 100 pacientes-ano), quando comparado ao grupo placebo (417,1 casos por 100 pacientes-ano).

Tabela 20. Eventos adversos (EA) em pacientes com AP durante as primeiras 12 semanas de tratamento e o período tratamento inteiro de 52 semanas do estudo ERASURE.

Tratamento	Basal à semana 12		Estudo inteiro (basal à semana 52)	
	SEC SC 300 mg (N=57)	Placebo (N=68)	SEC SC 300mg – alguma vez (N=85)	Placebo ^a – Alguma vez (N=68)
Exposição ao tratamento do estudo, dias: média (DP)	85,3 (9,19)	80 (14,2)	314,2 (71,34)	100,7 (72,81)
Sujeitos com qualquer EA	N (%)		N (incidência por 100 sujeitos-ano)	
Morte	32 (56,1)	37 (54,4)	76 (309,3)	38 (417,1)
EA sério, não-fatal	0	0	0	0
EA sério, não-fatal	1 (1,8)	2 (2,9)	5 (6,9)	2 (10,7)
Descontinuação devido a EAs	1 (1,8)	3 (4,4)	6 ^b	4 ^b
Infecção ou infestação	18 (31,6)	17 (25,0)	53 (129,2)	19 (131,8)
EA mais comuns ^c				
Nasofaringite	4 (7,0)	8 (11,8)	13 (19,6)	8 (46,4)
Artralgia	0	4 (5,9)	5 (7,0)	4 (22,0)
Dor de cabeça	4 (7,0)	1 (1,5)	9 (13,2)	3 (16,6)
Infecção no trato respiratório superior	4 (7,0)	0	14 (21,7)	1 (5,5)
Prurido	2 (3,5)	3 (4,4)	4 (5,7)	3 (16,5)
Hiperlipidemia	2 (3,5)	1 (1,5)	5 (7,2)	1 (5,4)
Síndrome gripal	1 (1,8)	1 (1,5)	2 (2,8)	1 (5,6)
Foliculite	0	1 (1,5)	3 (4,2)	1 (5,4)
Artropatia psoriásica	0	3 (4,4)	3 (4,2)	3 (16,4)
Tosse	0	2 (2,9)	7 (10,1)	2 (10,9)

DP=desvio padrão; EA=Evento Adverso; SC=subcutâneo; SEC=secuquinumabe.

^aPacientes no grupo placebo que não alcançaram o critério de PASI 75 na semana 12 foram submetidos a uma nova randomização para o secuquinumabe SC 300mg ou 150 mg. Na análise para o período inteiro de estudo, o grupo placebo incluiu todos os pacientes que receberam placebo durante as primeiras 12 semanas de tratamento (isso inclui os pacientes que preencheram o critério de PASI 75 na semana 12, que continuaram a receber placebo durante o período de manutenção [semana 13 à semana 52]).^bAs taxas de incidência ajustadas por exposição não foram calculadas para descontinuação devido a EAs; os dados apresentados são valores absolutos do número de pacientes.^cOs EAs mais comuns foram expressos de acordo com o termo de preferência no Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (versão 15,1 para o estudo ERASURE) e foram eventos que ocorreram em pelo menos 5,0% dos sujeitos nos grupos combinados de secuquinumabe nas primeiras 12 semanas de tratamento ou eventos que tiveram uma taxa de incidência de pelo menos 5,0 casos por 100 pacientes-anos nos grupos combinados de secuquinumabe durante o período inteiro do estudo. Os EAs estão listados em ordem decrescente de frequência nos grupos combinados de secuquinumabe durante as primeiras 12 semanas de tratamento.

❖ Ungprasert et al., 2016a – meta-análise em rede, incluindo o estudo FUTURE 2

Ungprasert e colaboradores (2016a) conduziram uma meta-análise com o objetivo de comparar a eficácia relativa de todos os agentes biológicos disponíveis para o tratamento de pacientes com artrite psoriásica que apresentaram falha prévia ou não tolerância aos MMCD-s tradicionais ou AINEs, utilizando técnica de comparação indireta e o placebo como comparador comum. Neste estudo, foram incluídos 12 ensaios clínicos randomizados, descritos na Tabela 21. Para a comparação indireta entre os estudos, somente o desfecho melhora maior ou igual a 20% no número de articulações dolorosas e edemaciadas e pelo menos três de cinco domínios do critério de resposta do ACR (ACR 20) foi utilizado.

Tabela 21. Características principais das amostras dos estudos incluídos na revisão sistemática e meta-análise de Ungprasert et al. (2016a).

Nº	Autor, ano	Desenho	Comparação	N	Idade média (anos)	Homens (%)	Duração média da AP (anos)	Resposta ACR20 N (%)
1	Antoni et al., 2005 (IMPACT 1)	ECR multicêntrico	Infliximabe	52	45,7	48%	11,7	34 (65,4)
			Placebo	52	45,2	48%	11,0	5 (9,6)
2	Antoni et al., 2005 (IMPACT 2)	ECR multicêntrico	Infliximabe	100	47,1	71%	8,4	58 (58,0)
			Placebo	100	46,5	51%	7,5	11 (11,0)
3	Mease et al., 2005 (ADEPT)	ECR multicêntrico	Adalimumabe	151	48,6	56%	9,8	88 (58,3)
			Placebo	162	49,2	55%	9,2	23 (14,2)
4	Genovese et al., 2007	ECR multicêntrico	Adalimumabe	51	50,4	57%	7,5	20 (39,2)
			Placebo	49	47,7	51%	7,2	8 (16,3)
5	Mease et al., 2000	ECR multicêntrico	Etanercepte	30	46,0	53%	9,0	22 (73,3)
			Placebo	30	43,5	60%	9,5	4 (13,3)
6	Mease et al., 2004	ECR multicêntrico	Etanercepte	101	47,6	57%	9,0	60 (59,4)
			Placebo	104	47,3	45%	9,2	15 (14,4)
7	Kavanaugh et al., 2009 (GO-REVEAL)	ECR multicêntrico	Golimumabe	292	47,0	60%	7,5	140 (47,9)
			Placebo	131	47,0	61%	7,6	10 (8,8)
8	Mease et al., 2014 (RAPID-PsA)	ECR multicêntrico	Certolizumabe pegol	273	47,7	46%	8,9	120 (54,8)
			Placebo	136	47,3	42%	7,9	30 (27,8)
9	McInnes et al., 2013 (PSUMMIT 1)	ECR multicêntrico	Ustequinumabe45 mg	205	47,5	54,8%	4,2	87 (42,4)
			Ustequinumabe90 mg	204				101 (49,5)
			Placebo	206	48,0	52,4%	3,6	47 (22,8)
10	Richlin et al., 2014 (PSUMMIT 2)	ECR multicêntrico	Ustequinumabe45 mg	43	48,5	45%	4,9	23 (53,5)
			Ustequinumabe90 mg	47				26 (55,3)
			Placebo	42	48,0	47%	5,5	12 (28,6)
11	Kavanaugh et al., 2014 (PALACE 1)	ECR multicêntrico	Apremilaste 20 mg	125	50,0	48%	7,7	39 (31,2)
			Apremilaste 30 mg	120				52 (43,3)
			Placebo	118	51,1	52%	7,3	28 (27,7)
12	McInnes et al., 2015 (FUTURE 2)	ECR multicêntrico	Secuquinumabe 75 mg	65			NA	24 (36,9)
			Secuquinumabe 150 mg	63	47,3	51%	NA	40 (63,5)
			Secuquinumabe 300 mg	67			NA	39 (58,2)
			Placebo	63	49,9	40%	NA	10 (15,9)

Fonte: Adaptado de Ungprasert et al., 2016a.

ACR20= pelo menos 20% de melhora no critério da *American College of Rheumatology*; ECR=Ensaio Clínico Randomizado; NA=não se aplica; AP=Artrite Psoriásica.

Os resultados indicaram que pacientes que tratados com os agentes anti-TNF mais antigos (adalimumabe, etanercepte, golimumabe ou infliximabe) tiveram estatisticamente mais chances de alcançar a resposta ACR20 comparados com ustequinumabe e certolizumabe pegol. Contudo, a probabilidade de alcançar a resposta ACR20 com aqueles agentes não diferiu de secuquinumabe 150mg (RR=1,10; IC95%:0,58-2,09; p=0,33) e secuquinumabe 300mg (RR=1,21; IC95%: 0,63-2,29; p=0,57). Da mesma forma, observou-se que a probabilidade de alcançar resposta ACR20 foi maior entre os pacientes tratados com secuquinuambe (150mg e 300mg) em comparação ao apremilaste, ustequinumabe e certolizumabe pegol, no entanto, sem diferença estatisticamente significativa para poucas comparações [Unprasert et al., 2016a].

❖ **Unprasert et al., 2016b – meta-análise em rede, incluindo os estudos FUTURE 1 e 2.**

Em análise de comparação indireta utilizando dados combinados dos estudos FUTURE 1 e FUTURE 2 em pacientes que falharam previamente ou não toleraram o uso de anti-TNF, comparou-se secuquinumabe com apremilaste, abatacepte e ustequinumabe acerca do alcance do desfecho ACR20. Os critérios de elegibilidade dos estudos foram: estudo ser randomizado controlado (RCT), apresentar comparativo da eficácia de inibidores biológicos não anti-TNF com placebo em pacientes com artrite psoriásica ativa, que, ou falharam em responder adequadamente ou não puderam tolerar o anti-TNF; apresentar desfecho clínico primário ACR20 ou como desfecho secundário principal. Não foram observadas diferenças com significância estatística entre os agentes biológicos em nenhuma comparação com valores de p variando de 0,14 a 0,98.

5.4 Resultados da revisão sistemática (de 01/01/2017 até 23/01/2019)

5.4.1 Seleção dos artigos

Após busca nas bases de dados foram localizados 311 citações não duplicadas no período de 01/01/2017 até 23/01/2019. Aplicados os critérios de elegibilidade especificados no item 5.1.7, dois revisores selecionaram 23 citações para leitura na íntegra. Destas, 8 foram selecionadas e incluídas na revisão sistemática (Figura 13).

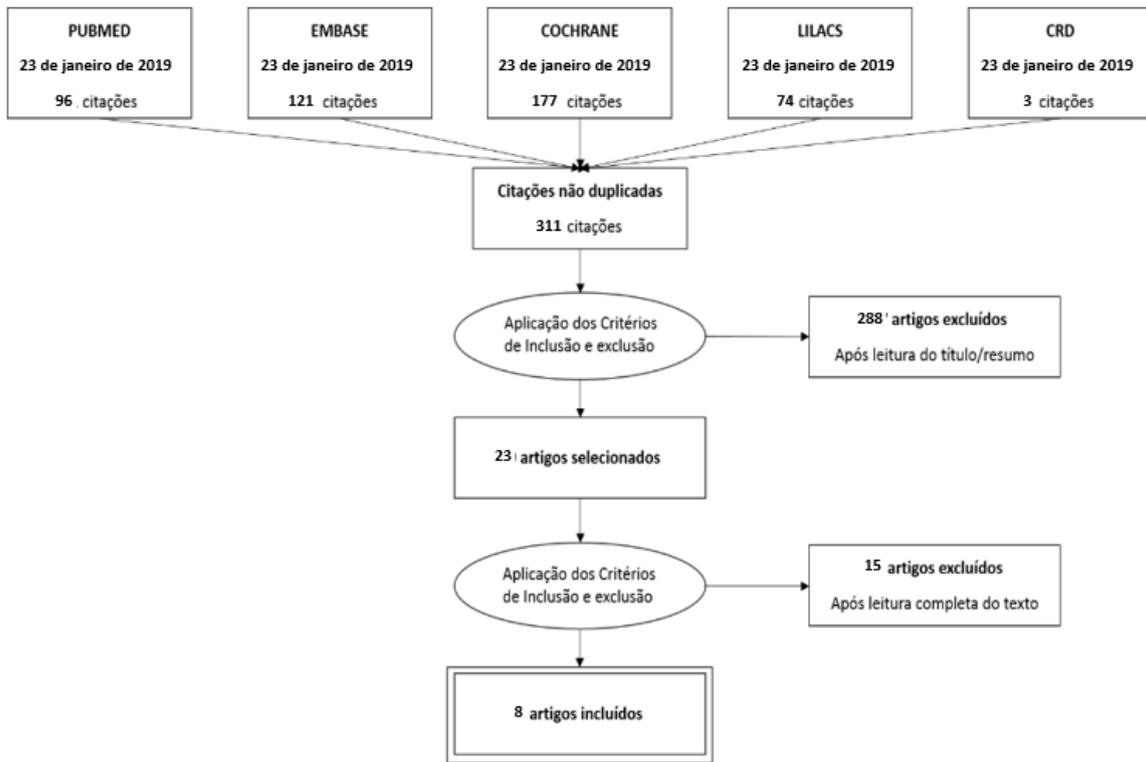


Figura 13. Fluxograma de seleção dos estudos (busca de 01/01/2017 até 23/01/2019).

5.4.2 Caracterização geral dos estudos selecionados

Foram selecionados 8 estudos para inclusão nesta revisão, conforme resumidos na Tabela 22.

Tabela 22. Estudos incluídos na revisão sistemática (de 01/01/2017 até 23/01/2019).

Nº	Estudo	Autor, ano publicação	Desenho	Local	População	Nº participantes randomizados / Nº publicações selecionadas	Comparadores	Desfechos
1	Meta-análise em rede (inclui FUTURE 1 e FUTURE 2)	McInnes et al., 2018	RS com comparação indireta	NA	População com artrite psoriásica com ou sem uso prévio de anti-TNF	20 publicações	Adalimumabe Certolizumabe Etanercepte Golimumabe Infliximabe Secuquinumabe Ustequinumabe Apremilaste	ACR 20; ACR 50; ACR 70; PASI50; PASI75; PASI90; PsARC.
2	<i>Matching-Adjusted Indirect Comparison</i> (inclui FUTURE 2)	Nash et al., 2018a	RS com comparação indireta + pareamento das populações dos estudos selecionados	NA	Após pareamento, a população avaliada foi aquela com artrite psoriásica sem uso prévio de anti-TNF.	2 estudos fase III, placebo-controlados selecionados: FUTURE 2 e ADEPT. Após pareamento: Secuquinumabe 150mg (ESS=36) Secuquinumabe 300mg (ESS=38) Adalimumabe 40mg (n=151)	Placebo Secuquinumabe Adalimumabe	ACR 20; ACR 50; ACR 70; HAQ-DI; PGA; FACIT-F.
3	FUTURE 5 (24 semanas)	Mease et al., 2018a	ECR Duplo-cego	Multicêntrico	População com artrite psoriásica com ou sem uso prévio de anti-TNF	Secuquinumabe 300mg com LD (n=222) Secuquinumabe 150mg com LD (n=220) Secuquinumabe 150mg sem LD (n=222) Placebo (n=332)	Placebo	ACR 20; ACR 50; ACR 70; progressão estrutural vdH-mTSS; PASI75; PASI90; HAQ-DI; DAS28-CRP; Dactilite; Entesite; Segurança global e tolerância.

Nº	Estudo	Autor, ano publicação	Desenho	Local	População	Nº participantes randomizados / Nº publicações selecionadas	Comparadores	Desfechos
4	FUTURE 3 (52 semanas)	Nash et al., 2018b	ECR Duplo-cego	Multicêntrico	População com artrite psoriásica com ou sem uso prévio de anti-TNF	Secuquinumabe 300mg (n=139) Secuquinumabe 150mg (n=138) Placebo (n=137)	Placebo	ACR 20; ACR 50; PASI75; PASI90; DAS28-CRP; HAQ-DI; SF-36 PCS, Dactilite; Entesite, SIAQ.
5	FUTURE 2 (2 anos – MDA, atividade mínima da doença)	Coates et al., 2018a	ECR Duplo-cego	Multicêntrico	População com artrite psoriásica com ou sem uso prévio de anti-TNF	Secuquinumabe 300mg (n=98) Secuquinumabe 150mg (n=100) Placebo (n=98)	Placebo	MDA; SF-36; FACIT-F; PsAQoL; DLQI; WPAI-GH.
6	FUTURE 2 (2 anos – PASDAS, escore de atividade da AP)	Coates et al., 2018b	ECR Duplo-cego	Multicêntrico	População com artrite psoriásica com ou sem uso prévio de anti-TNF	Secuquinumabe 300mg (n=100) Secuquinumabe 150mg (n=100) Placebo (n=98)	Placebo	PASDAS; SF-36 PCS & MCS; PsAQoL; DLQI; HAQ-DI; FACIT-F; WPAI.
7	FUTURE 1 (3 anos)	Mease et al., 2018b	ECR, Duplo-cego.	Multicêntrico	População com artrite psoriásica com ou sem uso prévio de anti-TNF	Secuquinumabe 75mg (n=147) Secuquinumabe 150mg (n=161) Placebo -> qualquer secuquinumabe (n=149)	Placebo	ACR 20; ACR 50; ACR 70; PASI 75; Dactilite; Entesite; MDA; DAS28-CRP; HAQ-DI; SF-36 PCS MCS; vdH-mTSS; JSN; Segurança e tolerabilidade.
8	FUTURE 2 (2 anos)	McInnes et al., 2017	ECR Duplo-cego	Multicêntrico	População com artrite psoriásica com ou sem uso prévio de anti-TNF	Secuquinumabe 300mg (n=100) Secuquinumabe 150mg (n=100) Secuquinumabe 75mg (n=99) Placebo (n=98)	Placebo	ACR 20; ACR 50; ACR 70; PASI 75; PASI 90; DAS28-CRP; SF-36 PCS; HAQ-DI; Dactilite; Entesite; SF-36 MCS; WPAI-GH; DLQI; FACIT-F; EQ-5D; segurança/tolerabilidade.

ACR 20=pelo menos 20% de melhora no critério da *American College of Rheumatology*; ACR 50=pelo menos 50% de melhora no critério da *American College of Rheumatology*; ACR 70=pelo menos 70% de melhora no critério da *American College of Rheumatology*; anti-TNF= anti-Fator de Necrose Tumoral Alfa; DAS28-PCR=28-joint Disease Activity, Proteína C-reativa; DLQI= *Dermatology Life Quality Index*; ECR=Ensaio Clínico Randomizado; ESS= *Effective Sample Size*; FACIT-F= *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue score*; HAQ-DI= *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; JSN= *Joint Space Narrowing*; LD= *Loading Dose*; MDA= *Minimal Disease Activity*; NA=Não se aplica; PASDAS= *Psoriatic Arthritis Disease Activity Score*; PASI75= pelo menos 75% de melhora no critério *Psoriasis Area and Severity Index*; PASI90= pelo menos 90% de melhora no critério *Psoriasis Area and Severity Index*; PCR= Proteína C reativa; PGA= *Patient's Global Assessment*; PsAQoL= *Psoriatic Arthritis Quality of Life*; PsARC= *Psoriatic Arthritis Response Criteria*; RS=Revisão Sistemática; SF36-PCS= escore do componente físico do instrumento *36-Item Short Form Health Survey*; SF36-MCS= escore do componente mental do instrumento *36-Item Short Form Health Survey*; vdH-mTSS=van der Heijde-modified total Sharp score; WPAI-GH= *Work Pructivity and Activity Impairment-General Health*, SIAQ= *Self-injection Assessment Questionnaire*.

5.4.3 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica dos ECRs está apresentada na Tabela 23.

Tabela 23. Qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Checklist metodológicos para ensaios clínicos randomizados incluídos		Identificação do Estudo			
		FUTURE 5	FUTURE 3	FUTURE 2	FUTURE 1
Seção I – Validade Interna					
1.1	O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	S	S	S	S
1.2	A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	S	S	S	S
1.3	Houve sigilo da alocação?	S	S	S	S
1.4	Participantes e investigadores foram mantidos cegos quanto à alocação do tratamento?	S	S	S	S
1.5	Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	S	S	S	S
1.6	A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	S	S	S	S
1.7	Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, válida e confiável?	S	S	S	S
1.8	Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	24 semanas: SEC 300mg com LD: 2,8% (6/216) SEC 150mg com LD: 2,8% (6/214) SEC 150mg sem LD: 7,2% (15/207) Placebo: 12,5% (37/295)	52 semanas: SEC 300mg: 15,1% (21/139) SEC 150mg: 20,3% (28/138) Placebo: 20,4% (28/137)	52 semanas: SEC 300mg: 8% (8/100) SEC 150mg: 14% (14/100) 104 semanas: SEC 300mg: 6% (6/100) SEC 150mg: 10% (10/100)	52 semanas: SEC 150mg: 10,9% (22/202) SEC 75mg: 13,9% (28/202) Placebo: 20,8% (42/202) 104 semanas: SEC 150mg: 6,4% (13/202) SEC 75mg: 9,4% (19/202) Placebo: 3,5% (7/202)
1.9	Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar ITT).	S	S	S	S

1.10	Quando o estudo é realizado em mais de um centro, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	NS	NS	NS	NS
Seção II – Avaliação global do estudo					
2.1	Quão bem o estudo foi feito para minimizar viés?	<i>Alta qualidade (++)</i>	<i>Alta qualidade (++)</i>	<i>Alta qualidade (++)</i>	<i>Alta qualidade (++)</i>
2.2	Levando em conta as considerações clínicas, metodologia utilizada, e o poder estatístico do estudo, o efeito global é devido à intervenção do estudo?	S	S	S	S
2.3	Os resultados deste estudo são diretamente aplicáveis à população de interesse desta revisão sistemática?	S	S	S	S
2.4	Observações. Sumarize as conclusões do autor.	<p><i>Observações:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Foram considerados os resultados que comparavam as doses 150mg SC e 300mg SC com o placebo, uma vez que esta é a indicação posológica da bula aprovada pela ANVISA. – No estudo FUTURE 1, a via de administração da dose de indução foi a intravenosa (IV) e as doses após a fase de indução foram administradas pela via subcutânea (SC). Esta diferença pode ser considerada uma limitação para a inclusão deste estudo, uma vez que a posologia aprovada considera a administração SC na indução e pós-indução (manutenção). No entanto, o estudo FUTURE 1 apresenta-se como importante evidência, especialmente no que se refere aos desfechos radiográficos e, por isso, optou-se por incluído nesta revisão. <p><i>Conclusões dos autores:</i></p> <p>(1) Mease et al., 2018a (FUTURE 5): O secuquinumabe 300mg e 150mg, com ou sem dose de indução, demonstraram melhora significativa nos sinais e sintomas clínicos, além da inibição da progressão estrutural radiográfica versus placebo na semana 24 no tratamento dos pacientes com AP.</p> <p>(2) Nash et al., 2018b (FUTURE 3): Secuquinumabe demonstrou respostas sustentadas por 2 anos, em termos de melhora dos sinais e sintomas. Foi observada alta aceitabilidade em relação ao dispositivo de autoaplicação. O perfil de segurança foi consistente ao reportado nos estudos clínicos anteriores.</p> <p>(3) Coates et al., 2018a (FUTURE 2): seguimento de 2 anos): Uma maior proporção de pacientes do grupo secuquinumabe atingiu atividade mínima da doença versus grupo placebo na semana 16, com taxas de resposta sustentadas por 2 anos. A atividade mínima da doença foi associada com melhora dos índices de PRO (<i>patient-reported outcomes</i>), incluindo qualidade de vida, ao longo de 2 anos.</p> <p>(4) Coates et al., 2018b (FUTURE 2: seguimento de 2 anos): Secuquinumabe demonstrou remissão de PASDAS (<i>Psoriatic Arthritis Disease Activity Score</i>) ou baixa atividade da doença em 16 semanas sustentadas ou com melhora até a semana 104. A melhora ou a sustentação da atividade da doença em nível moderado ou baixo, ou a remissão da doença, foram mais frequentemente observados no grupo tratado com SEC 300mg vs. SEC 150mg. A remissão de PASDAS ou a atividade da doença em baixo nível foi associada com melhoras significativamente superiores na qualidade de vida, função física, fadiga e produtividade laboral.</p> <p>(5) Mease et al., 2018b (FUTURE 1): seguimento de 3 anos): O secuquinumabe mostrou respostas sustentadas de melhora nos sinais e sintomas, qualidade de vida e função física dos pacientes com AP, além do baixo índice de progressão radiográfica da doença em 3 anos. Secuquinumabe foi bem tolerado, sem novos sinais em relação à segurança.</p>			

		<p>(6) McInnes et al., 2017 (FUTURE 2: seguimento de 2 anos): Secuquinumabe demonstrou respostas sustentadas por 2 anos, em termos de melhora dos sinais, sintomas e de múltiplos domínios clínicos no tratamento dos pacientes com AP. SEC foi bem tolerado, com perfil de segurança consistente ao reportado nos estudos clínicos anteriores.</p> <p>(7) McInnes et al., 2018 (meta-análise, incluindo FUTURE 1 e FUTURE 2): Secuquinumabe demonstrou boa eficácia em todos os resultados. Todos os tratamentos ativos incluídos nesta meta-análise demonstraram superioridade em relação ao placebo.</p> <p>(8) Nash et al, 2018a (MAIC, incluindo FUTURE 2): pacientes que receberam secuquinumabe foram mais propensos em alcançar taxa de resposta ACR mais altas ao longo de 1 ano (semanas 16–48) do que os pacientes tratados com adalimumabe.</p>
--	--	--

Padrão de respostas: Sim (S); Não (N); Não sei (NS); Não aplicável (NA);

Abreviações: artrite psoriásica (AP); secuquinumabe (SEC); subcutâneo (SC); etanercepte (ETA); *loading dose* (LD); ACR: *American College of Rheumatology*; PASDAS: *Psoriatic Arthritis Disease Activity* .

Avaliação global da qualidade: Alta qualidade (++) : A maioria dos critérios foi atendido. Pouco ou nenhum risco de viés; Aceitável (+): A maioria dos critérios foi atendido. Algumas falhas no estudo com um risco associado de viés; Baixa qualidade (-): A maioria dos critérios não foi atendida ou apresenta falhas significativas relativas aos aspectos-chave do estudo do estudo; Inaceitável (0): Baixa qualidade do estudo com significativas falhas. Desenho de estudo incorreto. Não relevante para a revisão sistemática em condução.

5.4.4 Descrição dos resultados dos estudos incluídos

Os resultados detalhados dos estudos incluídos estão descritos abaixo.

❖ McInnes et al., 2018 – Meta-análise em rede

Esta meta-análise em rede de estudos clínicos randomizados e controlados foi conduzida com o objetivo de avaliar a efetividade de secuquimumabe *versus* biológicos aprovados (adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe e ustequinumabe) e apremilaste, no tratamento da artrite psoriásica (AP). Vinte estudos foram selecionados para potencial inclusão na meta-análise em rede. Destes, 17 incluíam respostas ACR 20/50/70, 19 incluíam respostas PASI 50/75/90 e 13 incluíam resposta *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PsARC).

Para adalimumabe, golimumabe e infliximabe, a população dos estudos incluídos era integralmente *biologic-naive* (sem uso prévio de biológicos), enquanto que os dados das demais terapias foram oriundas de população mista, incluindo alguns pacientes com uso prévio de biológicos. Adicionalmente, houve diferenças entre os estudos em termos de metodologia utilizada no ajuste de dados ausentes, sendo que alguns utilizaram o *non-responder imputation* (NRI) e outros, uma abordagem menos conservadora, o *last observation carried forward imputation* (LOCFI).

ACR20, ACR50 e ACR70 em 16 semanas

Para todos os tratamentos, houve evidência de superioridade estatística nas taxas de resposta de ACR20, em 16 semanas, *versus* placebo. Secuquimumabe 150mg e 300mg demonstraram superioridade *versus* apremilaste 20mg ou 30mg e ustequinumabe 45mg (Figura 14). Quando comparado ao infliximabe, golimumabe e adalimumabe, secuquimumabe mostrou resposta ACR20 similar ou levemente inferior, porém sem significância estatística. Para os desfechos ACR50 e ACR70, os resultados foram similares aos observados com ACR20 (Tabela 24).

Oito estudos foram incluídos na avaliação da subpopulação de pacientes sem uso prévio de biológicos. Todos os tratamentos demonstraram superioridade *versus* placebo, nos desfechos de ACR20, ACR50 e ACR70. Secuquimumabe 150mg demonstrou superioridade ao apremilaste 20mg e 30mg e ao ustequinumabe 45mg e 90mg. Secuquimumabe 300mg demonstrou superioridade estatística *versus* apremilaste 20mg e ustequinumabe 45mg, conforme Tabela 24.

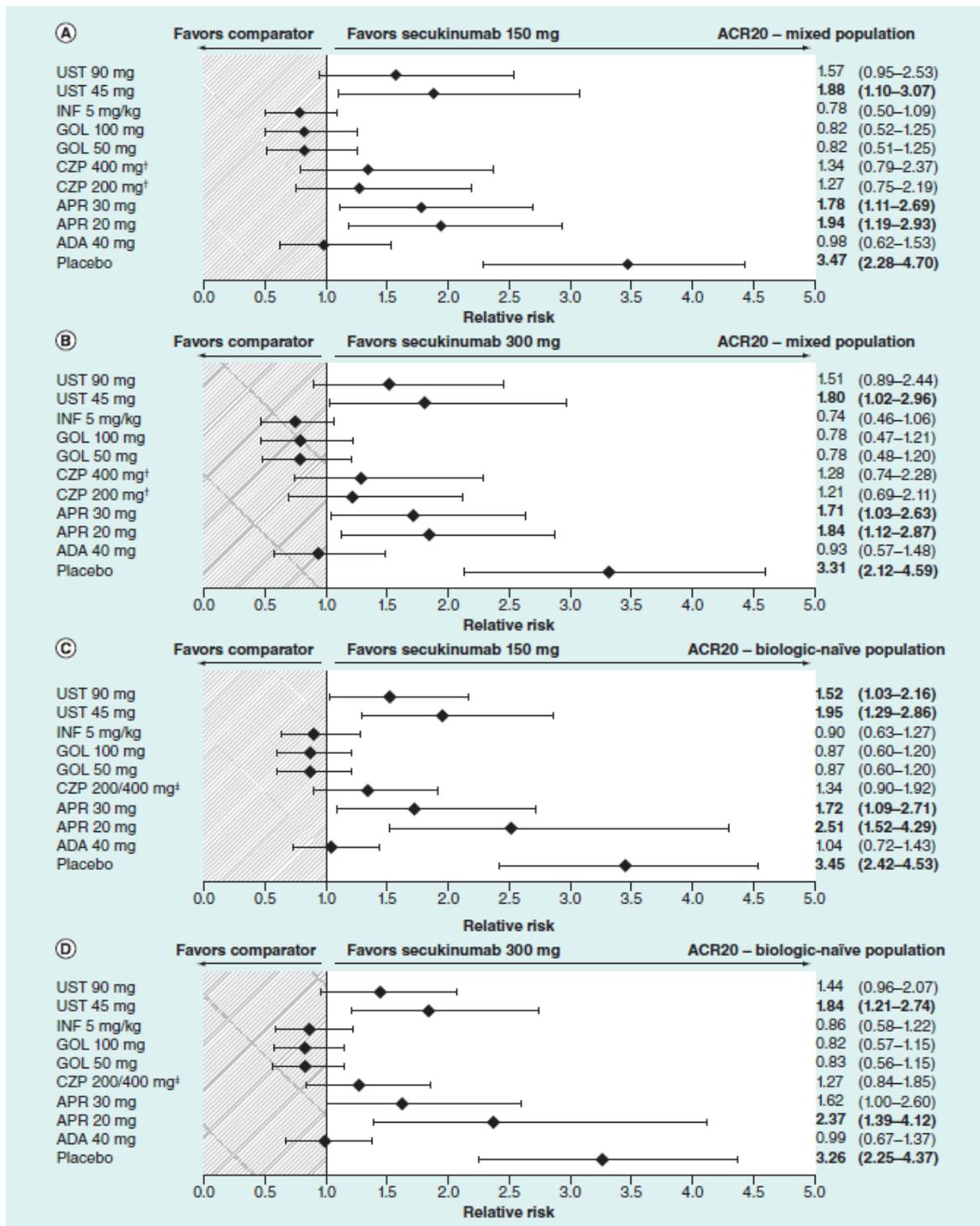


Figura 14. Riscos relativos na resposta ACR20 em 16 semanas (Adaptada de McInnes et al., 2018). (A) Secuquinumabe 150mg na população mista; (B) Secuquinumabe 300mg na população mista; (C) Secuquinumabe 150mg na população sem uso prévio de biológicos; e (D) Secuquinumabe 300mg na população sem uso prévio de biológicos.

Os dados apresentados referem-se a uma estimativa do efeito comparativo (risco relativo [95% intervalo de confiança]) de secuquinumabe versus tratamento indicado na coluna à esquerda. Valores em negrito indicam comparações com evidência de superioridade de secuquinumabe. População mista (pacientes com e sem uso prévio de biológicos): apremilaste, certolizumabe, secuquinumabe e uestequinumabe. População contendo apenas pacientes sem uso prévio de biológicos: adalimumabe, golimumabe, infliximabe.

[†] Inclui dose de indução de 400mg.

[‡] Resultados para as duas doses de CZP (200mg e 400mg) foram combinados na subpopulação dos pacientes sem uso prévio de biológicos.

ACR20: pelo menos 20% de melhora no critério da *American College of Rheumatology*; ADA: adalimumabe; APR: apremilaste; CZP: certolizumabe; GOL: golimumabe; INF: infliximabe; UST: uestequinumabe.

Tabela 24. Riscos relativos de ACR50 e ACR70 na semana 16

Comparadores	População mista		População sem uso prévio de biológicos	
	SEC 150mg	SEC 300mg	SEC 150mg	SEC 300mg
ACR50				
UST 90mg	1.99 (0.92–4.14)	1.87 (0.84–3.89)	1.86 (1.04–3.17)	1.71 (0.94–2.96)
UST 45mg	2.59 (1.15–5.41)	2.41 (1.03–5.11)	2.64 (1.44–4.68)	2.42 (1.31–4.35)
INF 5mg/kg	0.66 (0.32–1.16)	0.61 (0.29–1.11)	0.85 (0.48–1.46)	0.79 (0.43–1.36)
GOL 100mg	0.71 (0.34–1.45)	0.66 (0.30–1.37)	0.80 (0.46–1.33)	0.74 (0.41–1.24)
GOL 50mg	0.72 (0.34–1.44)	0.66 (0.30–1.35)	0.81 (0.46–1.33)	0.74 (0.41–1.24)
CZP 400mg ^a	1.57 (0.69–3.71)	1.46 (0.63–3.51)	1.55 (0.86–2.68)	1.42 (0.77–2.52)
CZP 200mg ^a	1.45 (0.64–3.31)	1.34 (0.57–3.13)	1.55 (0.86–2.68)	1.42 (0.77–2.52)
APR 30mg	2.40 (1.17–4.53)	2.23 (1.04–4.33)	2.21 (1.13–4.30)	2.03 (1.00–4.01)
APR 20mg	2.69 (1.30–5.11)	2.50 (1.17–4.92)	3.73 (1.81–7.88)	3.42 (1.60–7.33)
ADA 40mg	0.97 (0.46–1.98)	0.90 (0.42–1.87)	1.06 (0.61–1.75)	0.98 (0.55–1.63)
Placebo	6.04 (3.19–9.93)	5.61 (2.87–9.54)	5.68 (3.36–8.73)	5.22 (3.03–8.18)
ACR70				
UST 90mg	2.52 (0.90–6.71)	2.30 (0.79–6.17)	2.30 (1.05–4.72)	2.05 (0.92–4.29)
UST 45mg	3.53 (1.21–9.44)	3.21 (1.04–8.72)	3.60 (1.61–7.72)	3.19 (1.42–6.93)
INF 5mg/kg	0.55 (0.21–1.24)	0.49 (0.18–1.16)	0.80 (0.36–1.70)	0.72 (0.31–1.54)
GOL 100mg	0.62 (0.22–1.69)	0.56 (0.19–1.55)	0.74 (0.34–1.50)	0.65 (0.30–1.36)
GOL 50mg	0.62 (0.22–1.67)	0.56 (0.19–1.52)	0.74 (0.34–1.50)	0.65 (0.29–1.36)
CZP 400mg ^a	1.84 (0.61–5.83)	1.67 (0.53–5.37)	1.81 (0.81–3.79)	1.61 (0.71–3.48)
CZP 200mg ^a	1.65 (0.54–5.01)	1.49 (0.46–4.70)	1.81 (0.81–3.79)	1.61 (0.71–3.48)
APR 30mg	3.20 (1.23–7.60)	2.90 (1.06–7.08)	2.88 (1.17–6.91)	2.55 (1.00–6.27)
APR 20mg	3.72 (1.40–8.91)	3.35 (1.23–8.29)	5.57 (2.16–14.67)	4.95 (1.84–13.28)
ADA 40mg	0.95 (0.35–2.57)	0.86 (0.30–2.37)	1.09 (0.50–2.16)	0.97 (0.44–1.97)
Placebo	10.24 (4.37–20.69)	9.28 (3.81–19.43)	9.38 (4.68–16.88)	8.34 (4.09–15.41)

Fonte: Adaptada de McInnes et al., 2018.

Notas: Os dados apresentados referem-se a uma estimativa do efeito comparativo (risco relativo [95% intervalo de confiança]) de secuquinumabe versus tratamento indicado na coluna à esquerda. Valores em negrito indicam comparações com evidência de superioridade de secuquinumabe. População mista (pacientes com e sem uso prévio de biológicos): apremilaste, certolizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe. População contendo apenas pacientes sem uso prévio de biológicos: adalimumabe, golimumabe, infliximabe.

^a Inclui dose de indução de 400mg.

ACR50: pelo menos 50% de melhora no critério da *American College of Rheumatology*; ACR70: pelo menos 70% de melhora no critério da *American College of Rheumatology*; ADA: adalimumabe; APR: apremilaste; CZP: certolizumabe; GOL: golimumabe; INF: infliximabe; UST: ustequinumabe.

Para o subgrupo de pacientes com uso prévio de biológicos, foram selecionados quatro estudos. Todos os tratamentos, exceto ustequinumabe 45mg e 90mg, demonstraram superioridade ao placebo.

PASI (12 – 16 semanas)

Para a população mista, foi possível a comparação entre todas as terapias incluídas nesta meta-análise em rede. No estudo CLEAR, os pacientes receberam ustequinumabe 45mg e 90mg, de acordo com o peso corporal, em linha com o esquema posológico aprovado na bula do medicamento. Nesta análise, as duas doses foram consideradas em um único grupo de tratamento para esta análise. As populações dos estudos de adalimumabe,

golimumabe e infliximabe, consistiam de pacientes sem uso prévio de biológicos; enquanto que para todas as outras terapias, a população era mista (com ou sem uso prévio de biológicos).

Nos desfechos PASI50, PASI75 e PASI90, todos os tratamentos demonstraram superioridade versus placebo. Secuquinumabe 150mg e 300mg demonstraram superioridade estatística ao apremilaste 20mg e 30mg, certolizumabe 200mg e 400mg, adalimumabe 40mg e etanercepte. Secuquinumabe 300mg demonstrou superioridade *versus* golimumabe 50mg. Infliximabe foi levemente superior ao secuquinumabe, mas sem evidência de superioridade estatística. Os resultados de PASI75, população mista, são apresentados na Figura 15.

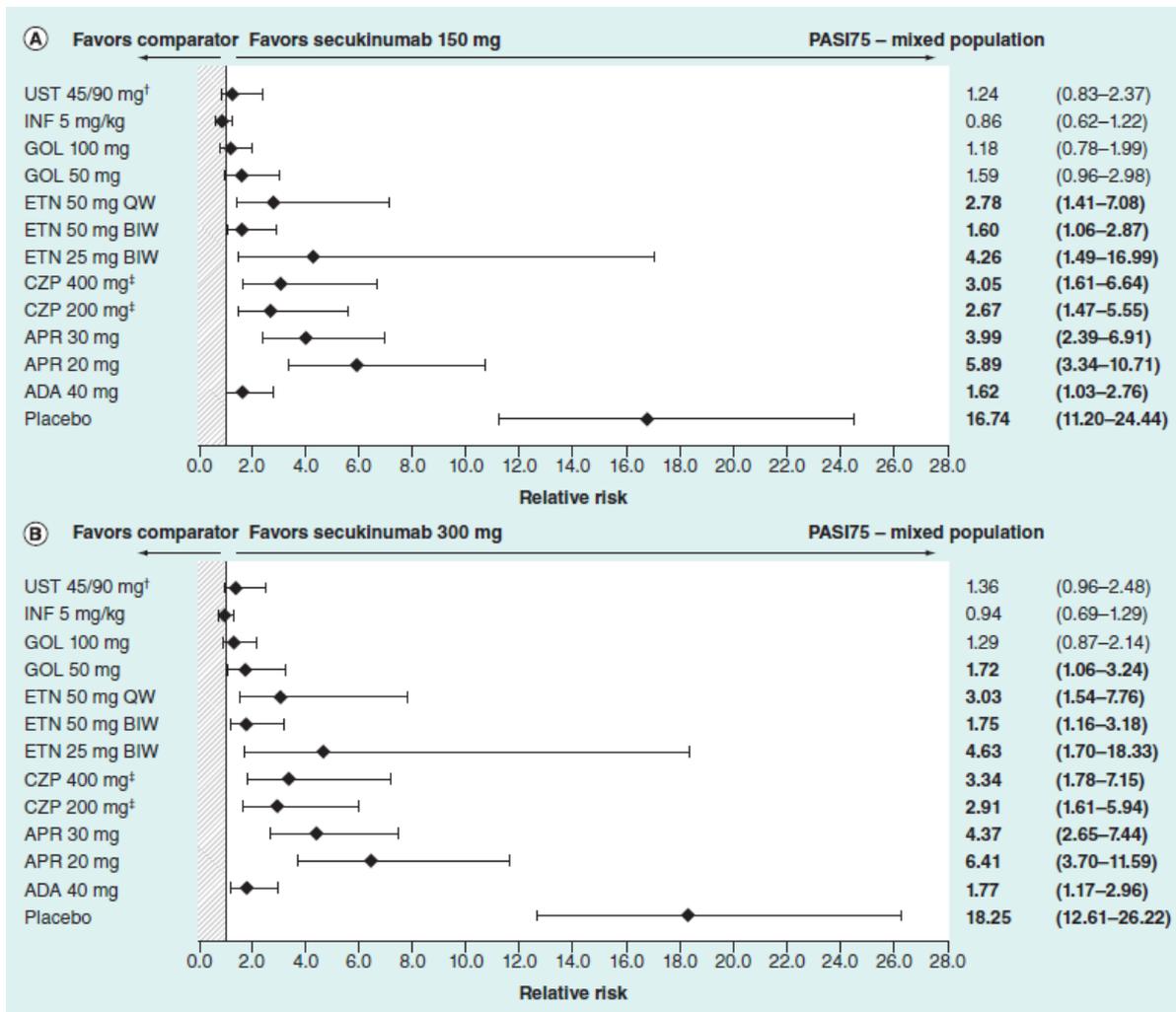


Figura 15. Riscos relativos na resposta PASI75, 12-16 semanas, na população mista (Adaptada de McInnes et al., 2018).

Os dados apresentados referem-se a uma estimativa do efeito comparativo (risco relativo [95% intervalo de confiança]) de secuquinumabe versus tratamento indicado na coluna à esquerda. Valores em negrito indicam comparações com evidência de superioridade para secuquinumabe. População mista (pacientes com e sem uso prévio de biológicos): apremilaste, certolizumabe, secuquinumabe e uestequinumabe. População contendo apenas pacientes sem uso prévio de biológicos: adalimumabe, golimumabe, infliximabe.

† Pacientes receberam ustequinumabe 45 e 90mg no estudo CLEAR, dependendo do peso corporal; portanto, esses pacientes foram considerados como um único grupo de tratamento.

‡ Inclui dose de indução de 400mg.

ADA: adalimumabe; APR: apremilaste; BIW: duas vezes por semana; CZP: certolizumabe; ETN: etanercepte; GOL: golimumabe; INF: infliximabe; PASI75: pelo menos 75% de melhora no critério *Psoriasis Area and Severity Index*; QW: uma vez por semana; UST: ustequinumabe.

PsARC (12-16 semanas)

Para o desfecho PsARC na população mista, todas as terapias foram incluídas exceto ustequinumabe (Figura 16). Os dados de etanercepte foram incluídos de dois estudos que não reportaram se os pacientes tiveram ou não uso prévio de biológicos. Todos os tratamentos demonstraram superioridade versus placebo. Secuquinumabe demonstrou superioridade ao apremilaste.

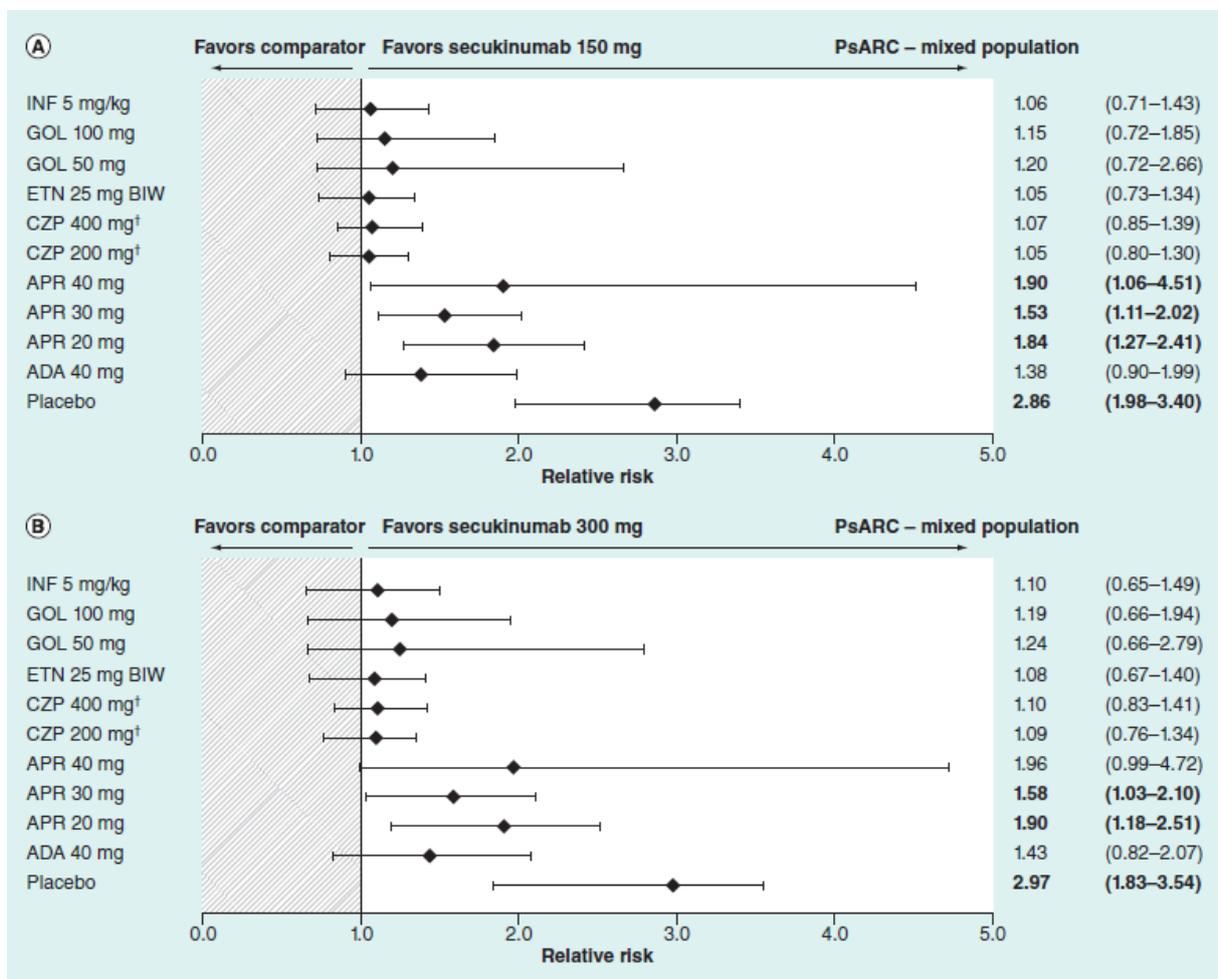


Figura 16. Riscos relativos na resposta PsARC, 12-16 semanas, na população mista (Adaptada de McInnes et al., 2018).

Os dados apresentados referem-se a uma estimativa do efeito comparativo (risco relativo [95% intervalo de confiança]) de secuquinumabe versus tratamento indicado na coluna à esquerda. Valores em negrito indicam comparações com evidência de superioridade para secuquinumabe. População mista (pacientes com e sem uso prévio de biológicos): apremilaste, certolizumabe e secuquinumabe.

População contendo apenas pacientes sem uso prévio de biológicos: adalimumabe, golimumabe, infliximabe. A composição da população de etanercepte não foi reportada nos estudos clínicos.

† Inclui dose de indução de 400mg.

ADA: adalimumabe; APR: apremilaste; BIW: duas vezes por semana; CZP: certolizumabe; ETN: etanercepte; GOL: golimumabe; INF: infliximabe; PsARC= *Psoriatic Arthritis Response Criteria*.

❖ **Nash et al., 2018a – Matching-Adjusted Indirect Comparison**

Este estudo teve como objetivo comparar o secuquimumabe ao adalimumabe, com base nos desfechos primários e secundários comuns entre os respectivos estudos FUTURE 2 e ADEPT.

Dados individuais de pacientes dos grupos de secuquimumabe do estudo FUTURE 2 foram ponderados de forma a parear com as características dos pacientes no *baseline* do grupo adalimumabe do estudo ADEPT. Essas ponderações foram utilizadas para recalculer os desfechos de cada dado individual de paciente, os quais foram utilizados para estimar a efetividade comparativa de secuquimumabe e de adalimumabe.

Antes do pareamento, as populações dos estudos FUTURE 2 e ADEPT eram heterogêneas, sendo que o FUTURE 2 apresentava pacientes mais graves. Uma das principais diferenças entre as populações dos estudos era que a população tratada com secuquimumabe consistia, tanto de pacientes sem uso prévio de biológicos (65,2%) quanto aqueles com uso prévio de biológicos (34,8%), enquanto que todos os pacientes tratados com adalimumabe não haviam utilizado biológico anteriormente. Após pareamento dos dados individuais de pacientes do FUTURE 2 e ADEPT, todos os pacientes tratados com secuquimumabe (ou placebo) eram indivíduos sem uso prévio de biológicos. Outra diferença entre os estudos era o escore basal de PASI e HAQ-DI com maior gravidade, indicando maior incapacidade funcional da população do FUTURE 2.

Esse processo de pareamento das características entre as duas populações levou a uma redução do tamanho da amostra; o ESS (*effective sample size*) do FUTURE 2, após pareamento, 36 pacientes para secuquimumabe 150mg, 38 para secuquimumabe 300mg e 27 para placebo.

A Figura 17 resume os resultados de ACR nas principais análises. Na semana 12, não houve diferenças estatisticamente significativas entre as respostas ACR de secuquimumabe e adalimumabe. Na semana 16, as respostas ACR20 e ACR50 foram significativamente superiores para secuquimumabe 150mg *versus* adalimumabe [risco relativo (RR): 1,34 (intervalo de confiança de 95%, IC95%: 1,05, 1,70); p=0,017; e RR: 1,54 (IC95%: 1,03, 2,30); p=0,033, respectivamente], assim como o ACR50 para secuquimumabe 300mg *versus* adalimumabe [RR 1,54 (IC95%: 1,04, 2,29); p=0,030]. Na semana 24, o ACR20 e ACR50 foram significativamente superiores para secuquimumabe 150mg *versus* adalimumabe [RR 1,42

(IC95%: 1,15, 1,75); $p=0,001$; e RR 1,50 (IC95%: 1,07, 2,10); $p=0,019$, respectivamente], assim como o ACR20 para secuquinumabe 300mg *versus* adalimumabe [RR 1,27 (IC95%: 1,00, 1,62); $p=0,48$]. Na semana 48, o ACR20 foi significativamente superior para secuquinumabe 150mg *versus* adalimumabe [RR 1,41 (IC95%: 1,14, 1,76); $p=0,002$], assim como o ACR20 e ACR50 para secuquinumabe 300mg *versus* adalimumabe [RR 1,31 (IC95%: 1,03, 1,66); $p=0,027$; e RR 1,41 (IC95%: 1,03, 1,92); $p=0,032$, respectivamente].

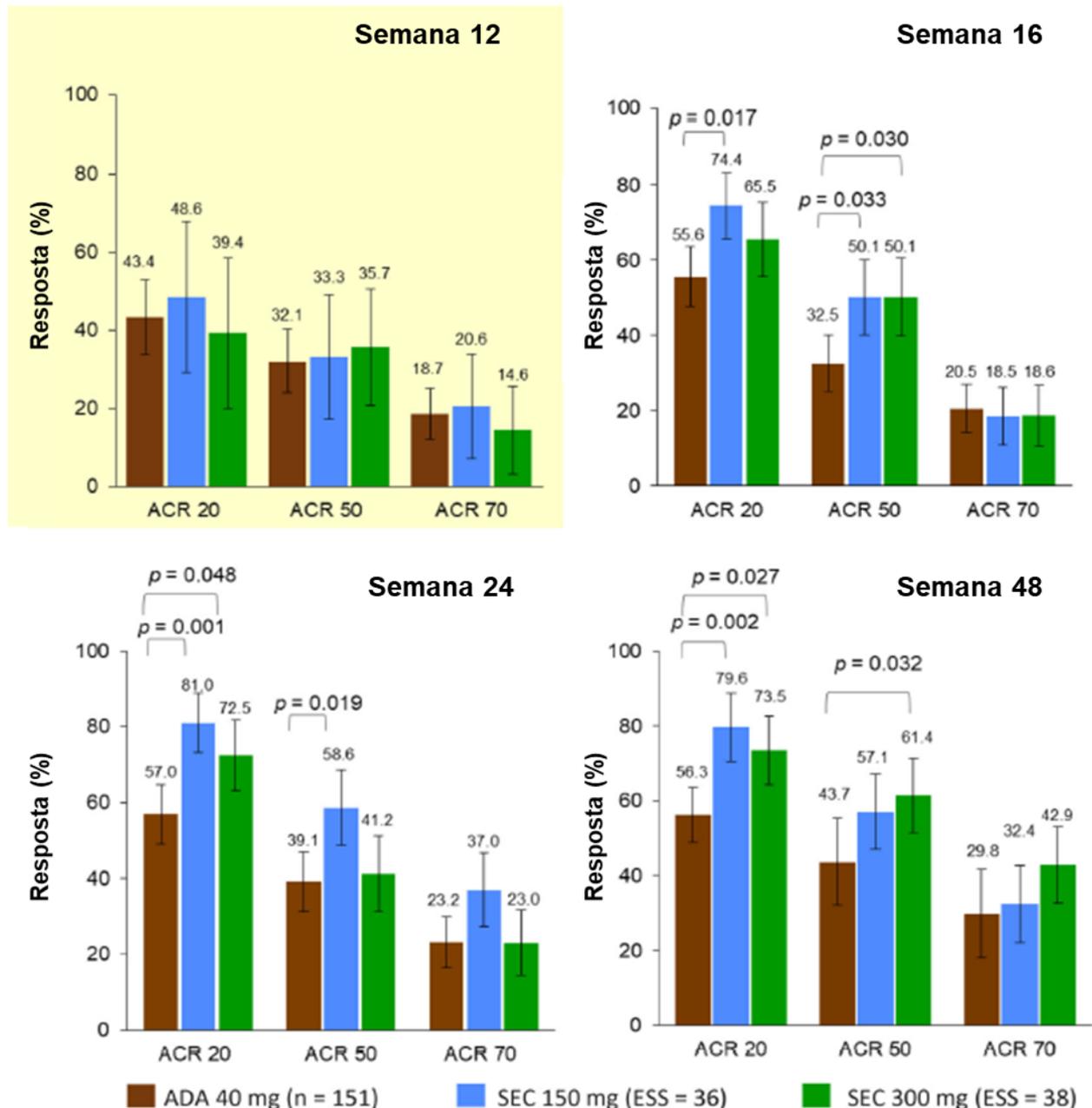


Figura 17. Comparações ACR (Adaptada de Nash et al., 2018a).

Os valores p são derivados dos valores de risco relativo. As barras de erro mostram os intervalos de confiança. Os números acima das barras correspondem às médias absolutas das respostas previstas (ADEPT) e as respostas médias previstas (FUTURE2). A figura com fundo amarelo indica que a comparação foi ajustada ao placebo, e o fundo branco indica que a comparação foi ajustada ao "não-placebo". ACR 20/50/70: pelo menos 20%/50%/70% de melhora no critério da American College of Rheumatology; ADA: adalimumabe; ESS: effective sample size; SEC: secuquinumabe.

A Tabela 25 apresenta os resultados quanto às comparações de HAQ-DI, PGA, avaliação da dor e escore FACIT-F. Na semana 12, não houve diferenças significativas entre secuquinumabe e adalimumabe. Não havia dados disponíveis do ADEPT para a semana 16. Na semana 24, o tratamento com secuquinumabe 150mg resultou em melhoras significativamente superiores em HAQ-DI, PGA e escores de dor *versus* adalimumabe (-0,53 vs. -0,40, p=0,046; -30,2 vs. -21,1, p=0,005; e -30,4 vs. -24,0, p=0,039, respectivamente). Adalimumabe foi significativamente superior no escore FACIT-F *versus* secuquinumabe 300mg (7,1 vs. 4,5, p=0,021), mas não apresentou diferença *versus* secuquinumabe 150mg. Na semana 48, secuquinumabe 150mg mostrou melhora significativamente superior no escore HAQ-DI, enquanto que o secuquinumabe 300mg mostrou melhora significativamente superior no escore PGA *versus* adalimumabe (-0,54 vs. -0,40, p=0,037 e -29,4 vs. -22,4, p=0,016, respectivamente).

Tabela 25. Resultados de *Patient Reported Outcomes* (LOCF)

Semana 12, com ajuste ao placebo	ADA 40mg (ADA, n=151; PBO, n=162)	SEC 150mg (SEC, ESS=36; PBO, ESS=27)	SEC 300mg (SEC, ESS=38; PBO, ESS=27)
Escore HAQ-DI	-0,30 (-0,41; -0,19)	-0,20 (-0,32; -0,09)	-0,24 (-0,36; -0,12)
PGA (0 – 10cm)	-20,0 (-25,9; -14,1)	-25,8 (-32,4; -19,1)	-25,2 (-32,1; -18,4)
Dor (VAS)	-24,6 (-30,3; -18,9)	-18,9 (-25,4; -12,3)	-15,6 (-22,7; -8,5)
Escore FACIT-F	5,9 (3,7; 8,1)	8,8 (6,3; 11,2)	6,2 (3,5; 8,8)
Semana 24	ADA 40mg (n=151)	SEC 150mg (ESS=36)	SEC 300mg (ESS=38)
Escore HAQ-DI	-0,40 (-0,48; -0,32)	-0,53 (-0,62; -0,43); p=0,046^a	-0,52 (-0,61; -0,42)
PGA (0 – 10cm)	-21,1 (-25,8; -16,4)	-30,2 (-34,6; -25,9); P=0,005^a	-27,9 (-32,9; -22,9)
Dor (VAS)	-24,0 (-28,5; -19,5)	-30,4 (-34,6; -26,3); p=0,039^a	-24,5 (-29,4; -19,5)
Escore FACIT-F	7,1 (5,5; 8,7)	7,8 (6,1; 9,6)	4,5 (3,0; 6,0); p=0,021^b
Semana 48	ADA 40mg (n=151)	SEC 150mg (ESS=36)	SEC 300mg (ESS=38)
Escore HAQ-DI	-0,40 (-0,48; -0,32)	-0,54 (-0,64; -0,44); p=0,037^a	-0,52 (-0,62; -0,41)
PGA (0 – 10cm)	-22,4 (-25,6; -19,2)	-27,5 (-32,4; -22,6)	-29,4 (-34,1; -24,7); p=0,0016^a
Dor (VAS)	-24,0 (-27,1; -20,9)	-27,7 (-32,5; -22,9)	-27,9 (-33,0; -22,8)
Escore FACIT-F ^c	6,7 (5,6; 7,8)	7,6 (6,1; 9,1)	5,6 (4,0; 7,1)

Fonte: Adaptada de Nash et al., 2018a

Notas: Dados são apresentados em alteração média a partir do *baseline* (95% intervalo de confiança)

ADA: adalimumabe; ESS: I; FACIT-F: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*; HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; LOCF: *last observation carried forward*; PBO: placebo; PGA: *patient's global assessment*; SEC: secuquinumabe; VAS: *visual analog scale*.

^a Significância estatística a favor de SEC

^b Significância estatística a favor de ADA

^c As análises do escore FACIT-F na semana 48 foram realizadas entre a semana 48 (ADEPT) e a semana 52 (FUTURE2)

❖ **Mease et al., 2018a – FUTURE 5**

O FUTURE 5 foi um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, que teve como objetivo avaliar o impacto de secuquinumabe sobre os sinais e sintomas clínicos e a progressão radiográfica nos pacientes com AP.

Novacentos e noventa e seis pacientes foram randomicamente distribuídos entre secuquinumabe 300 mg com dose de indução (n = 222), secuquinumabe 150 mg com dose de indução (n = 220), secuquinumabe 150 mg sem dose de indução (n = 222) ou placebo (n = 332). Na semana 24, 66 (6,9%) pacientes descontinuaram o tratamento, com o maior número (n = 37) procedente do grupo placebo.

O desfecho primário foi atingido por todos os grupos de secuquinumabe. As taxas de resposta ACR20 na semana 16 foram significativamente superiores com secuquinumabe 300mg com dose de indução (62,2%), 150mg com dose de indução (55,5%) ou 150mg sem dose de indução (59,5%) *versus* placebo (27,4%; $p < 0,0001$ para todas as doses vs. placebo; (Figura 18). As taxas de resposta ACR 50/70 na semana 16 também foram significativamente superiores para secuquinumabe *versus* placebo (Figura 18). As respostas ACR 20/50/70 na semana 16 foram numericamente superiores nos pacientes com ou sem uso prévio de anti-TNF em todas as doses de secuquinumabe. Todos os desfechos secundários foram significativos para secuquinumabe *versus* placebo na semana 16, exceto para entesite e dactilite no grupo secuquinumabe 150mg sem dose de indução (Tabela 26 e Figura 19).

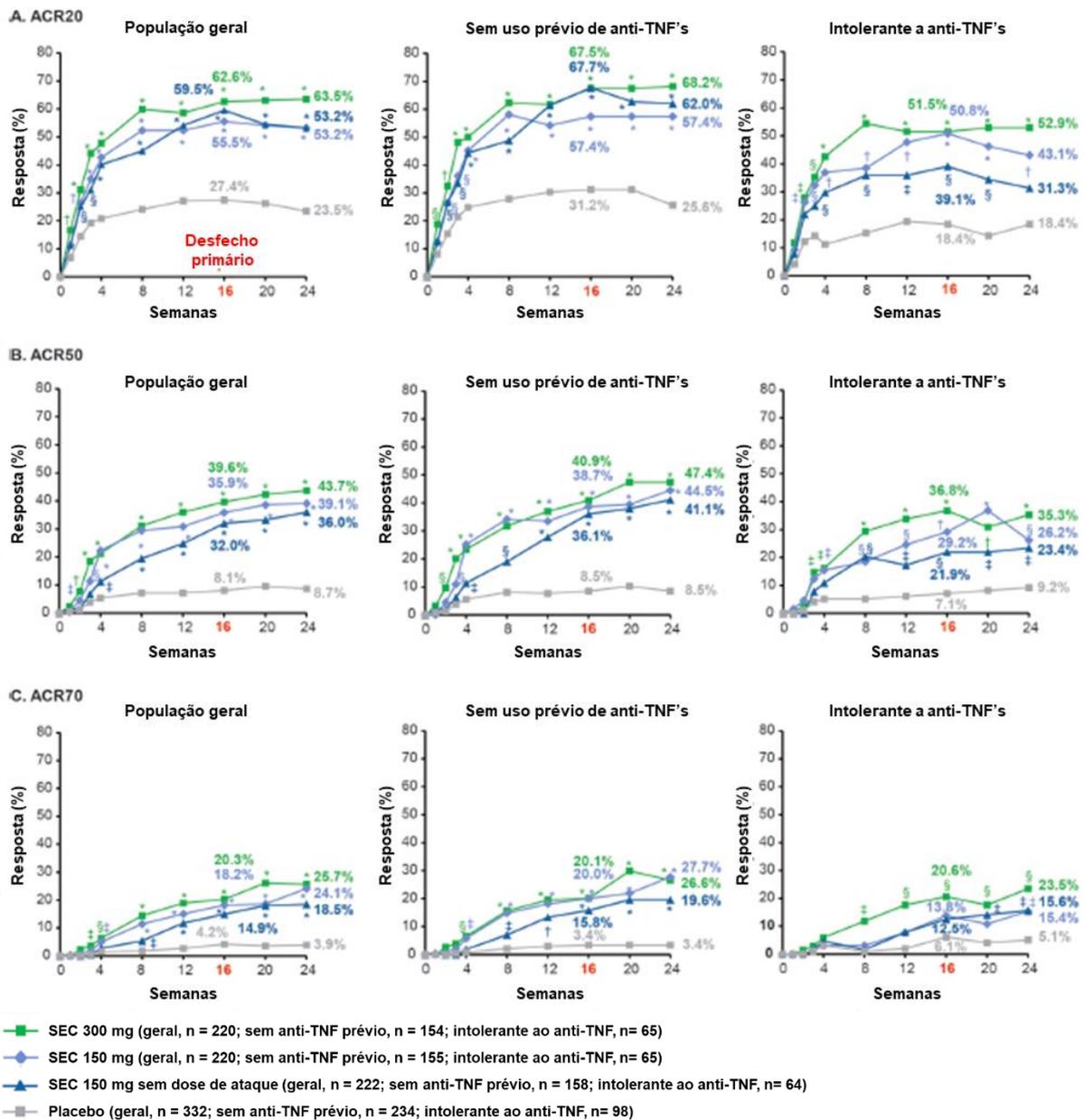


Figura 18. Respostas (A) ACR20; (B) ACR50; (C) ACR70 a partir da *baseline* até a semana 24 na população geral e nos grupos de pacientes sem uso prévio de anti-TNF ou intolerantes a anti-TNF (Adaptada de Mease et al., 2018a).

* $p < 0,0001$; † $p < 0,001$; § $p < 0,01$; ‡ $p < 0,05$ valores p sem ajuste ao placebo (Análise estatística foi baseada na regressão logística. Valores ausentes e pacientes placebo resgatados na semana 16 foram imputados como não respondedores). ^oO desfecho primário foi resposta ACR20 na população geral na semana 16. ACR20/50/70: melhora $\geq 20/50/70\%$ a partir da *baseline* no critério *American College of Rheumatology*; anti-TNF: anti-fator de necrose tumoral; SEC: secuquinumabe.

Tabela 26. Resumo dos resultados na semana 16

	SEC 300mg com LD (n=222)	SEC 150mg com LD (n=220)	SEC 150mg sem LD (n=222)	Placebo (n=332)
Desfecho primário				
Resposta ACR20 (%)	62,6***	55,5***	59,5***	27,4
Desfechos secundários				
Progressão estrutural vdH-mTSS (alteração média a partir BL)†	0,08**	0,17*	-0,09*	0,50
Resposta PASI 75 (%)‡	70,0*	60,0*	58,1*	12,3
Resposta PASI 90 (%)‡	53,6*	36,8*	31,6*	9,3
Resposta ACR50 (%)	39,6*	35,9*	32,0*	8,1
Escore HAQ-DI (alteração média MQ a partir da BL)	-0,55*	-0,44*	-0,45*	-0,21
Escore DAS28-CRP (alteração média MQ a partir da BL)	-1,49*	-1,29*	-1,29*	-0,63
Resolução da entesite (%)§	55,7*	54,6*	41,9	35,4
Resolução dactilite (%)¶	65,9*	57,5*	56,3	32,3

Fonte: Adaptada de Mease et al., 2018a

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,0001 valores p sem ajustes versus placebo são apresentados para os resultantes significativos no teste hierárquico.

†Dados da semana 24.

‡Dados de pacientes com psoríase na *baseline* ≥3 de BSA.

§Dados de pacientes com entesite na *baseline*.

¶Dados de pacientes com dactilite na *baseline*.

ACR: American College of Rheumatology; BL: baseline; BSA: body surface area; DAS28-CRP: 28-joint Disease Activity Score using C reactive protein; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; LD: loading dose (dose de indução); MQ: mínimos quadrados; PASI: Psoriasis Area Severity Index; vdH-mTSS: van der Heijde-modified total Sharp score.

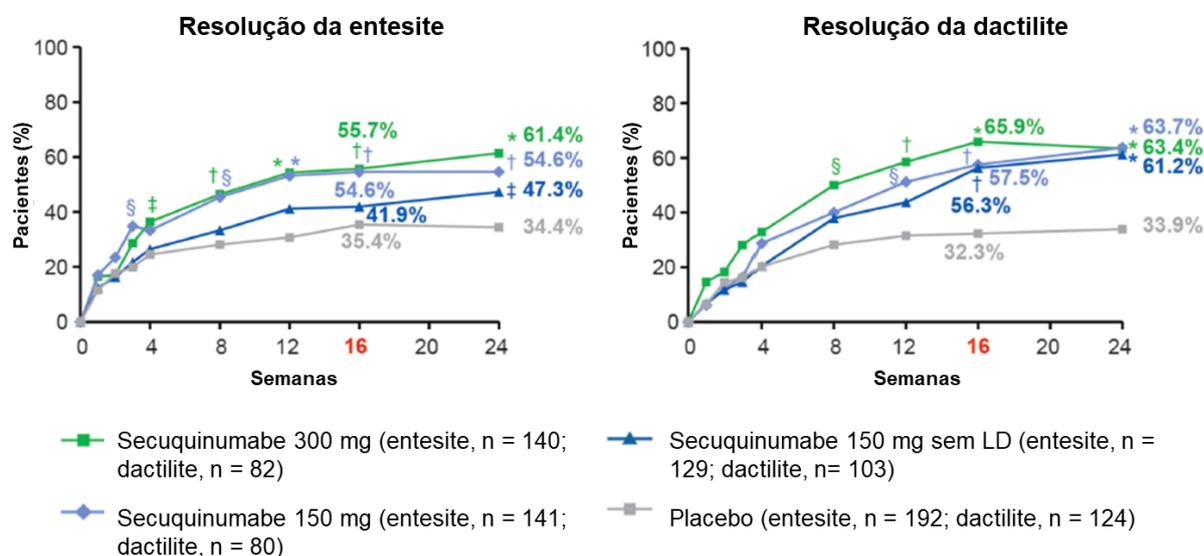


Figura 19. Resolução de entesite e dactilite na população geral a partir da *baseline* na semana 24

(Adaptada de Mease et al., 2018a). *P<0,0001; †p<0,001; §p<0,01; ‡p<0,05 valores p sem ajuste ao placebo (Análise estatística foi baseada na regressão logística. Valores ausentes e pacientes placebo resgatados na semana 16 foram imputados como não respondedores). *Resolução de dactilite e entesite não foram significativos para secuquinumabe 150 mg sem dose de indução no teste hierárquico. LD: *loading dose* (dose de indução).

Alterações médias de vdH-mTSS a partir da *baseline* demonstrou inibição significativa da progressão estrutural radiográfica na semana 24 em todos os grupos de secuquinumabe *versus* placebo: 0,08 (300mg com dose de indução; p<0,01); 0,17 (150mg com dose de

indução; $p < 0,05$); -0,09 (150mg sem dose de indução; $p < 0,05$) versus 0,50 (placebo; Figura 20). A proporção de pacientes sem progressão estrutural radiográfica na semana 24, definida como alteração $\leq 0,5$ a partir da *baseline* pelo vdH-mTSS, foi maior em todos os grupos de secuquinumabe versus placebo: 191/217 (88,0%) pacientes no grupo secuquinumabe 300 mg com dose de indução, 170/213 (79,8%) no grupo 150mg com dose de indução e 176/210 (83,8%) no grupo 150 mg sem dose de indução versus 218/296 (73,6%) no grupo placebo.

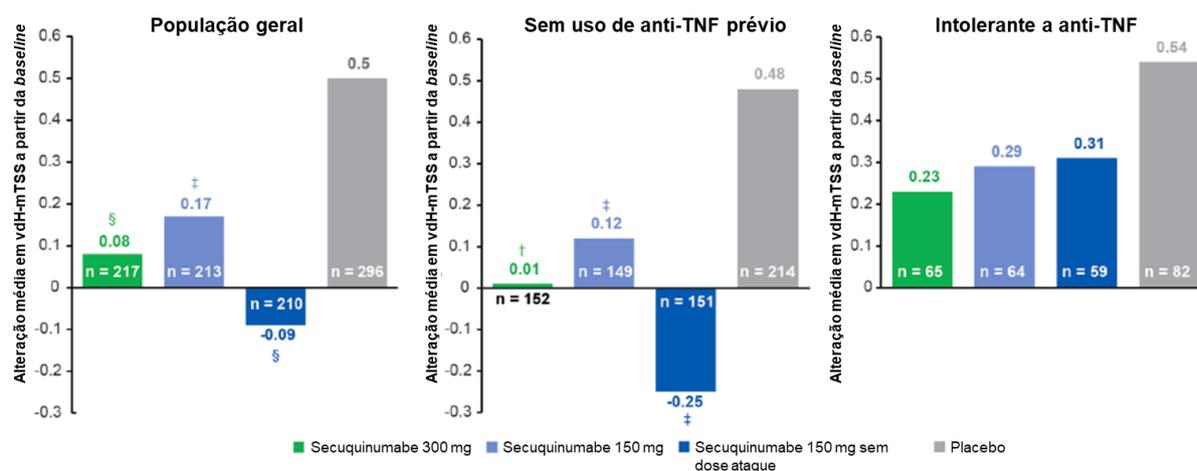


Figura 20. Alteração de vdH-mTSS a partir da *baseline* na semana 24 (Adaptada de Mease et al., 2018a). Extrapolação ANCOVA linear não paramétrica na população geral ou com relação ao status de uso de anti-TNF. † $P < 0,001$; § $p < 0,01$; ‡ $p < 0,05$ valores p sem ajuste ao placebo (Análise estatística baseada no ANCOVA não-paramétrico. Extrapolação não linear foi aplicada quando valores de *baseline* e da semana 16 estavam disponíveis). ANCOVA: análise de covariância; anti-TNF: anti-fator de necrose tumoral; vdH-mTSS: *van der Heijde total Sharp score*.

A duração da exposição ao longo de 24 semanas foi maior para secuquinumabe (329,7 pacientes-ano) versus placebo (122,7 pacientes-ano), devido a 158 pacientes do grupo placebo que migraram para secuquinumabe na semana 16. Os eventos adversos mais comumente reportados foram infecções do trato respiratório superior. Nenhuma morte ou eventos adversos cardiovasculares maiores foram reportados. Incidências de eventos adversos sérios não fatais foram baixas e similares para secuquinumabe (3,0%) e placebo (3,6%). A maioria dos eventos adversos sérios representou eventos únicos sem padrão discernível.

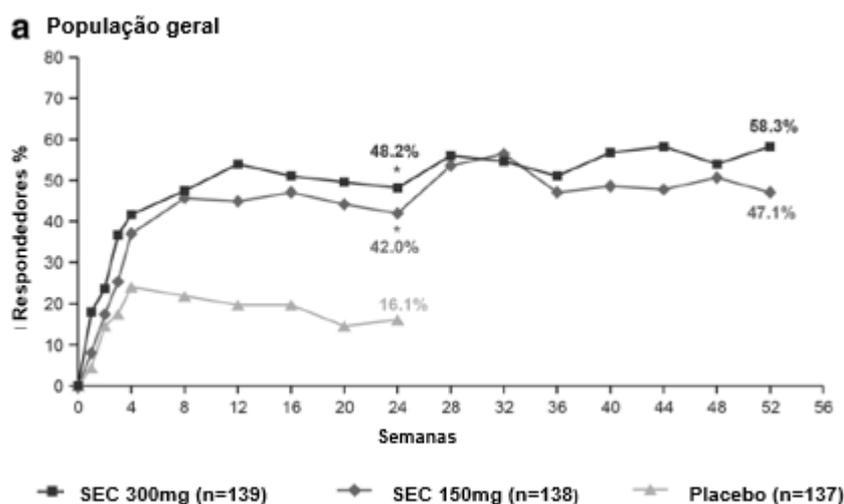
❖ Nash et al., 2018b – FUTURE 3

O estudo FUTURE 3 é um ensaio clínico randomizado, em andamento, que durará 3 anos, duplo-cego, de grupos paralelos e multicêntrico. Essa publicação teve o objetivo de

reportar os resultados de eficácia e segurança do secuquinumabe em pacientes com artrite psoriásica, no período de 52 semanas.

No total 414 pacientes foram randomicamente distribuídos entre secuquinumabe 300 mg com dose de indução (n = 139), secuquinumabe 150 mg com dose de indução (n = 138), ou placebo, conforme o mesmo esquema de administração do secuquinumabe (n = 137). Na semana 16, os pacientes foram classificados como respondedores ($\geq 20\%$ de melhora em relação aos valores de contagem das articulações e contagem de articulações edemaciadas) ou não respondedores. Os pacientes no grupo do placebo foram re-randomizados para receberem secuquinumabe 300 ou 150mg subcutâneo a cada 4 semanas na semana 16 (não respondedores) ou na semana 24 (respondedores).

O desfecho primário foi atingido, demonstrando eficácia do secuquinumabe, em ambas as apresentações, na taxa de resposta ACR20 na semana 24, com resultados significativamente melhores do secuquinumabe *versus* placebo na população em geral (48,2% no grupo do secuquinumabe 300mg e 42% no grupo do secuquinumabe 150 mg). As taxas de respostas ACR 20/50, na semana 52, mantiveram-se sustentadas na população em geral (58,3% / 33,1% no grupo do secuquinumabe 300mg e 47,1% / 27,5% no grupo do secuquinumabe 150mg, respectivamente) e na população estratificada para uso de anti-TNF, conforme Figuras 21 e 22.



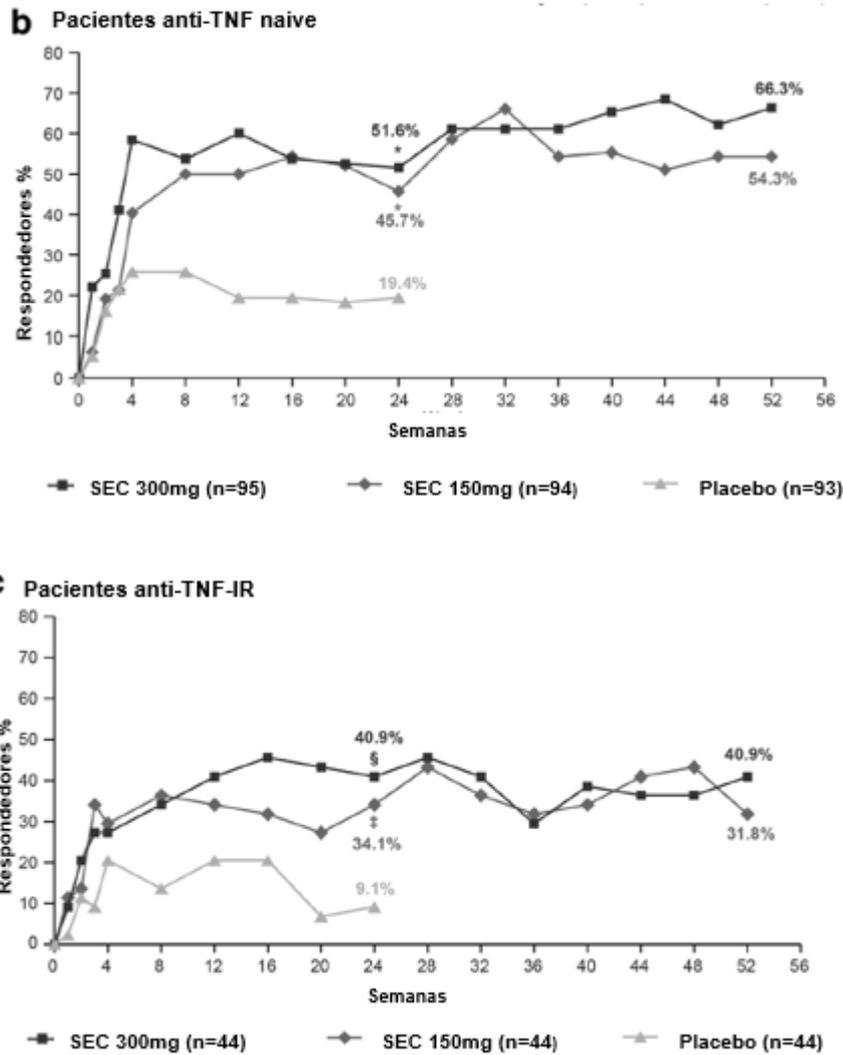


Figura 21. Resposta ACR20 em 52 semanas (Adaptada de Nash et al., 2018b). A: População geral; B: sem uso prévio de anti-fator necrose tumoral; C: intolerante a anti-fator necrose tumoral. * $p < 0,0001$; § $p < 0,01$; ‡ $p < 0,05$ versus placebo. P valores ajustados pela multiplicidade do teste na população em geral na semana 24. Valores faltantes imputados como não respondedor na semana 52. ACR20: 20% de melhoria no critério de resposta American College of Rheumatology; IR: resposta inadequada; TNF: fator de necrose tumoral; SEC: secuquinumabe.

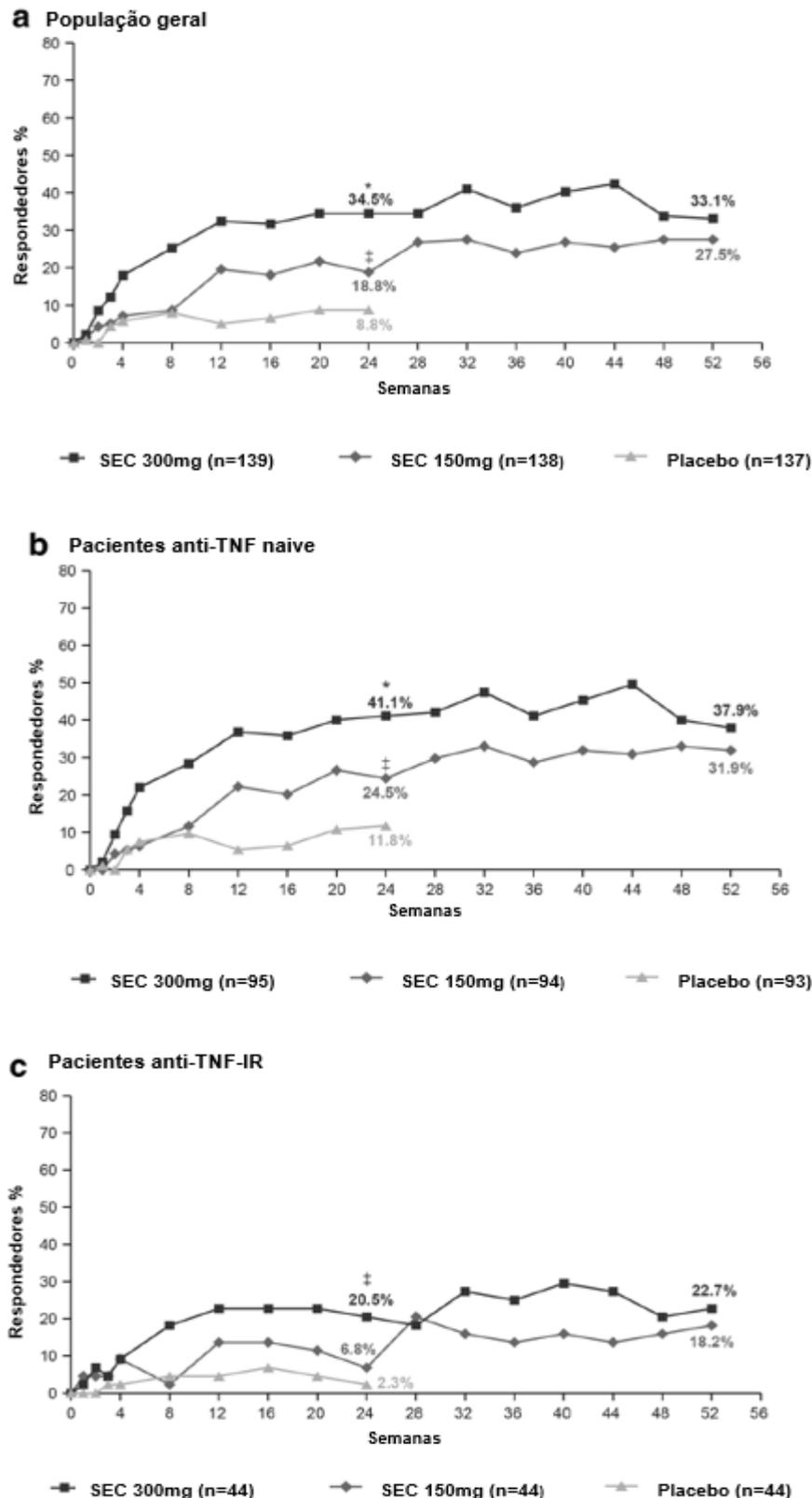


Figura 22. Resposta ACR50 em 52 semanas (Adaptada de Nash et al., 2018b). A: População geral; B: sem uso prévio de anti-fator necrose tumoral; C: intolerante a anti-fator necrose tumoral. * $p < 0,0001$; † $p < 0,01$; ‡ $p < 0,05$ versus placebo. P valores ajustados pela multiplicidade do teste na população em geral na semana 24. Valores faltantes imputados como não respondedor na semana 52. ACR50: 50% de melhoria no critério de resposta American College of Rheumatology; IR: resposta inadequada; TNF: fator de necrose tumoral; SEC: secuquinumabe.

Os desfechos secundários foram significativos para secuquinumabe versus placebo e estão apresentados na Tabela 27.

Tabela 27. Eficácia do secuquinumabe nas semanas 24 e 52 na população em geral^a

Desfecho	Semana	SEC 300mg (N=139)	SEC 150mg (N=138)	Placebo (N=137)
Resposta ACR20, n/N (%)	24	67/139 (48,2)*	58/138 (42,0)*	22/137 (16,1)
	52	81/139 (58,3)	65/138 (47,1)	NA
Resposta ACR50, n/N (%)	24	48/139 (34,5)*	26/138 (18,8)‡	12/137 (8,8)
	52	46/139 (33,1)	38/138 (27,5)	NA
DAS28-PCR, (alteração média a partir da BL ± SE)	24	-1,56±0,09*	-1,24±0,10‡	-0,64±0,13
	52	-1,61±0,09	-1,41±0,10	NA
Resposta PASI 75, n/N (%) ^b	24	29/62 (46,8)*	34/68 (50,0)‡	6/59 (10,2)
	52	46/62 (74,2)	41/68 (27,5)	NA
Resposta PASI 90, n/N (%) ^b	24	21/62 (33,9)§	25/68 (36,8)	4/59 (6,8)
	52	34/62 (54,8)	28/68 (41,2)	NA
SF-36 PCS, (alteração média a partir da BL ± SE)	24	6,46±0,59§	3,42±0,60	2,94±0,83
	52	6,43±0,66	4,49±0,68	NA
Escore HAQ-DI (alteração média a partir da BL ± SE)	24	-0,38±0,04§	-0,27±0,04	-0,17±0,06
	52	-0,43±0,05	-0,30±0,05	NA
Resolução de dactilite, n/N (%) ^c	24	22/46 (47,8)§	14/36 (38,9)	5/36 (13,9)
	52	28/46 (60,9)	19/36 (52,8)	NA
Resolução da entesite, n/N (%) ^c	24	35/88 (39,8)§	35/95 (36,8)	15/98 (15,3)
	52	47/88 (53,4)	45/95 (46,3)	NA
Avaliação dor VAS (alteração média a partir da BL ± SE)	24	-18,23±1,97*	-12,46±2,0‡	-3,75±2,81
	52	-20,3±2,1	-11,80±2,2	NA
FACIT-Fatigue (alteração média a partir da BL ± SE)	24	6,40±0,78†	2,73±0,80	2,07±1,05
	52	6,72±0,9	3,25±0,90	NA

Fonte: (Adaptada de Nash et al., 2018b)

*p<0,0001; †p<0,001; §p<0,01; ‡p<0,05 versus placebo. P valores ajustados pela multiplicidade do teste na população em geral (exceto para os desfechos de avaliação da dor e FACIT-F).

^aResultados primários e secundários foram analisados de acordo com uma hierarquia estatística, exceto para avaliação da dor e FACIT-F.

^bPASI75 e 90 denotam melhoras de 75% e 90%, respectivamente, no escore *Psoriasis Area Severity Index*. Avaliado em pacientes com psoríase em pelo menos 3 % da sua BSA.

^cResolução de dactilite e entesite em pacientes com esses sintomas desde o início do estudo: dactilite, N=46(300mg), 36 (150mg) e 36 (placebo); entesite: N=88(300mg), 95 (150mg) e 98 (placebo).

Dados apresentados como imputação de não respondedores e desvantagem de resgate (variáveis binárias) e medidas repetidas do modelo misto e desvantagem de resgate (variáveis contínuas). ACR20/50: 20%/50% de melhoria no critério de resposta *American College of Rheumatology*; BL: *baseline*; BSA: *body surface area*; DAS28-CRP: *28-joint Disease Activity Score using C reactive protein*; FACIT-Fatigue *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy—Fatigue*; HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*; N: número de pacientes; PASI: *Psoriasis Area Severity Index*; SE: desvio padrão; SF-36 PCS *Short Form-36 Physical Component Summary*, VAS: escala visual analógica.

A incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos de estudo, com um número ligeiramente maior de eventos adversos sérios relatados no grupo do placebo. Os eventos adversos mais comumente reportados foram infecções, distúrbios músculo-esqueléticos e dos tecidos conjuntivos. Duas mortes foram reportadas no grupo do secuquinumabe 150mg durante o período de 52 semanas (carcinoma pancreático e câncer pulmonar de pequenas células).

Mais de 90% do total de pacientes não relataram dor ou reação durante ou após a aplicação da injeção, e mais de 88% dos pacientes manifestaram-se satisfeitos ou muito satisfeitos com a facilidade de manuseio do dispositivo de aplicação do medicamento.

❖ **Coates et al., 2018a – FUTURE 2 (seguimento de 2 anos)**

O FUTURE 2 foi um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, placebo-controlado, que avaliou a eficácia e segurança de secuquinumabe no tratamento de pacientes com AP. Nesta publicação, foi explorado o desfecho de atividade mínima da doença (MDA, *minimal disease activity*), um desfecho clínico abrangente composto validado que engloba conceitos de remissão, atividade baixa ou muito baixa da doença e inclui desfechos reportados pelos pacientes (PRO, *patient-reported outcomes*), além de medidas de artrite periférica, entesite e pele. Um paciente é classificado como tendo MDA atingido quando pelo menos 5 de 7 critérios pré-definidos forem alcançados: contagem das articulações dolorosas ≤ 1 , contagem de articulações edemaciadas ≤ 1 , escore PASI ≤ 1 , escore da escala análoga visual (VAS) da dor ≤ 15 , escore VAS da atividade global da doença ≤ 20 , escore HAQ DI $\leq 0,5$ e enteses dolorosas ≤ 1 . Pacientes que atingem menos de 5 dos 7 critérios MDA são considerados não respondedores. Um paciente que atinge todos os 7 critérios é classificado como tendo atividade muito baixa da doença (VLDA, *very low disease activity*).

Maiores taxas de retenção foram observadas no grupo tratado com secuquinumabe. Na semana 104, 87% dos pacientes (87 de 100) e 80% (80 de 100) randomizados para secuquinumabe 300 e 150mg, respectivamente, apresentaram dados avaliáveis para a análise de MDA. Na população geral, uma proporção maior de pacientes atingiu MDA na semana 16 com secuquinumabe 300 e 150mg (28% [27 de 98] e 23% [23 de 100], respectivamente) *versus* placebo (10% [9 de 94]). Na semana 24, 32% dos pacientes (31 de 97) e 25% (24 de 96) atingiram MDA com secuquinumabe 300 e 150 mg, respectivamente.

As taxas de resposta MDA nas semanas 16 e 24 com secuquinumabe foram mantidas e continuaram a melhorar até a semana 104 (Figura 23). Na coorte sem uso prévio de anti-TNF, uma proporção maior de pacientes atingiu MDA na semana 16 com secuquinumabe 300 mg (34% [22 de 65]) ou 150mg (32% [20 de 63]) *versus* placebo (13% [8 de 60]), e na coorte de pacientes intolerantes a anti-TNF, as taxas de respostas foram 15% (5 de 33) para

secuquinumabe 300mg e 8% (3 de 37) para 150mg *versus* 3% (1 de 34) para placebo. Estas respostas foram sustentadas até a semana 104 (Figura 23).

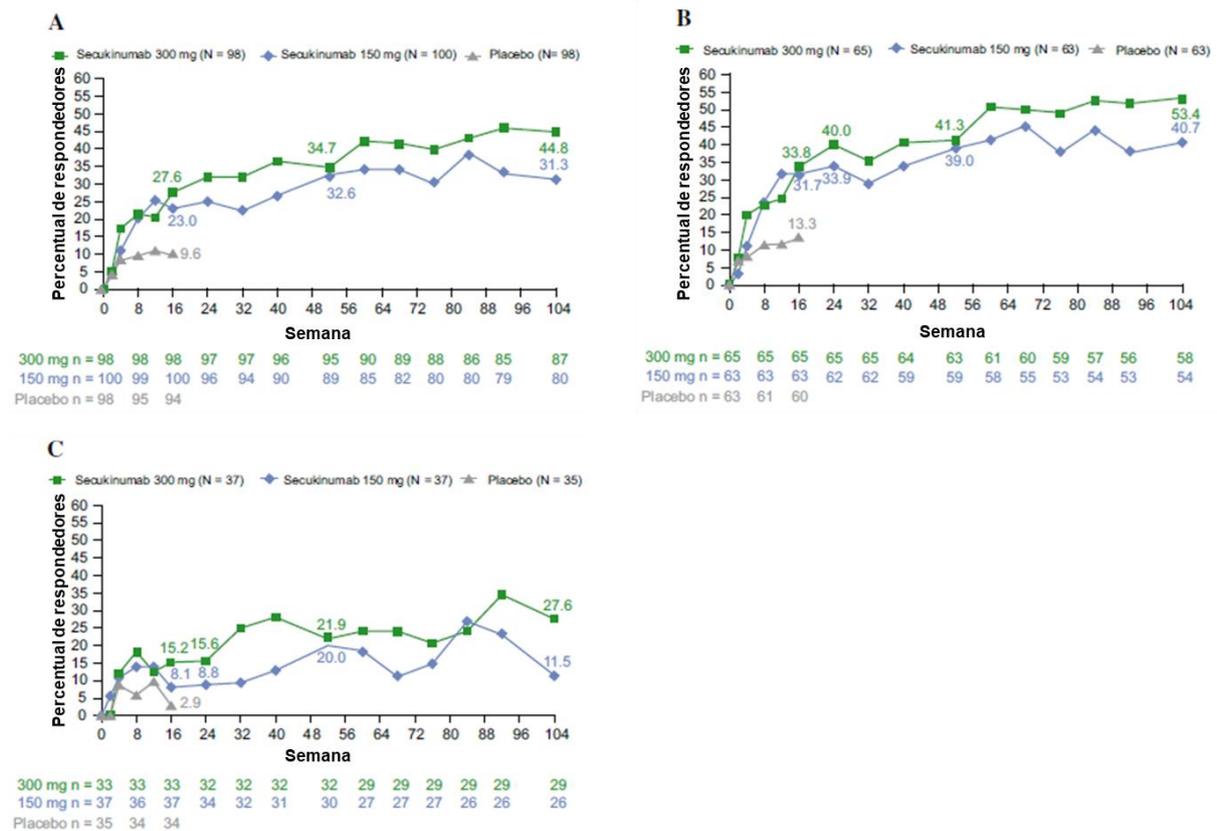


Figura 23. Resposta MDA em 104 semanas (Adaptada de Coates et al., 2018a). A: População geral; B: sem uso prévio de anti-fator necrose tumoral; C: intolerante a anti-fator necrose tumoral. Dados são apresentados como observados no conjunto completo da análise. N= número total de pacientes randomizados; n = número de pacientes com medidas avaliáveis. MDA: *minimal disease activity*.

Na semana 16, 27,1% dos pacientes (16 de 59) atingiram o critério de VLDA dentre os pacientes respondedores MDA na população geral, com o percentual sendo numericamente maior entre aqueles recebendo secuquinumabe 300mg e 150mg (30% [8 de 27] e 26% [6 de 23], respectivamente) comparado com o grupo placebo (22% [2 de 9]), conforme mostrado na Tabela 28. Uma maior proporção de pacientes tratados com secuquinumabe em MDA atingiram VLDA na semana 104 (49% [19 de 39] com 300mg e 40% [10 de 25] com 150 mg). Na semana 16, o percentual absoluto de pacientes que atingiram o critério para VLDA na população geral foi 8% (8 de 98) e 6% (6 de 100) nos grupos secuquinumabe 300 e 150 mg, respectivamente, *versus* 2% (2 de 94) no grupo placebo. Esta proporção melhorou em 22% (19 de 87) e 13% (10 de 80) nos grupos secuquinumabe 300 e 150mg, respectivamente, na semana 104.

Tabela 28. Componentes centrais de MDA e VLDA nos grupos respondedores e não respondedores de secuquinumabe

Componentes e semana	Respondedores MDA†			Não respondedores MDA†		
	SEC 300 (n = 100)	SEC 150 (n = 100)	Placebo (n = 98)	SEC 300 (n = 100)	SEC 150 (n = 100)	Placebo (n = 98)
MDA†						
Enteses dolorosas ≤1						
16	27/27 (100)	23/23 (100)	8/9 (89)	49/70 (70)	52/77 (68)	42/79 (53)
52	32/33 (97)	27/29 (93)	--	44/60 (73)	44/59 (75)	--
104	39/39 (100)	24/25 (96)	--	35/48 (73)	38/52 (73)	--
Escore PASI ≤1						
16	25/27 (93)	17/23 (74)	8/9 (89)	54/71 (76)	47/77 (61)	49/81 (61)
52	33/33 (100)	24/29 (83)	--	47/62 (76)	31/59 (53)	--
104	36/39 (92)	20/25 (80)	--	39/48 (81)	35/53 (62)	--
Escore HAQ DI ≤0,5						
16	24/27 (89)	19/23 (83)	8/9 (89)	21/70 (30)	26/77 (21)	24/78 (31)
52	31/33 (94)	27/29 (93)	--	17/57 (30)	19/59 (32)	--
104	36/39 (92)	23/25 (92)	--	14/48 (29)	22/52 (42)	--
Articulações edemaciadas ≤1						
16	17/27 (63)	18/23 (78)	7/9 (78)	16/70 (23)	16/77 (21)	12/78 (15)
52	28/33 (85)	23/29 (79)	--	24/57 (42)	22/59 (37)	--
104	35/39 (90)	23/25 (92)	--	27/47 (57)	21/52 (40)	--
VAS global do paciente ≤20						
16	22/27 (82)	20/23 (87)	8/9 (89)	9/70 (13)	9/77 (12)	3/78 (4)
52	30/33 (91)	22/29 (76)	--	4/57 (7)	8/59 (14)	--
104	34/49 (87)	19/25 (76)	--	5/48 (10)	7/52 (14)	--
VAS dor do paciente ≤15						
16	24/27 (89)	19/23 (83)	8/9 (89)	6/70 (9)	8/77 (10)	4/78 (5)
52	28/33 (85)	23/29 (79)	--	3/57 (5)	3/59 (5)	--
104	30/39 (77)	20/25 (80)	--	4/48 (8)	3/52 (6)	--
Articulações dolorosas ≤1						
16	22/27 (82)	18/23 (78)	5/9 (56)	2/70 (3)	11/77 (14)	6/78 (8)
52	21/33 (64)	21/29 (72)	--	9/57 (16)	6/59 (10)	--
104	34/39 (87)	21/25 (84)	--	9/47 (19)	4/52 (8)	--
VLDA‡						
16	8/27 (30)	6/23 (26)	2/9 (22)	NA	NA	NA
52	13/33 (39)	9/29 (31)	--	NA	NA	NA
104	19/39 (49)	10/25 (40)	--	NA	NA	NA

Fonte: Adaptada de Coates et al., 2018a

*Valores correspondem ao número de pacientes que atingiram cada critério/número de pacientes com avaliação (%). Secuquinumabe foi administrado mg subcutaneamente. MDA: *minimal disease activity*; PASI = *Psoriasis Area and Severity Index*; VAS = *visual analog scale*; VLDA: *very low disease activity*; NA = não aplicável.

†Listado em ordem decrescente de percentual de pacientes geral que atingiu cada critério na semana 16. Os dados são apresentados como observado no conjunto de análise completa.

‡Entre respondedores MDA na população geral.

❖ Coates et al., 2018b – FUTURE 2 (seguimento de 2 anos)

O FUTURE 2 foi um estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, placebo-controlado, que avaliou a eficácia e segurança de secuquinumabe no tratamento de pacientes com AP. Nesta publicação foi explorada a capacidade de pacientes tratados com secuquinumabe em atingir a remissão ou baixa atividade da doença utilizando o escore *Psoriatic Arthritis Disease Activity* (PASDAS) nas semanas 16, 52 e 104 na população geral. O PASDAS é um escore composto que inclui avaliação médica e global da pele e doença articular do paciente pela escala visual analógica, escore do componente físico

do instrumento 36-Item *Short Form Health Survey* (SF-36 PSC), contagem das articulações edemaciadas com base nas 66 articulações (SJC66), contagem das articulações dolorosas com base em 68 articulações (TJC68), contagem de entesites baseada no índice de Leeds, contagem de dactilites e nível de PCR.

Esta análise *post hoc* também avaliou o impacto do secuquimumabe nos componentes individuais do escore PASDAS e a relação entre os estados do PASDAS com os resultados reportados pelos pacientes, incluindo qualidade de vida relacionada à saúde, função física e produtividade do trabalho.

Na população geral, uma alta proporção de pacientes tratados com secuquimumabe alcançaram remissão ou baixa atividade da doença no escore PASDAS: 38,5% dos pacientes tratados com secuquimumabe 300mg e 34,3%, dos pacientes tratados com secuquimumabe 150 mg grupo *versus* 16,1% com placebo, na semana 16. Na semana 104, 22,9% e 14,3% dos pacientes alcançaram remissão e 36,1% e 35,1% dos pacientes alcançaram baixa atividade da doença com secuquimumabe 300mg e 150mg, respectivamente, conforme apresentado na Figura 24.

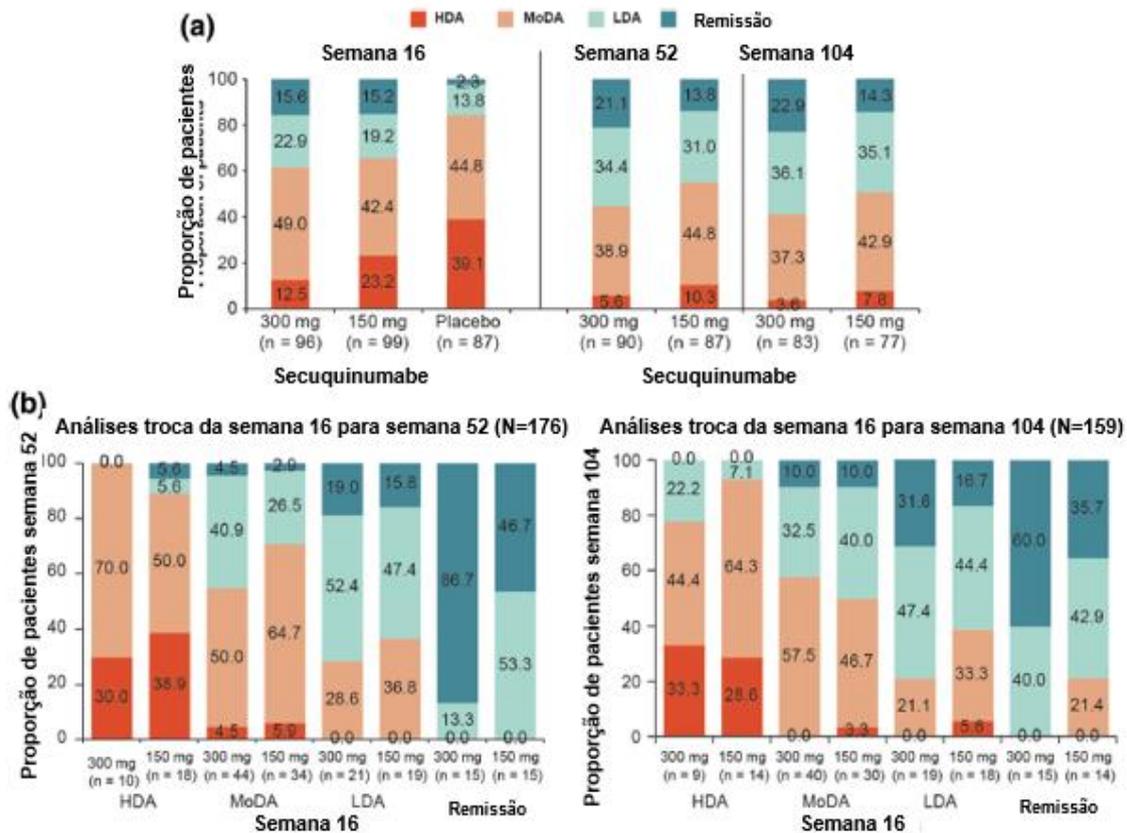


Figura 24. 1a. Proporção de pacientes atingindo escore PASDAS: remissão, LDA (*low disease activity*), MoDA (*moderate disease activity*) e HDA (*high disease activity*) nas semanas 16, 52 e 104 na população geral. Adaptada de Coates et al., 2018b. Os dados foram reportados usando categorias mutuamente excludentes no nível dos grupos conforme análise observada. LDA: $1.9 < \text{PASDAS} < 3.2$; remissão: $\text{PASDAS} \leq 1.9$. Os dados do secuquinumabe 300 e 150 mg são reportados nas doses aprovadas. n = número de pacientes no grupo de tratamento avaliado. **1b. Análises da mudança dos estados de atividade da doença do PASDAS da semana 16 para a semana 52 ou 104.** Os dados foram reportados usando categorias mutuamente excludentes no nível dos grupos conforme análise observada. n = número de pacientes em cada estado PASDAS na semana 16; N = número total de pacientes com escore PASDAS não perdido na semana 16 e semanas 52 e 104.

No grupo de pacientes sem uso prévio de anti-TNF (anti-TNF naïve), uma alta proporção de pacientes atingiu remissão e baixa atividade da doença na semana 16 com secuquinumabe 300mg e 150mg (46,2% e 42,9%, respectivamente) *versus* placebo (17,5%), com respostas correspondentes em pacientes com uso prévio de anti-TNF, sendo 22,6% e 19,4% para secuquinumabe 300mg e 150mg, respectivamente *versus* 13,3% no grupo do placebo, conforme apresentado na Figura 25. As taxas de respostas mantiveram-se sustentadas nas semanas 52 e 104 em ambos os subgrupos (pacientes sem uso prévio e pacientes com uso prévio de anti-TNF).

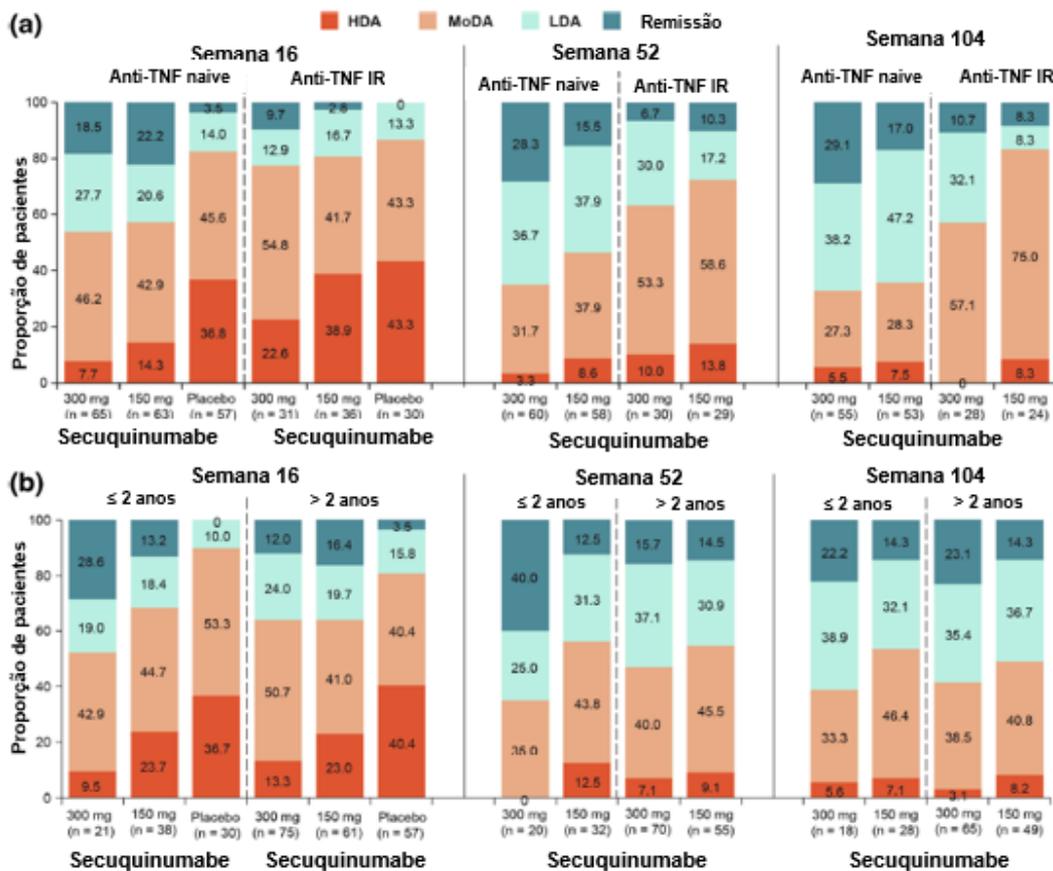


Figura 25: Proporção de pacientes apresentaram no escore PASDAS: remissão, LDA (*low disease activity*), MoDA (*Moderate disease activity*) e HDA (*high disease activity*) nas semanas 16, 52 e 104 (Adaptada de Coates et al., 2018b). (a) status do inibidor do fator de necrose tumoral "Tumour necrosis factor inhibitor" (TNFi) e (b) tempo desde o diagnóstico da artrite psoriásica. n = número de pacientes nos grupos de tratamento avaliados.

Os componentes individuais que apresentaram melhores resultados em pacientes com remissão do escore PASDAS e baixa atividade da doença foram dactilite, entesite, escore do componente físico do instrumento 36-Item *Short Form Health Survey*, escala visual analógica e contagem das articulações edemaciadas nas semanas 16, 52 e 104.

❖ **Mease et al., 2018b – FUTURE 1 (seguimento de 3 anos)**

O FUTURE 1 foi um estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, que avaliou a eficácia e segurança de secuquinumabe no tratamento de pacientes com AP ao longo de 2 anos. Esta publicação é uma extensão de 3 anos do ensaio clínico de 2 anos do FUTURE 1, com o objetivo de avaliar o efeito do secuquinumabe em relação aos sinais e sintomas, danos estruturais, função física e qualidade de vida dos pacientes com artrite psoriásica ativa, além de avaliar a segurança a longo prazo.

De um total de 606 pacientes originalmente randomizados para o ensaio clínico FUTURE 1, somente 460 pacientes foram randomicamente distribuídos no estudo de extensão entre secuquimumabe 150mg (n = 162), secuquimumabe 75mg (n = 148) ou placebo, em seguida secuquimumabe (n = 150), sendo que 435 pacientes (95,2%) completaram as 156 semanas do estudo. Os pacientes elegíveis foram inicialmente randomizados para receber secuquimumabe 10 mg / kg por via intravenosa (IV) dose inicial e nas semanas 2 e 4, seguidas das doses subcutâneas (SC) secuquimumabe 150mg ou 75mg a cada 4 semanas a partir da semana 8. No grupo do placebo foi administrado o mesmo esquema de administração (IV e posteriormente SC) e na semana 16, os pacientes tratados com placebo foram re-randomizados para receber secuquimumabe SC 150mg ou 75mg.

Melhoras sustentada em todos os parâmetros de eficácia foram observadas com secuquimumabe durante o estudo de extensão (156 semanas). No geral, 76,8%; 54,9% e 32,9% dos pacientes tratados com secuquimumabe 150 mg alcançaram como resposta ACR20, ACR50 e ACR70 respectivamente. Além disso, as taxas de resposta para ACR20 foram sustentadas independentemente da exposição prévia dos pacientes aos agentes anti-TNF, com ACR20 em torno de 81% nos pacientes sem uso prévio de anti-TNF (anti-TNF naive), e 61,5% nos pacientes com exposição prévia aos agentes anti-TNF, para o grupo de pacientes tratados com secuquimumabe 150 mg, conforme demonstrado na Figura 26.

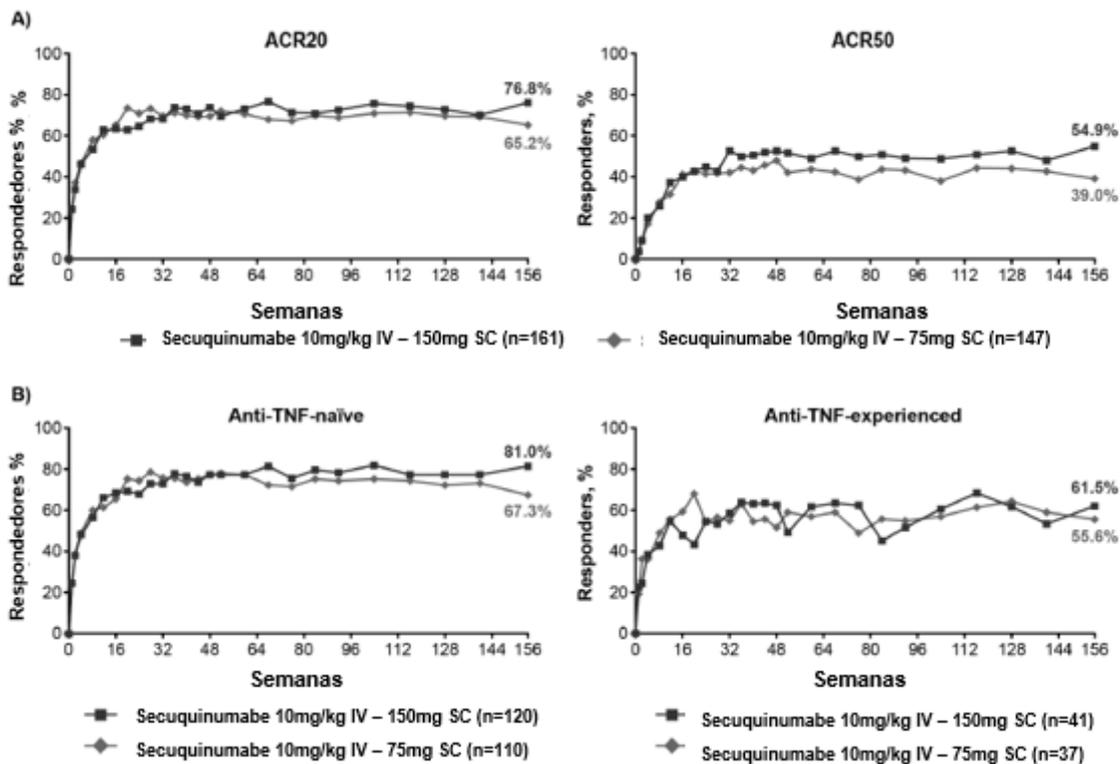


Figura 26. (A) Taxas de resposta ACR20/ACR50 na semana 156 de todos os pacientes originalmente randomizados para secuquinumabe. (B) Taxas de resposta ACR20 na semana 156 nos pacientes sem uso prévio de anti-TNF e nos pacientes com exposição prévia aos agentes anti-TNF. (Adaptada de Mease et al., 2018b).

ACR: American College of Rheumatology; IV: intravenoso; n: número de pacientes; SC: subcutâneo; TNF: fator de necrose tumoral.

No grupo do secuquinumabe 150mg, 88,1% dos pacientes atingiram resolução de dactilite e 76,7% atingiram resolução da entesite com resposta sustentada nas 156 semanas. Melhoras na qualidade de vida física e mental (SF-36 PCS e SF-36 MCS) e na função física (HAQ-DI) foram sustentadas ao longo do período de tratamento com secuquinumabe, conforme Tabela 29.

Tabela 29. Resumo dos resultados secundários de eficácia nas semanas 52, 104 e 156

Variável	Semana	SEC 150mg (n=161)	SEC 75mg (n=147)
PASI75*†, % Respondedor	52	87,6	75,6
	104	81,9	72,2
	156	75,6	58,6
DAS28-PCR‡, linha base±SD	52	-1,82±1,14	-1,95±1,14
	104	-1,81±1,23	-1,86±1,22
	156	-1,94±1,32	-1,85±1,49
SP-36 PCS‡, linha base±SD	52	6,83±7,42	5,87±7,04
	104	6,25±8,04	5,33±7,22
	156	6,01±8,53	5,50±7,27
SP-36 MCS‡, linha base±SD	52	6,60±9,48	4,52±8,81
	104	5,90±9,75	4,45±8,88
	156	5,48±10,29	3,34±9,64
HAQ-DI‡, linha base±SD	52	-0,47±0,51	-0,47±0,60
	104	-0,43±0,56	-0,42±0,60
	156	-0,43±0,57	-0,42±0,62
ACR70*, % Respondedor	52	27,5	27,4
	104	28,1	23,7
	156	32,9	26,0
Resolução dactilite *§(%)	52	82,0	84,4
	104	86,5	88,6
	156	88,1	86,8
Resolução entesite *§(%)	52	74,8	75,6
	104	74,5	80,3
	156	76,7	74,8
MDA*, % Respondedor	52	42,5	37,8
	104	40,0	36,5
	156	42,9	33,3

Fonte: Adaptada de Mease et al., 2018b

*Imputação múltipla aplicada às variáveis faltantes durante a semana 156.

† Análise realizada em pacientes randomizados com psoríase afetando ≥3% da área da superfície corporal (subconjunto da psoríase).

‡ Dados observados até a semana 156.

§ Resolução de dactilite e entesite são mostradas para pacientes com estes sintomas no início do estudo (dactilite: N = 83 (150 mg) e 77 (75 mg); entesite: N = 99 (150 mg) e 91 (75 mg). Resultados são médios ± SD, salvo indicação em contrário.

ACR: American College of Rheumatology; DAS28-PCR: 28-joint Disease Activity Score using C reactive protein; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; PASI: Psoriasis Area Severity Index; IV: intravenoso; MCS: mental component summary; MDA: minimal disease activity; N: número de pacientes randomizados; PCS: physical component summary; SC: subcutâneo; SF-36: medical outcomes study36-item Short Form-36 Health Survey.

Resultados radiográficos demonstraram que 78,1% dos pacientes tratados com secuquinumabe 150 mg não apresentaram progressão radiográfica (mensurada pelo escore *van der Heijde modified total Sharp* – mTSS, sendo considerado o escore mTSS ≤ 0,5 para não progressão radiográfica) até a semana 156. Análise de subgrupo demonstrou que 78% dos pacientes sem uso prévio de anti-TNF e 78,6% dos pacientes com exposição prévia aos anti-TNF não apresentaram progressão radiográfica no grupo do secuquinumabe 150mg.

Os eventos adversos mais relatados com secuquinumabe foram infecções, distúrbios musculoesqueléticos, distúrbios do tecido conjuntivo e distúrbios do trato respiratório, que foram estáveis durante o período do estudo.

❖ **McInnes et al., 2017 – FUTURE 2 (seguimento de 2 anos)**

Esta publicação é uma extensão de 2 anos do ensaio clínico do FUTURE 2 (estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, grupo paralelo, controlado por placebo) que teve por objetivo avaliar a eficácia e segurança do secuquinumabe ao longo de 104 semanas no FUTURE 2 em pacientes com artrite psoriásica ativa apesar do uso prévio dos AINEs, MMCDs e / ou terapia anti-TNF.

Os pacientes com artrite psoriásica (397 pacientes) foram randomizados (1: 1: 1: 1) para receberem secuquinumabe subcutâneo (300, 150 ou 75mg) ou placebo no início, semanas 1, 2, 3 e 4 e a cada 4 semanas posteriormente. Os pacientes no grupo do placebo foram re-randomizados para receberem secuquinumabe 300 ou 150mg subcutâneo na semana 16 (placebo não respondedores) ou semana 24 (placebo respondedores).

Análises exploratórias de todos os resultados primários e secundários foram avaliadas na semana 104 e são baseadas em pacientes originalmente randomizados para secuquinumabe no início do ensaio e incluiu ACR20 /50/70, PASI 75/90, DAS28-CPR, SF-36 PCS, HAQ-DI resolução de dactilite e entesite e outros resultados reportados pelos pacientes.

Um total de 86% e 76% dos pacientes no grupo do secuquinumabe 300 e 150 mg, respectivamente, completou 104 semanas do estudo. Na semana 104, as taxas de resposta do ACR20 nos grupos do secuquinumabe 300 e 150mg foram 69,4 e 64,4, respectivamente. As taxas de resposta do ACR50/70, na semana 104, no grupo do secuquinumabe 300mg foram de 50,6% e 33,1%, respectivamente e no grupo do secuquinumabe 150mg foram 36% e 23,1%, respectivamente, conforme Figura 27.

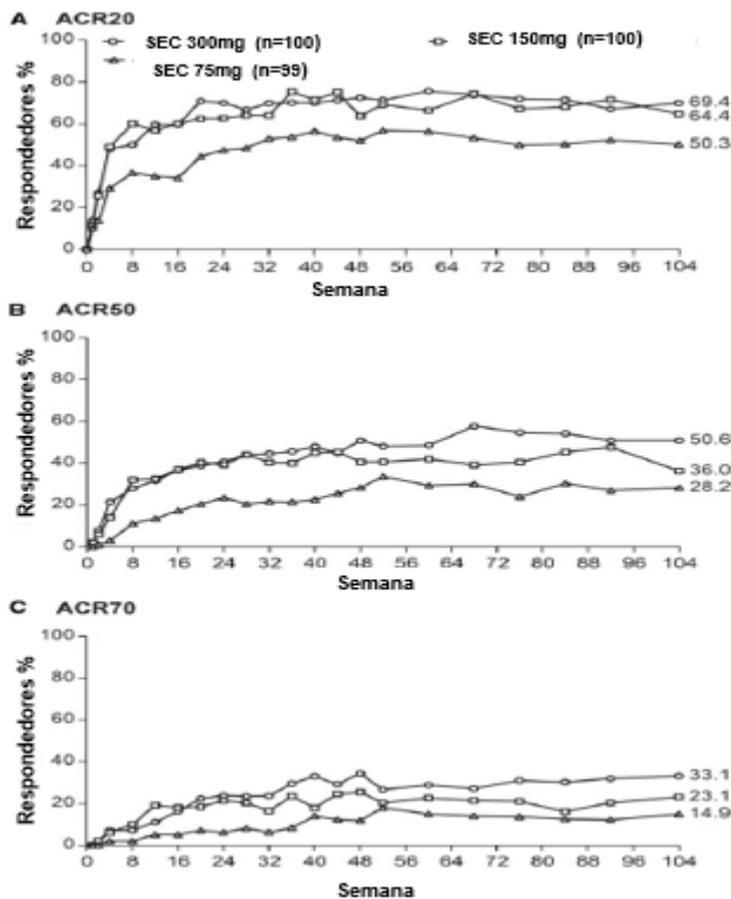


Figura 27. Taxas de resposta ACR20, ACR50 e ACR70 na semana 104. (Adaptada de McInnes et al., 2017). Os resumos de dados até a semana 104 são baseados em imputação múltipla aplicada às variáveis ausentes. ACR20: pelo menos 20% de melhoria nos critérios de resposta do ACR; ACR50: pelo menos 50% de melhoria nos critérios de resposta do ACR; ACR70: em melhora de pelo menos 70% nos critérios de resposta do ACR.

As taxas de resposta PASI 75/90 no grupo do secuquinumabe 300mg foram 79,5% e 69,6%, respectivamente e no grupo do secuquinumabe 150mg foram 73,3% e 52,5%, respectivamente. O secuquinumabe demonstrou eficácia clinicamente relevante em vários resultados, incluindo DAS28-PCR, resolução de dactilite e entesite, melhora no SF-36 PCS e escores HAQ-DI sustentados até a semana 104, conforme Tabela 30.

Tabela 30. Resultados de eficácia na semana 104

Resultado eficácia	Valores faltantes considerados			Dados observados		
	SEC 300 (n = 100)	SEC 150 (n = 100)	SEC 75 (n = 99)	SEC 300 (n = 100)	SEC 150 (n = 100)	SEC 75 (n = 99)
Resposta ACR						
Pacientes (n)	100	100	99	84	77	67
ACR20 (%)	69,4	64,4	50,3	73,8	72,7	62,7
ACR50 (%)	50,6	36,0	28,2	56,0	42,9	37,3
ACR70 (%)	33,1	23,1	14,9	38,1	28,6	20,9
Anti-TNF naïve						
Pacientes (n)	67	63	65	56	53	51
ACR20 (%)	74,8	79,3	62,7	80,4	86,8	68,6
ACR50 (%)	58,5	46,1	38,0	66,1	50,9	43,1
ACR70 (%)	39,5	30,1	21,2	46,4	34,0	25,5
Anti-TNF IR						
Pacientes (n)	33	37	34	28	24	16
ACR20 (%)	58,4	38,9	26,3	60,7	41,7	43,8
ACR50 (%)	34,1	18,9	9,4	35,7	25,0	18,8
ACR70 (%)	19,7	11,3	3,0	21,4	16,7	6,3
Resposta PASI*						
Pacientes (n)	41	58	50	36	47	38
PASI 75 (%)	79,5	73,3	58,4	80,6	78,7	63,2
PASI 90 (%)	69,6	52,5	33,7	72,2	59,6	34,2
DAS28-PCR						
Pacientes (n)	100	100	99	83	77	66
Mudança <i>Baseline</i> †	-1,9 (0,1)	-1,7 (0,1)	-1,5 (0,1)	-2,0 (1,2)	-1,8 (1,1)	-1,7 (1,4)
Resolução dactilite‡						
Taxa (%)	79,9	78,0	88,6	88,5	92,2	95,6
Resolução entesite‡						
Taxa (%)	71,5	61,8	68,4	77,0	70,1	69,1
SP-36 PCS						
Pacientes (n)	100	100	99	85	79	66
Mudança <i>Baseline</i> †	6,8 (0,9)	5,0 (0,9)	4,1 (0,9)--	7,4 (9,4)	5,6 (8,0)	5,6 (8,4)
HAQ-DI						
Pacientes (n)	100	100	99	86	77	67
Mudança <i>Baseline</i> †	-0,6 (0,1)	-0,5 (0,1)	-0,3 (0,1)	-0,6 (0,6)	-0,6 (0,5)	-0,3 (0,6)

Fonte: Adaptada de McInnes et al., 2017

* Avaliado em subgrupo com >3% da área da superfície corporal afetada pela psoríase.

† Média da observação dos dados ou média do mínimo quadrado (modelo de efeitos mistos para estimativas de medidas repetidas).

‡ Avaliado em subgrupo com esses sintomas no início do estudo.

ACR: *American College of Rheumatology*; Anti-TNF naïve: pacientes sem uso prévio de anti-TNF; Anti-TNF IR: pacientes com uso prévio de anti-TNF; PASI = *Psoriasis Area and Severity Index*; DAS28-PCR: *28-joint Disease Activity, Proteína C-reativa*; SP-36 PCS: *escore do componente físico do instrumento 36-Item Short Form Health Survey*; HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire Disability Index*.

As respostas clínicas do secuquinumabe foram sustentadas até a semana 104 em pacientes sem uso prévio de anti-TNF e com resposta inadequada ou intolerante aos anti-TNF. Melhores taxas de resposta ACR20/50/70 foram observadas em pacientes com resposta inadequada ou intolerante aos anti-TNF recebendo doses altas de secuquinumabe. As taxas de resposta ACR20, na semana 104, nos pacientes sem uso prévio de anti-TNF foram 74,8 e 79,3 com secuquinumabe 300 e 150mg, respectivamente. As taxas de resposta ACR20, na semana 104 nos pacientes com resposta inadequada ou intolerante aos anti-TNF; foram 58,4 e 38,9, com secuquinumabe 300 e 150mg, respectivamente, conforme Figura 28.

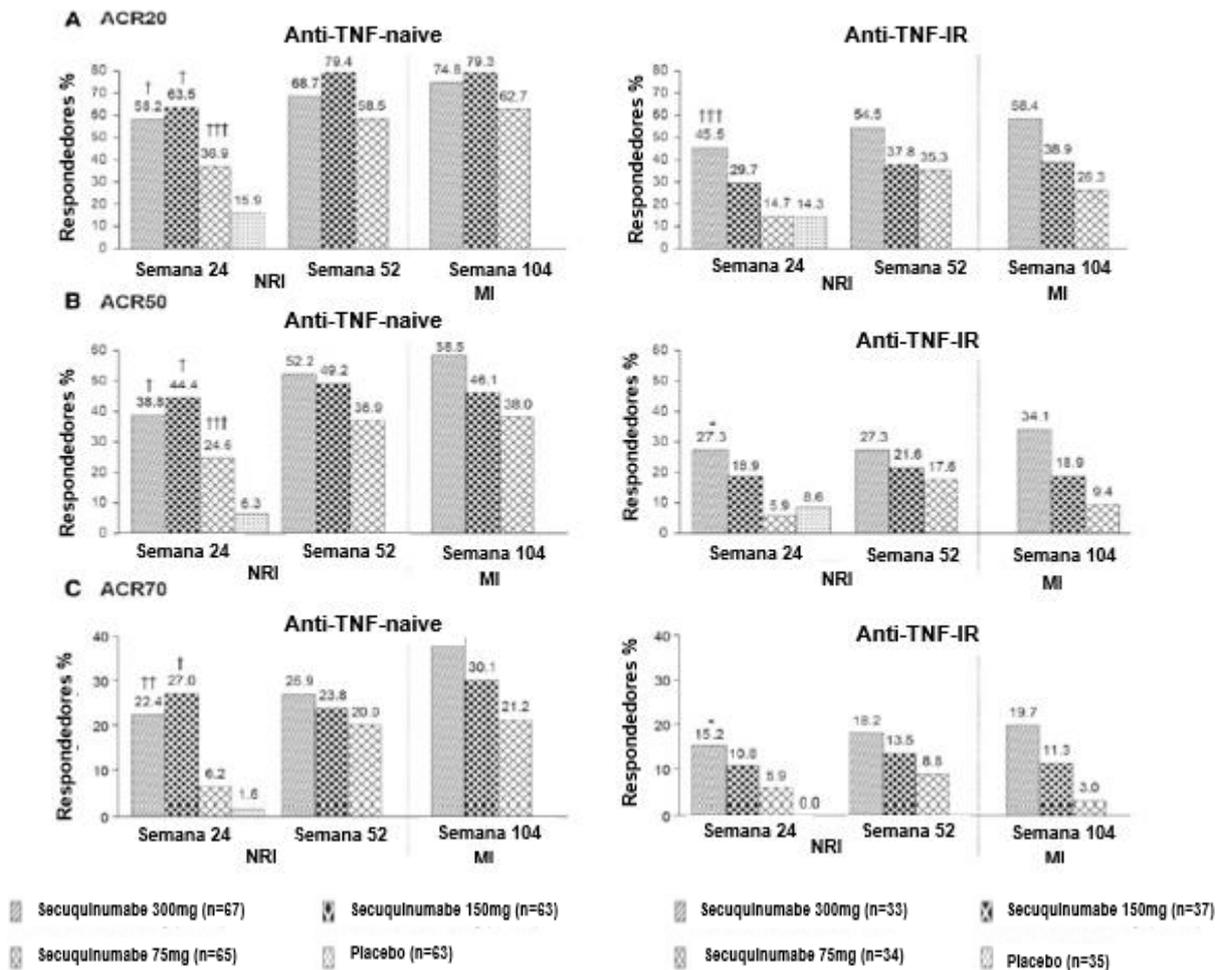


Figura 28. Taxas de resposta ACR20, ACR50 e ACR70 na semana 104, conforme status de uso de anti-TNF. (Adaptada de McInnes et al., 2017).

†P < 0,0001; ††P < 0,001; †††P < 0,01; * P < 0,05. P: valores de P na semana 24 derivados de um modelo de regressão logística com tratamento como o fator e peso basal como covariáveis. Os dados faltantes foram imputados como não resposta até a semana 52. Os dados até a semana 52 foram reportados previamente. Os dados da semana 104 são após a imputação múltipla aplicada às variáveis faltantes. ACR20: pelo menos 20% de melhora nos critérios de resposta do ACR; ACR50: pelo menos 50% de melhora nos critérios de resposta do ACR; ACR70: pelo menos 70% de melhora nos critérios de resposta do ACR. MI: múltiplas imputações; NRI: imputações não responderedor

Infecções foram os eventos adversos mais comumente relatados com o uso do secuquimumabe e a maioria dos eventos adversos comuns foram infecções do trato respiratório superior (13,6/100 pacientes-ano) e nasofaringite (12,6/100 pacientes-ano). Em relação aos eventos adversos sérios o estudo reportou a ocorrência de 7,0 e 5,6 para cada 100 pacientes-ano que receberam ao menos uma dose de secuquimumabe 300 e 150mg, respectivamente.

5.5 Discussão dos resultados de eficácia e segurança

5.5.1 Aspectos gerais das publicações avaliadas

Um total de 13 publicações referentes a estudos clínicos randomizados e 4 referentes as estudos de comparação indireta foram avaliadas. Destas, 8 publicações são adicionais àquelas apresentadas na solicitação inicial de incorporação de secuquinumabe no SUS para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica (protocolada em 11 de abril de 2017; SIPAR: 25000. 055002/2017-13) a saber: a publicação que se refere a extensão de 3 anos do FUTURE 1 [Mease et al, 2018b]; aquelas que se referem ao seguimento de 2 anos do FUTURE 2 [Coates et al, 2018a; Coates et al., 2018b; McInnes et al., 2017], a que trata dos resultados de 52 semanas do estudo FUTURE 3 (Nash et al, 2018b) e a que se refere ao FUTURE 5 (Mease et al, 2018a), além de dois estudos de comparação indireta (McInnes et al, 2018; Nash et al, 2018a). Importante ressaltar que para fins desta solicitação, apenas os resultados referentes as doses de 150mg e 300mg foram avaliados.

❖ Estudos Clínicos Randomizados: estudos FUTURE

O desfecho primário do FUTURE 1 e FUTURE 2 foi a resposta ACR20 na semana 24 [Mease et al., 2015; McInnes et al., 2015]. O FUTURE 1 também avaliou a progressão radiográfica (mTSS – *modified total Sharp score*) na semana 24. Entre outros desfechos secundários incluem-se: *Psoriasis Area severity Index (PASI)75* e *PASI90*; *Disease Activity Score (DAS)28-PCR*; escore do componente físico do instrumento *36-Item Short Form Health Survey (SF36- PCS)*; *Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)*; resposta ACR50, e presença de dactilite e entesite. Análises exploratórias pré-especificadas incluíram a resposta ACR70, outros PRO's (*Patient Reported Outcomes*) e análises de subgrupos de acordo com o uso prévio de anti-TNF [McInnes et al., 2015; Mease et al., 2015].

Assim no que se refere ao estudo FUTURE 1, Mease e colaboradores (2015) apresentaram os resultados referentes aos desfechos primários e secundários, considerando a população total de pacientes com artrite psoriásica ativa [Mease et al., 2015]. Strand e colaboradores (2016) mostraram os resultados do efeito de secuquinumabe nos desfechos relatados pelos pacientes (PRO's) [Strand et al., 2016]. O estudo de van der Heijde e colaboradores (2016) descreveu os efeitos de secuquinumabe sobre a progressão

radiográfica até a semana 52 [van der Heijde et al., 2016]. Kavanaugh e colaboradores (2016b) reportaram os desfechos de eficácia e segurança após dois anos de seguimento e Mease e colaboradores (2018b) avaliaram os sinais e sintomas, danos estruturais, função física e qualidade de vida dos pacientes com artrite psoriásica ativa, além da segurança, ao longo de 3 anos de acompanhamento.

No que se refere ao FUTURE 2, McInnes e colaboradores (2015) apresentaram os resultados referentes aos desfechos primários e secundários, nas semanas 24 e 52, considerando a população total de pacientes com artrite psoriásica ativa [McInnes et al., 2015; McInnes et al., 2017], enquanto Kavanaugh e colaboradores (2016a) descreveram os resultados dos desfechos de eficácia nos pacientes sem tratamento prévio com agentes anti-TNF (pacientes naive ou não expostos ao anti-TNF) e nos pacientes previamente expostos aos agentes anti-TNF [Kavanaugh et al., 2016a]. No seguimento de 2 anos do FUTURE 2, Coates e colaboradores (2018a) reportaram o desfecho de atividade mínima da doença, além de medidas de artrite periférica, entesite e pele; em outra publicação também de seguimento de 2 anos, Coates e colaboradores (2018b) relataram a capacidade de pacientes tratados com secuquinumabe em atingir a remissão ou baixa atividade da doença utilizando o escore *Psoriatic Arthritis Disease Activity* (PASDAS) nas semanas 16, 52 e 104 na população geral. McInnes e colaboradores (2017) também apresentaram resultados do seguimento de 2 anos do FUTURE 2 referentes aos desfechos de ACR, PASI, DAS28-PCR, SF-36 PCS, HAQ-DI, resolução de dactilite e entesite e outros resultados reportados pelos pacientes.

Vale lembrar que no FUTURE 2, pacientes foram randomizados (1:1:1:1) para um dos quatro braços de tratamento: secuquinumabe SC 300mg, 150mg, 75mg ou placebo uma vez por semana do *baseline* até a semana 4 e, então a cada 4 semanas até o final do estudo [McInnes et al., 2015]. No FUTURE 1, pacientes com artrite psoriásica ativa foram randomizados (1:1:1) para um dos três braços de tratamento: secuquinumabe IV 10mg/Kg (semanas 0, 2, 4) seguido por secuquinumabe SC 150mg ou 75mg a cada quatro semanas ou placebo [Mease et al., 2015]. Em ambos os estudos, pacientes com placebo passaram a receber secuquinumabe 150mg ou 75mg na semana 16 ou 24, dependendo da resposta clínica [McInnes et al., 2015; Mease et al., 2015]. Em ambos os estudos, FUTURE 2 e FUTURE 1, foram elegíveis pacientes que tiveram uma resposta inadequada aos anti-TNF (anti-TNF-IR) ou que não tinham sido previamente tratados com anti-TNF (anti-TNF naive). No

baseline, aproximadamente 2/3 dos pacientes eram anti-TNF naive e cerca da metade estava recebendo MTX concomitante [McInnes et al., 2015; Mease et al., 2015].

O FUTURE 3 é um estudo em andamento de duração de 3 anos no qual os pacientes foram randomizados para um dos três braços de tratamento: secuquinumabe 300mg, 150mg ou placebo e na semana 16, os pacientes no grupo do placebo foram re-randomizados para secuquinumabe 300 ou 150mg. Resultados de eficácia e segurança ao longo de 2 anos de seguimento foram apresentados por Nash e colaboradores (2018b).

No FUTURE 5, os pacientes foram randomicamente distribuídos entre secuquinumabe 300mg, 150mg ou placebo, com o objetivo avaliar o impacto de secuquinumabe sobre os sinais e sintomas clínicos e a progressão radiográfica nos pacientes com AP [Mease et al., 2018a].

❖ Estudos Clínicos Randomizados: FIXTURE e ERASURE

Além das publicações relacionadas aos estudos FUTURE, esta revisão também incluiu a publicação de Gottlieb e colaboradores (2015) que apresentaram dados das análises pré-especificadas dos estudos FIXTURE e ERASURE, dois ensaios clínicos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, que incluíram adultos com psoríase em placas moderada a grave e artrite psoriásica [Gottlieb et al., 2015].

❖ Estudos de Comparação Indireta

Quatro estudos de comparação indireta foram avaliados. No primeiro, Ungprasert e colaboradores (2016a) compararam dados de eficácia (medida pelo critério ACR20) de infliximabe, adalimumabe, etanercepte, golimumabe, certolizumabe pegol, ustequinumabe, apremilaste e secuquinumabe no tratamento de pacientes com artrite psoriásica com resposta inadequada aos MMCD-s ou aos medicamentos anti-inflamatórios, ou seja, pacientes sem exposição prévia aos agentes anti-TNF. Nesta comparação indireta foram incluídos 12 estudos clínicos randomizados e controlados, incluindo o FUTURE 2 [Ungprasert et al., 2016a]. No segundo estudo, Ungprasert e colaboradores (2016b) compararam o alcance do critério ACR20 de abatacepte, secuquinumabe, ustequinumabe e apremilaste no tratamento de pacientes com artrite psoriásica que haviam apresentado resposta inadequada ou intolerância ao tratamento com agentes anti-TNF, ou seja, pacientes

previamente expostos aos anti-TNF. Nesta meta-análise, cinco ECR's foram incluídos, entre eles, o FUTURE 2 e o FUTURE 1 [Ungrasert et al., 2016b]. No terceiro estudo, McInnes e colaboradores (2018) compararam os dados de eficácia por meio dos resultados de ACR, PASI, e PsARC, nas semanas 12 e 16, de infliximabe, adalimumabe, etanercepte, golimumabe, certolizumabe pegol, ustequinumabe, apremilaste e secuquinumabe no tratamento de pacientes com artrite psoriásica. Nesta revisão, vinte ECR's foram incluídos, entre eles, o FUTURE 2 e o FUTURE 1 [McInnes et al., 2017]. No quarto estudo, Nash e colaboradores (2018a) realizaram uma revisão sistemática de comparação indireta com pareamento das populações dos estudos selecionados (*Matching-Adjusted Indirect Comparison*) com o objetivo de comparar o secuquinumabe e adalimumabe em relação aos desfechos primários e secundários comuns entre os estudos FUTURE 2 (secuquinumabe) e ADEPT (adalimumabe): ACR20/50,70; HAD-DI; dor (VAS); escore FACIT-F e PGA, nas semanas 12, 24 e 48.

5.5.2 Eficácia de secuquinumabe de acordo com o desfecho avaliado

❖ Resposta ACR 20

Considerando o desfecho ACR20, o secuquinumabe SC se mostrou superior ao placebo em todas as análises apresentadas no estudo FUTURE 2 [McInnes et al., 2015; Kavanaugh et al., 2016a; McInnes et al., 2017]. Para pacientes com artrite psoriásica, independente do tratamento prévio com anti-TNF ou da presença de psoríase moderada a grave concomitante, o secuquinumabe SC 150mg aumentou a chance de atingir uma resposta ACR20 em 6,52 vezes e o secuquinumabe SC 300mg, em 6,81 vezes [McInnes et al., 2015]. Estratificando a amostra em exposição prévia ou não aos anti-TNF, uma maior probabilidade de atingir o desfecho foi observada para a intervenção quando comparada ao placebo em pacientes anti-TNF-naive [Kavanaugh et al., 2016a; McInnes et al., 2017]. No estudo FUTURE 1, com seguimento de 3 anos, conduzido por Mease e colaboradores (2018b), as taxas de resposta para ACR20 foram sustentadas independentemente da exposição prévia dos pacientes aos agentes anti-TNF, com ACR20 em torno de 81% nos pacientes sem uso prévio de anti-TNF (anti-TNF naive), e 61,5% nos pacientes com exposição prévia aos agentes anti-TNF, para o grupo de pacientes tratados com secuquinumabe 150

mg. No FUTURE 3, Nash e colaboradores (2018b) demonstraram a eficácia do secuquinumabe, em ambas as doses, na taxa de resposta ACR20, na semana 24, com resultados significativamente melhores do secuquinumabe na população em geral e resposta sustentada na semana 52, na população em geral e na população estratificada para uso de anti-TNF. No estudo de Mease e colaboradores (2018a), FUTURE 5, as taxas de resposta ACR20, na semana 16 foram significativamente superiores em relação ao placebo.

A probabilidade de atingir resposta ACR20 em pacientes com artrite psoriásica e não expostos a tratamento prévio com anti-TNF foi avaliada através da comparação indireta da utilização de secuquinumabe com outros medicamentos [Ungprasert et al., 2016a].

Resultados indicaram que pacientes que tratados com os agentes anti-TNF mais antigos (adalimumabe, etanercepte, golimumabe ou infliximabe) tiveram estatisticamente mais chances de alcançar a resposta ACR20 comparados com ustequinumabe e certolizumabe pegol. Contudo, a probabilidade de alcançar a resposta ACR20 com aqueles agentes não diferiu de secuquinumabe 150mg (RR=1,10; IC95%:0,58-2,09; p=0,33) e secuquinumabe 300mg (RR=1,21; IC95%: 0,63-2,29; p=0,57). Adicionalmente, na outra análise de comparação indireta utilizando dados combinados dos estudos FUTURE 1 e FUTURE 2 em pacientes que falharam previamente ou não toleraram o uso de anti-TNF, não foram observadas diferenças com significância estatística quando o secuquinumabe foi comparado ao apremilaste, abatacepte e ustequinumabe acerca do desfecho ACR20 [Ungprasert et al., 2016b]. Na meta-análise de McInnes e colaboradores (2018), houve evidência de superioridade estatística nas taxas de resposta de ACR20, em 16 semanas, *versus* placebo de todos os tratamentos e o secuquinumabe demonstrou superioridade *versus* apremilaste e ustequinumabe; quando comparado ao infliximabe, golimumabe e adalimumabe, o secuquinumabe mostrou resposta ACR20 similar ou levemente inferior, porém sem significância estatística. Na avaliação da subpopulação de pacientes sem uso prévio de biológicos, secuquinumabe 150mg demonstrou superioridade ao apremilaste e ao ustequinumabe no desfecho ACR20 e para o subgrupo de pacientes com uso prévio de biológicos, todos os tratamentos, exceto ustequinumabe, demonstraram superioridade ao placebo. Os resultados do estudo MAIC de Nash e colaboradores (2018a) demonstraram que na semana 16, as respostas ACR20/50 foram significativamente superiores para

secuquinumabe 150mg e que nas semanas 24 e 48, as respostas ACR20 foram significativamente superiores para secuquinumabe 150mg e 300mg [Nash et al., 2018a].

❖ Respostas ACR 50 e ACR 70

Com relação ao desfecho ACR50, o secuquinumabe SC se mostrou superior ao placebo nas análises apresentadas do FUTURE 2 [McInnes et al., 2015; Kavanaugh et al., 2016a; McInnes et al., 2017]. McInnes e colaboradores (2015) analisaram este desfecho em pacientes com artrite psoriásica, não estratificando pela exposição prévia ou não aos anti-TNF ou, ainda, pela presença de psoríase moderada a grave, e o secuquinumabe SC 150mg demonstrou 7,54 vezes mais chance de alcançar o desfecho, enquanto que o secuquinumabe SC 300mg aumentou esta chance em 7,15 vezes [McInnes et al., 2015]. Conforme a indicação da bula, o secuquinumabe 150mg aumentou a probabilidade de alcançar o desfecho em pacientes não expostos aos anti-TNF e o secuquinumabe 300mg em pacientes expostos aos anti-TNF [Kavanaugh et al., 2016a]. As taxas de resposta para a ACR50 mantiveram-se sustentadas nos estudos de extensão do FUTURE 1 [Mease et al., 2018b] e FUTURE 2 [McInnes et al., 2017]. No FUTURE 3 [Nash et al., 2018b] e FUTURE 5 [Mease et al., 2018a] o secuquinumabe também apresentou resultados superiores para esse desfecho. Na meta-análise de McInnes e colaboradores (2018), os resultados do desfecho ACR50 foram similares aos observados com ACR20, descritos neste capítulo. Os resultados do estudo MAIC de Nash e colaboradores (2018a) demonstraram que na semana 16, a resposta ACR50 foi significativamente superior para secuquinumabe 150mg e 300mg; na semana 24 a resposta ACR50 foi significativamente superior para secuquinumabe 150mg e na semana 48 a resposta ACR50 foi significativamente superior para secuquinumabe 300mg.

Já a probabilidade de alcançar ACR70 no FUTURE 2, foi apresentada de maneira estratificada para o uso prévio ou não de anti-TNF [Kavanaugh et al., 2016a], e o secuquinumabe SC demonstrou superioridade ao placebo tanto para a dose de 150mg quanto para a dose de 300mg, de acordo com as suas indicações [Kavanaugh et al., 2016a]. No estudo de extensão de 2 anos do FUTURE 2 [McInnes et al., 2017], o secuquinumabe apresentou superioridade ao placebo, em ambas as doses, para esse desfecho. A taxa de resposta para o ACR70 também se manteve sustentada nos estudos de extensão do FUTURE 1 [Mease et al., 2018b]. No FUTURE 5 [Mease et al., 2018a] o secuquinumabe também

apresentou resultados superiores para esse desfecho. Na meta-análise de McInnes e colaboradores (2018), os resultados do desfecho ACR70 também foram similares aos observados com ACR20, descritos neste capítulo. Os resultados do estudo MAIC de Nash e colaboradores (2018a) demonstraram que, na semana 16, não houve diferenças estatisticamente significativas entre as respostas ACR70 de secuquinumabe e adalimumabe; na semana 24, a resposta ACR70 foi significativamente superior para secuquinumabe 150mg, e, na semana 48, a resposta ACR70 foi significativamente superior para secuquinumabe 150mg e 300mg [Nash et al., 2018a].

❖ Inibição da progressão estrutural radiográfica

Secuquinumabe inibiu a progressão radiográfica diminuindo escores de erosão e estreitamento do espaço articular durante as 52 semanas de seguimento, em ambos os grupos, expostos e não expostos previamente aos anti-TNF [van der Heijde et al., 2016]. No seguimento de 3 anos do estudo FUTURE 1, os resultados radiográficos demonstraram que 78,1% dos pacientes tratados com secuquinumabe 150 mg não apresentaram progressão radiográfica até a semana 156 (Mease et al., 2018b). Além disso, a análise de subgrupo demonstrou que 78% dos pacientes sem uso prévio de anti-TNF e 78,6% dos pacientes com exposição prévia aos anti-TNF não apresentaram progressão radiográfica no grupo do secuquinumabe 150mg [Mease et al., 2018b]. O FUTURE 5 demonstrou inibição significativa da progressão estrutural radiográfica na semana 24 em todos os grupos de secuquinumabe. [Mease et al., 2018a].

❖ Respostas PASI 75 e PASI 90

Como a psoríase pode ter diferentes graus de acometimento na artrite psoriásica, a extensão do acometimento da pele foi também avaliada e para tal, o escore PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) foi utilizado [Gottlieb et al., 2015; McInnes et al., 2015; Kavanaugh et al., 2016a; McInnes et al., 2017; McInnes et al., 2018; Mease et al., 2018a; Mease et al., 2018b; Nash et al., 2018b]. Para avaliação da eficácia do secuquinumabe SC foi definida melhora de pelo menos 75% (PASI75) e 90% (PASI90) no escore PASI em cada seguimento [Gottlieb et al., 2015; McInnes et al., 2015; Kavanaugh et al., 2016a; McInnes et al., 2017; McInnes et al., 2018; Mease et al., 2018a; Nash et al., 2018b]. McInnes e colaboradores

(2018) também avaliaram o desfecho PASI50 e Mease e colaboradores (2018b) apenas avaliaram o desfecho PASI75.

A probabilidade de alcançar o PASI75 foi maior entre os indivíduos que utilizaram o secuquinumabe SC do que entre aqueles que utilizaram o placebo, em todas as situações analisadas [Gottlieb et al., 2015; McInnes et al., 2015; Kavanaugh et al., 2016a; McInnes et al., 2017; Mease et al., 2018a; Nash et al., 2018b]. Considerando pacientes com artrite psoriásica em geral, os pacientes que utilizaram secuquinumabe SC 150mg apresentaram 5,70 vezes mais chance de alcançar este desfecho na semana 24 de seguimento comparando-se ao placebo e aqueles que utilizaram secuquinumabe SC 300mg, 9,48 vezes mais chance de alcançar na semana 24 de seguimento comparando-se, também, ao placebo [McInnes et al., 2015]. Já em pacientes cuja psoríase era placas moderada a grave, a probabilidade de alcançar o desfecho se mostrou superior para o secuquinumabe SC 300mg tanto quando comparada ao placebo como quando comparada ao etanercepte. As taxas de respostas PASI 75 observadas, no estudo FIXTURE foram 72,0% para o secuquinumabe SC 300mg, 38,6% para o etanercepte e 2,1% para o placebo; no estudo ERASURE, as taxas de resposta foram de 68,4% para o secuquinumabe SC 300mg e 4,4% para o placebo [Gottlieb et al., 2015]. O FUTURE 1, seguimento de 3 anos, avaliou o desfecho PASI75 e demonstrou resultados significativos e consistentes para o secuquinumabe 150mg nas semanas 52, 104 e 156 [Mease et al., 2018b].

Analisando o desfecho PASI90 em pacientes com artrite psoriásica em geral, ambas as doses do secuquinumabe SC, 150mg e 300mg, apresentaram maior chance de alcançar o desfecho após 24 semanas, 6,36 e 10,74, respectivamente [McInnes et al., 2015]. Ao estratificar a amostra por exposição prévia ao anti-TNF, não foi observada diferença com significância estatística para este desfecho entre aqueles previamente expostos utilizando a dose de 300mg [Kavanaugh et al., 2016a]. Em pacientes com psoríase moderada a grave, no estudo FIXTURE a probabilidade de alcançar o PASI90 na semana 12 foi de 44,0% para o secuquinumabe SC 300mg, 18,2% para etanercepte e 2,1% para o placebo, e no estudo ERASURE, 52,6% para secuquinumabe SC 300mg e 0% para placebo [Gottlieb et al., 2015].

No FUTURE 5 [Mease et al., 2018a] e FUTURE 2 (seguimento de 2 anos) [McInnes et al., 2017], o secuquinumabe apresentou resultados significativos para PASI75 e PASI90, com melhora de resposta numericamente superior para secuquinumabe 300mg *versus* 150mg.

Nash e colaboradores (2018b) também avaliaram o desfecho PASI75 e PASI90 e demonstraram melhora significativa do secuquinumabe *versus* placebo na semana 24 e 52. [Nash et al., 2018].

Na meta-análise de McInnes e colaboradores (2018) todos os tratamentos demonstraram superioridade *versus* placebo nos desfechos PASI50, PASI75 e PASI90. Além disso, secuquinumabe 150mg e 300mg demonstraram superioridade estatística ao apremilaste, certolizumabe, adalimumabe e etanercepte. Secuquinumabe 300mg também demonstrou superioridade *versus* golimumabe e, infliximabe foi levemente superior ao secuquinumabe, mas sem superioridade estatística. Nesta meta-análise também foi avaliado o desfecho PsARC (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*) demonstrando superioridade de todos os tratamentos *versus* placebo, com superioridade do secuquinumabe em relação ao apremilaste. [McInnes et al., 2018].

❖ **Atividade da doença: DAS-28 PCR**

Em pacientes com artrite psoriásica em geral, independente da exposição prévia aos anti-TNF ou da presença de psoríase em placas moderada a grave, após 24 semanas de utilização do secuquinumabe SC foi identificada uma diminuição de 0,62 pontos e 0,65 pontos a mais em relação à visita basal no DAS-28 PCR para as doses de 150mg e 300mg, respectivamente, quando comparadas ao placebo [McInnes et al., 2015]. Da mesma maneira, quando estratificado pela exposição prévia aos anti-TNF, as doses de 150mg e 300mg, de acordo com a sua indicação, mostraram-se superiores ao placebo no controle da atividade da doença avaliada pelo DAS-28 PCR [Kavanaugh et al., 2016a]. O desfecho DAS-28 PCR também foi avaliado no FUTURE 1 seguimento de 3 anos e este estudo demonstrou melhora sustentada do secuquinumabe 150mg nas semanas 52, 104 e 156 [Mease et al., 2018b]. No FUTURE 3, FUTURE 5 e FUTURE 2 (2 anos de seguimento) também foram observadas melhoras no desfecho DAS-28 PCR para o secuquinumabe 150 e 300mg [Nash et al., 2018b; Mease et al., 2018a; McInnes et al., 2017, respectivamente].

❖ **Qualidade de vida e outros desfechos relatados pelos pacientes (PRO's)**

Outro aspecto avaliado pelos estudos incluídos nesta revisão foi a qualidade de vida através do componente físico do SF-36 e outros desfechos relatados pelos pacientes (PRO's).

Neste desfecho, avaliado em pacientes com artrite psoriásica independente da exposição prévia aos anti-TNF ou da presença de psoríase em placas moderada a grave, após 24 semanas de utilização do secuquinumabe SC foi observado um aumento de 4,44 pontos e 5,30 pontos a mais em relação à visita basal para as doses de 150mg e 300mg, respectivamente, comparadas ao placebo [McInnes et al., 2015]. Quando este desfecho foi avaliado na amostra estratificada pela exposição prévia aos anti-TNF, somente entre os pacientes não expostos que utilizaram a indicação proposta na bula (150mg) foi observada diferença com significância estatística [Kavanaugh et al., 2016a]. No FUTURE 2, seguimento de 2 anos, conduzido por Coates e colaboradores, os pacientes com mínima atividade da doença e respondedores apresentaram melhores resultados para os desfechos SF-36 PCS e SP-36 MCS, quando comparados ao grupo dos pacientes com mínima atividade da doença e não respondedores, nas semanas 16, 52 e 104 [Coates et al., 2018a]. No FUTURE 2, seguimento de 2 anos, o secuquinumabe demonstrou eficácia clinicamente relevante na melhora do desfecho SF-36 PCS [McInnes et al., 2017]. Melhorias da qualidade de vida física (SF-36 PCS) e mental (SF-36 MCS) também foram observadas no estudo FUTURE 1, de seguimento de 3 anos, conforme apresentado por Mease e colaboradores (2018b).

A capacidade funcional avaliada através do HAQ-DI foi demonstrada por oito dos artigos incluídos nesta revisão e em todas as comparações, o secuquinumabe SC se mostrou superior ao placebo [Gottlieb et al., 2015; McInnes et al., 2015; Kavanaugh et al., 2016a; Mease et al., 2018a; Nash et al., 2018b; Coates et al., 2018b; Mease et al., 2018b; McInnes et al., 2017]. Analisando este desfecho em pacientes com artrite psoriásica independente da exposição prévia aos anti-TNF ou psoríase em placas moderada a grave concomitante, ambas as doses do secuquinumabe SC, 150mg e 300mg, apresentaram maior diminuição no escore após 24 semanas, menos 0,17 e 0,56 pontos em relação à visita basal, respectivamente [McInnes et al., 2015]. Quando a amostra foi estratificada por exposição prévia aos anti-TNF, diferenças estatisticamente significativas foram observadas para a diminuição média do escore comparando-se a dose de 150mg para não expostos e 300mg para expostos com a utilização do placebo [Kavanaugh et al., 2016a].

Além disso, Strand e colaboradores (2016) utilizaram a coorte de pacientes do estudo FUTURE 1 com o objetivo de avaliar o efeito do secuquinumabe em desfechos relatados pelo paciente. Da mesma maneira, o tratamento com secuquinumabe demonstrou superioridade

em desfechos como atividade global da doença, dor, medidas genéricas e específicas de qualidade de vida e fadiga [Strand et al., 2016].

Em pacientes com psoríase moderada a grave concomitante, duas abordagens distintas deste desfecho foram descritas: entre o total de pacientes incluídos e considerando apenas aqueles que apresentavam maior incapacidade. No estudo FIXTURE as médias de mudanças do estado basal na semana 12 foram melhores para o secuquinumabe SC 300mg quando comparadas ao placebo, tanto para o conjunto de sujeitos, quanto para aqueles com maior incapacidade. Da mesma forma, no estudo ERASURE as médias de mudanças do estado basal na semana 12 no HAQ-DI foram melhores para o secuquinumabe SC 300mg quando comparadas ao placebo, em ambos os grupos descritos [Gottlieb et al., 2015].

O estudo MAIC conduzido por Nash e colaboradores (2018a) apresentou resultados quanto ao desfecho HAQ-DI, avaliação global do paciente (PGA) e escore FACIT-F e concluiu que na semana 24, o tratamento com secuquinumabe 150mg resultou em melhora significativamente superior nos desfechos de HAQ-DI, PGA e escores de dor *versus* adalimumabe. O adalimumabe foi significativamente superior no escore FACIT-F *versus* secuquinumabe 300mg (7,1 vs. 4,5, $p=0,021$), mas não apresentou diferença *versus* secuquinumabe 150mg. Na semana 48, secuquinumabe 150mg mostrou melhora significativamente superior no escore HAQ-DI, enquanto que o secuquinumabe 300mg mostrou melhora significativamente superior no escore PGA *versus* adalimumabe [Nash et al., 2018a].

❖ Dactilite e Entesite

A dactilite foi analisada como desfecho secundário nos estudos de McInnes e colaboradores (2015) e Kavanaugh e colaboradores (2016a), respectivamente em pacientes com artrite psoriásica em geral e estratificados entre exposição prévia ou não aos anti-TNF. Para tal, a presença ou ausência foi avaliada em cada um dos dedos, gerando um escore que variou de 0 a 20 [McInnes et al., 2015; Kavanaugh et al., 2016a].

Em pacientes com artrite psoriásica, não definindo exposição prévia aos anti-TNF ou presença de psoríase em placas moderada a grave, a medida de associação foi demonstrada apenas para a comparação do secuquinumabe SC com as doses combinadas e foi observada uma chance de da resolução da dactilite em 24 semanas 4,35 vezes maior entre esses

pacientes quando comparados ao placebo [McInnes et al., 2015]. Quando esta análise foi estratificada pela exposição prévia aos anti-TNF, ambas as doses, 150mg para pacientes não expostos e 300mg para pacientes expostos, apresentaram maior probabilidade de alcance da resolução da dactilite após 24 semanas quando comparadas ao placebo [Kavanaugh et al., 2016a].

A dactilite também foi avaliada como desfecho secundário nos estudos FUTURE 1 (seguimento de 3 anos) e FUTURE 2 (seguimento de 2 anos), FUTURE 3 e FUTURE 5 [Mease et al., 2018b; McInnes et al., 2017; Nash et al., 2018b; Mease et al., 2018a, respectivamente]. O secuquinumabe demonstrou eficácia clinicamente significativa e relevante no desfecho dactilite com resposta sustentada [Mease et al., 2018b; McInnes et al., 2017; Nash et al., 2018b]. No FUTURE 5 o desfecho dactilite não foi significativo no grupo de pacientes do secuquinumabe 150 mg sem dose de indução [Mease et al., 2018a].

A presença de entesite foi também avaliada como desfecho secundário nos estudos de McInnes e colaboradores (2015) e Kavanaugh e colaboradores (2016a), em pacientes com artrite psoriásica em geral e estratificados entre exposição prévia ou não aos anti-TNF, respectivamente. A entesite foi definida utilizando-se um índice de 6 pontos considerando o epicôndilo lateral dos úmeros direito e esquerdo, porção proximal dos tendões calcâneos direito e esquerdo e cômulo medial do fêmur direito e esquerdo. A presença foi definida através da dor na avaliação em cada ponto, gerando um escore de 0 a 6 pontos [McInnes et al., 2015; Kavanaugh et al., 2016a].

Assim como descrito para dactilite, em pacientes com artrite psoriásica não estratificados por exposição prévia aos anti-TNF ou presença de psoríase em placas moderada a grave, a medida de associação foi demonstrada apenas para a comparação do secuquinumabe SC com as doses combinadas e uma chance de observação da resolução da entesite em 24 semanas 2,56 vezes maior entre esses pacientes quando comparados ao placebo, foi observada [McInnes et al., 2015]. Já para a análise estratificada por exposição prévia aos anti-TNF, somente para pacientes expostos previamente utilizando a dose indicada em bula (300mg), uma maior probabilidade de alcance deste desfecho foi observada comparando-se ao placebo [Kavanaugh et al., 2016a].

A entesite também foi avaliada como desfecho secundário nos estudos FUTURE 1 (seguimento de 3 anos) e FUTURE 2 (seguimento de 2 anos), FUTURE 3 e FUTURE 5 [Mease

et al., 2018b; McInnes et al., 2017; Nash et al., 2018b; Mease et al., 2018a, respectivamente]. O secuquinumabe demonstrou eficácia clinicamente significativa e relevante no desfecho entesite com resposta sustentada [Mease et al., 2018b; McInnes et al., 2017; Nash et al., 2018b]. No FUTURE 5 o desfecho entesite não foi significativo no grupo de pacientes do secuquinumabe 150 mg sem dose de indução [Mease et al., 2018a].

No estudo FUTURE 2, Coates e colaboradores (2018b) identificaram que os componentes individuais que apresentaram melhores resultados, em pacientes com remissão do escore PASDAS e baixa atividade da doença foram dactilite, entesite, SF-36 PCS, escala visual analógica e contagem das articulações inchadas nas semanas 16, 52 e 104 [Coates et al., 2018b].

❖ **Escore PASDAS**

Em outro estudo FUTURE 2, Coates e colaboradores (2018b) exploraram o desfecho relacionado à capacidade de pacientes tratados com secuquinumabe em atingir a remissão ou baixa atividade da doença utilizando o escore PASDAS nas semanas 16, 52 e 104. Os resultados demonstraram que na população geral, uma alta proporção de pacientes tratados com secuquinumabe alcançaram remissão ou baixa atividade da doença no escore PASDAS *versus* placebo no período da análise. No grupo de pacientes sem uso prévio de anti-TNF, uma alta proporção de pacientes atingiu remissão e baixa atividade da doença na semana 16 com secuquinumabe 300 mg e 150 mg (46,2% e 42,9%, respectivamente) *versus* placebo (17,5%), com respostas correspondentes em pacientes com uso prévio de anti-TNF, sendo 22,6% e 19,4% para secuquinumabe 300 mg e 150 mg respectivamente *versus* 13,3% no grupo do placebo, com taxas de respostas sustentadas nas semanas 52 e 104 em ambos os subgrupos. Pacientes atingindo a remissão / baixa atividade da doença relataram melhores resultados do que no grupo dos pacientes com alta atividade da doença ao longo de 2 anos [Coates et al., 2018b].

❖ **Proteína C reativa ultrasensível - PCRus**

A Proteína C reativa ultrasensível (PCRus) foi utilizada no estudo de Gottlieb e colaboradores (2015) como um marcador de inflamação e potencial indicador de atividade/severidade da artrite psoriásica em pacientes com a doença associada a psoríase

em placas moderada a grave. Em ambas as análises demonstradas nesta publicação, FIXTURE e ERASURE, uma diminuição nos níveis séricos da PCRus foi observada entre os pacientes que utilizaram tanto o secuquinumabe SC 300mg quanto o etanercepte, enquanto que os pacientes que utilizaram placebo apresentaram manutenção ou aumento do parâmetro entre a visita basal e a 12ª semana de seguimento. No entanto, não foram realizados testes estatísticos para avaliar a diferença entre os grupos [Gottlieb et al., 2015].

❖ **Atividade mínima da doença - MDA**

No estudo FUTURE 2, Coates e colaboradores (2018a) exploraram o desfecho atividade mínima da doença e concluíram que na população geral, uma proporção maior de pacientes atingiu o desfecho na semana 16 e 24 com secuquinumabe 300 e 150mg *versus* placebo. Além disso, as taxas de resposta MDA nas semanas 16 e 24 com secuquinumabe foram mantidas e continuaram a melhorar até a semana 104. O estudo também avaliou o desfecho na coorte de pacientes sem uso prévio de anti-TNF e intolerantes a anti-TNF, e uma proporção maior de pacientes atingiu MDA na semana 16 com secuquinumabe 300mg e 150mg *versus* placebo, com respostas também sustentadas até a semana 104 [Coates et al., 2018a].

5.5.3 Segurança de secuquinumabe

A segurança global foi um desfecho secundário abordado em sete dos artigos incluídos nesta revisão [Gottlieb et al., 2015; McInnes et al., 2015; Mease et al., 2015; Kavanaugh et al., 2016b; McInnes et al., 2017; Mease et al., 2018a; Mease et al., 2018b].

Secuquinumabe foi bem tolerado pelos pacientes com artrite psoriásica ativa nos estudos FUTURE 2 e 1. Nestes estudos, mais de 1200 pacientes foram avaliados com relação a este desfecho, com uma média de exposição ao secuquinumabe de 411,7 dias no FUTURE 2 [McInnes et al., 2015] e 438,5 dias no FUTURE 1 [Mease et al., 2015]. Nestes pacientes, a taxa de incidência de qualquer evento adverso nos pacientes tratados com secuquinumabe no FUTURE2 e FUTURE 1 foi 307 e 471 e por 100 pacientes-ano respectivamente. Em ambos os estudos, os eventos adversos mais comuns foram nasofaringite, infecção do trato respiratório superior e dor de cabeça [Mease et al., 2015; McInnes et al., 2015].

Eventos adversos graves também foram incomuns entre os pacientes tratados com secuquinumabe. A descontinuação devido a eventos adversos ocorreu em 8 (2,1%) dos pacientes tratados no FUTURE 2 e em 23 (3,9%) dos pacientes tratados no FUTURE 1, comparado com 4 (4,1%) pacientes nos grupos placebo e 5 (2,5%) e do FUTURE 2 e do FUTURE 1, respectivamente [Mease et al., 2015; McInnes et al., 2015].

Eventos adversos de especial interesse foram similares entre os grupos em ambos os estudos. No FUTURE 2, 2 pacientes (0,7%) tiveram infecção por candida com nenhum paciente no grupo placebo na semana 16 [McInnes et al., 2015]. Três pacientes (0,7%) tiveram infecção por candida no estudo FUTURE 1 comparado com nenhum paciente no grupo placebo nas primeiras 16 semanas [Mease et al., 2015]. Houve uma morte devido a ocorrência de trombose venosa intracraniana o FUTURE 1 [Mease et al., 2015].

Eventos adversos da doença inflamatória do intestino/ doença de Chron foram raros com secuquinumabe. Um paciente no grupo placebo e um paciente no grupo secuquinumabe apresentaram um novo episódio relacionado a Doença de Chron durante todo o período de tratamento do estudo FUTURE 1 [Mease et al., 2015]. Ocorreram 12 casos de neutropenia nos pacientes tratados com secuquinumabe em todo o período do estudo FUTURE 1 [Mease et al., 2015] e cinco casos no FUTURE 2 [McInnes et al., 2015]; a maioria dos eventos foi de natureza transitória, neutropenia Grau 1 ou Grau 2 e não houve neutropenia Grau 4 [Mease et al., 2015; McInnes et al., 2015]. Nenhum paciente descontinuou o tratamento devido a ocorrência de neutropenia tanto no FUTURE 2 quanto no FUTURE 1 [Mease et al., 2015; McInnes et al., 2015].

A ocorrência de eventos adversos cardíacos e malignidades também foi baixa entre os pacientes tratados com secuquinumabe [Mease et al., 2015; McInnes et al., 2015]. Nenhuma tentativa de suicídio ou caso de suicídio foi reportado no grupo tratado com secuquinumabe durante os estudos [Mease et al., 2015; McInnes et al., 2015].

O perfil de segurança do secuquinumabe observado no estudo FUTURE 1 com seguimento de 3 anos, foi consistente com os resultados dos estudos publicados anteriormente. Os eventos adversos mais comumente reportados foram infecções e distúrbios do trato respiratório, distúrbios musculoesqueléticos e distúrbios do tecido conjuntivo. Os eventos adversos sérios foram consistentes com os resultados das

publicações anteriores em pacientes recebendo secuquinumabe e placebo [Mease et al, 2018b].

O estudo FUTURE 2 com seguimento de 2 anos avaliou o perfil de segurança do secuquinumabe e concluiu que os resultados foram consistentes com os estudos publicados anteriormente. A incidência global de eventos adversos sérios e a taxa de descontinuação devido a eventos adversos com secuquinumabe foram baixas e não ocorreram mortes durante o estudo. A imunogenicidade com secuquinumabe também foi baixa e não foi associada com a perda de eficácia ou eventos adversos relacionados à imunogenicidade [McInnes et al, 2017].

O perfil de segurança do secuquinumabe observado no estudo FUTURE 5 foi consistente com os resultados dos estudos publicados anteriormente. Os eventos adversos mais comumente reportados foram infecções do trato respiratório superior e nenhuma morte ou eventos adversos cardiovasculares maiores foram reportados [Mease et al, 2018a].

Secuquinumabe apresenta um baixo potencial para imunogenicidade, como evidenciada pela baixa incidência de anticorpo anti-fármaco em circulação (ADAs; isto é, testes que foram positivos durante o estudo, mas negativos no *baseline*). No FUTURE 2, ADAs foram detectados em um paciente que mudou para secuquinumabe 150mg na semana 24, mas nenhum evento adverso de natureza imunológica ou perda de eficácia foram observados neste paciente [McInnes et al., 2015].

A segurança de secuquinumabe a longo prazo foi relatada por Kavanaugh e colaboradores, no seguimento de 104 semanas do estudo FUTURE 1 [Kavanaugh et al., 2016b]. O tipo, a incidência e a gravidade dos eventos adversos durante o período de 104 semanas (com uma exposição média a secuquinumabe de 627 dias ou 1007,9 pacientes-ano) foram consistentes com os dados reportados na semana 52 [Kavanaugh et al., 2016b].

Para pacientes com artrite psoriásica e psoríase em placas moderada a grave concomitante, no estudo FIXTURE não foram observados eventos adversos sérios tanto para o grupo secuquinumabe SC 300mg quanto para o grupo placebo; no estudo ERASURE, as frequências observadas foram de 1,8% com secuquinumabe SC 300mg e 2,9% com placebo [Gottlieb et al., 2015]. Também não foram observadas mortes ao longo de todo o período de acompanhamento [Gottlieb et al., 2015].

5.5.4 Considerações finais

Não foram encontrados estudos de comparação direta de secuquinumabe *versus* medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento da artrite psoriásica. Os estudos clínicos FUTURE (FUTURE 1, FUTURE 2, FUTURE 3 e FUTURE 5) e FIXTURE e ERASURE, randomizados e controlados por placebo, são de boa qualidade metodológica e mostraram que secuquinumabe é superior ao placebo para todos os desfechos de eficácia avaliados, apresentando resposta sustentada a longo prazo (até 3 anos). Não houve diferenças entre o secuquinumabe e o placebo no que se refere a segurança.

Os estudos de comparação indireta mostraram que secuquinumabe apresenta eficácia semelhante aos anti-TNF para as taxas de resposta ACR. Em estudo de comparação indireta com pareamento e ajuste de população entre secuquinumabe e adalimumabe, Nash e colaboradores (2018a) reportaram que pacientes recebendo secuquinumabe apresentaram maior probabilidade de atingir uma resposta ACR superior a aqueles tratados com adalimumabe. No entanto, este estudo é derivado de um subgrupo de pacientes do estudo FUTURE 2, e deve ser considerado como estudo interino até que estudos clínicos randomizado de comparação direta possam validar esses resultados.

6 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

O Quadro 15 resume as recomendações para secuquinumabe no tratamento de pacientes com artrite psoriásica (AP) das principais agências de ATS no mundo.

Quadro 15. Recomendações de órgãos de ATS com relação à incorporação de secuquinumabe no tratamento da AP.

ATS; País	RECOMENDAÇÃO / OBSERVAÇÃO
NICE; UK https://www.nice.org.uk/guidance/T/A445/chapter/1-Recommendations [NICE, 2017]	<ul style="list-style-type: none"> – O NICE recomendou o reembolso de secuquinumabe para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa (AP) isoladamente ou metotrexato concomitante, quando os seguintes critérios forem atendidos: – O paciente apresentar artrite periférica com três ou mais articulações doloridas e três ou mais articulações inchadas, e não responder a pelo menos dois medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (MMCD-s), administrados individualmente ou em combinação. O tratamento deve normalmente ser iniciado com o medicamento menos dispendioso e pode variar individualmente devido a diferenças no método de administração e nos esquemas de tratamento; OU – O paciente utilizou um agente anti-TNF, mas não respondeu nas primeiras 12 semanas ou deixou de responder após 12 semanas; OU – Nos casos onde os agentes anti-TNF são contraindicados.
CADTH; Canadá https://www.cadth.ca/secukinumab-6 [CADTH, 2016]	<ul style="list-style-type: none"> – O CDEC (<i>Canadian Drug Expert Committee</i>) recomendou o reembolso de secuquinumabe para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa (AP) isoladamente ou metotrexato concomitante, quando a resposta do tratamento prévio com MMCD-s tenha sido inadequada e se a seguinte condição for atendida: – O custo anual de tratamento da AP com secuquinumabe não exceda o menor custo anual de tratamento com agente biológico já reembolsado.
SMC; Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/1167_16_secukinumab_Cosentyx/secukinumab_Cosentyx [SMC, 2016]	<ul style="list-style-type: none"> – Recomendado em agosto de 2016 na indicação autorizada, com restrições: <ul style="list-style-type: none"> ○ Em pacientes cuja doença não respondeu adequadamente a pelo menos dois MMCD-s padrão, individualmente ou em associação. ○ Sob contínua disponibilidade de Programa Acesso aos Pacientes (PAS- <i>Patient Access Scheme</i>) que melhore a custo-efetividade de secuquinumabe ou um preço lista equivalente ou menor.
PBS; Austrália http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/recommendations-pbac-march-2016 [PBS, 2016]	<ul style="list-style-type: none"> – Recomendado na indicação autorizada.
AEMPS; Espanha http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-secukinumab-Cosentyx-artritis-psoriasisica.pdf [AEMPS, 2016]	<ul style="list-style-type: none"> – Recomendado na indicação autorizada.

7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1 Objetivo

O propósito desta análise é determinar o valor econômico de secuquinumabe no tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos em comparação aos biológicos disponíveis no SUS (agentes anti-TNF).

7.2 Tipo de análise e justificativa

De acordo com as evidências científicas apresentadas no capítulo 5, o secuquinumabe apresenta eficácia similar à dos agentes biológicos anti-TNF e segurança equivalente ao placebo. Portanto, uma análise de custo-minimização foi conduzida com o objetivo de determinar os custos/economias gerados com o uso de secuquinumabe em comparação ao adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe no tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa.

7.3 Perspectiva

A análise de custos foi conduzida de acordo com a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

7.4 População-alvo

A população-alvo incluiu os pacientes adultos com artrite psoriásica (AP) ativa.

7.5 Horizonte de tempo

O horizonte de tempo foi de 1 ano. Importante salientar, que a análise descreve o custo de tratamento por paciente no primeiro ano e no segundo ano, de modo a capturar os custos decorrentes das diferenças entre as posologias do primeiro ano e do segundo ano em diante para secuquinumabe e comparadores (quando aplicável).

7.6 Taxa de desconto

Não se aplica.

7.7 Comparadores

Esta análise compara os custos de secuquinumabe com os outros agentes biológicos atualmente incorporados pelo SUS para o tratamento de pacientes adultos com AP ativa: adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe.

7.8 Regime posológico

O regime posológico adotado para cada um dos agentes biológicos, comparados nesta análise, para o tratamento de pacientes com artrite psoriásica, está apresentado na Tabela 31. Considerou-se que um ano calendário corresponde a 48 semanas de tratamento.

Tabela 31. Número de aplicações por paciente por ano.

Tratamento biológico	Posologia	# unidades farmacêuticas	# unidades farmacêuticas
		Ano 1	Ano 2 *
Adalimumabe ¹	40mg, por via subcutânea, a cada 14 dias.	24	24
Etanercepte ¹	50mg, por via subcutânea, a cada semana.	48	48
Golimumabe ¹	50 mg, por via subcutânea, uma vez ao mês.	12	12
Infliximabe - n° frascos-ampola de 100mg/10mL ¹	5mg/kg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 6 e depois, a cada oito semanas.	33	24
Secuquinumabe – n° canetas preenchidas de 150 mg/mL ¹	A dose recomendada é de 150mg , por via subcutânea, nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal.	15	12
	Para os pacientes com resposta inadequada a anti-TNF ou pacientes com psoríase em placas moderada a grave concomitante, a dose recomendada é de 300mg, administrada na forma de duas injeções subcutâneas de 150mg , com administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 seguida por administração de manutenção mensal. ¹	30	24

¹ Posologia conforme a bula dos medicamentos adalimumabe (Humira®), etanercepte (Enbrel®), golimumabe (Simponi®), infliximabe (Bio-manguinhos infliximabe) e secuquinumabe (Cosentyx®). *Ano 2: do segundo ano em diante.

A dose de infliximabe foi calculada utilizando como premissa uma média corporal de 70 kg. Um paciente que requer uma fração de ampola, foi assumido receber ampola completa do medicamento. Baseado nessas considerações e na média de dose recomendada de 5mg/kg utilizando 100 mg de pó liofilizado para solução, são necessárias 4 ampolas para ser administradas por dose, conforme Tabela 32.

Tabela 32. Número de ampolas utilizadas por aplicação de infliximabe.

Tratamento	Peso Corporal (kg)	Fracionamento considerado?	Nº de ampolas por aplicação
Infliximabe	70	Não	4

7.9 Custos

Nesta análise, foram considerados somente os custos de aquisição dos medicamentos sob a perspectiva do SUS, conforme Tabela 33. Assumiu-se que os demais custos diretos não diferem significativamente entre os tratamentos, portanto, não foram incluídos.

Tabela 33. Custos unitários de aquisição de medicamentos biológicos.

Tratamento biológico	Custo unitário de aquisição pelo Ministério da Saúde (R\$)	Fonte
Adalimumabe	477,34	DOU 21/12/2018
Etanercepte	291,20	DOU 02/03/2018
Golimumabe	1.166,03	DOU 11/12/2018
Infliximabe	882,13	DOU 29/12/2017
Secuquinumabe	634,00*	DOU 24/12/2018

*Por caneta preenchida secuquinumabe 150mg/ml.

7.10 Resultados do caso base

O custo anual do tratamento com secuquinumabe, por paciente, em comparação aos demais biológicos atualmente disponibilizados pelo SUS para o tratamento da AP, estão apresentados na Tabela 34, Tabela 35 e na Figura 29. Para facilitar a compreensão, os resultados de secuquinumabe estão descritos como **Secuquinumabe 150mg**, referindo-se àqueles pacientes que fazem uso da dose recomendada (150mg) e, **Secuquinumabe 300mg**, referindo-se àqueles pacientes com uso prévio de biológicos ou que apresentam psoríase em placas moderada a grave concomitante.

Tabela 34. Custo anual do tratamento por paciente em uso de secuquinumabe na dose recomendada

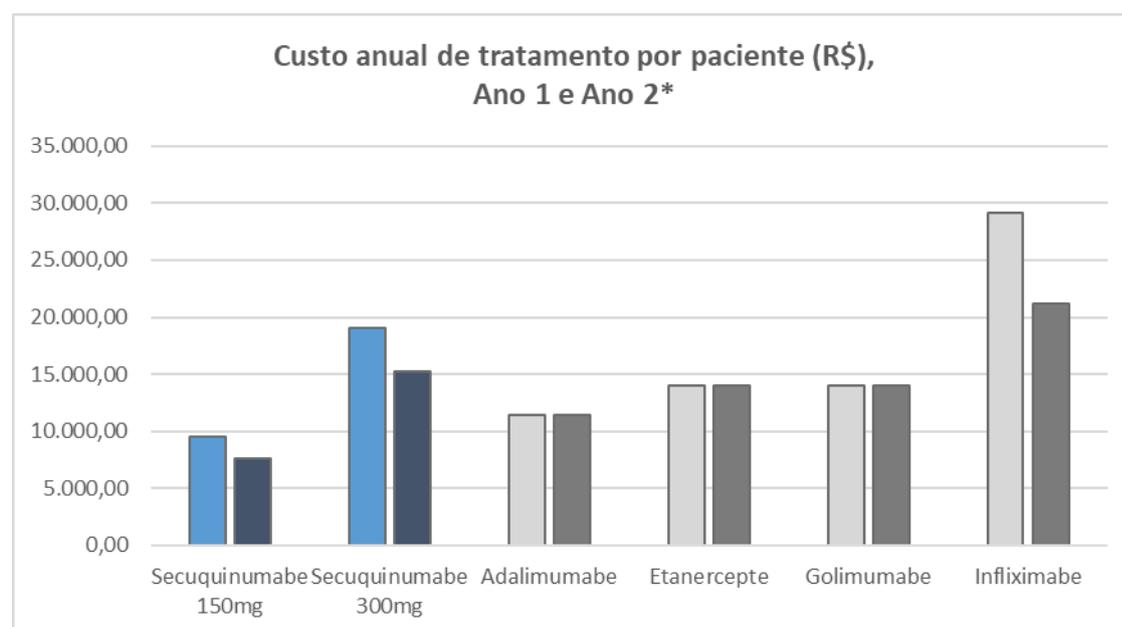
Tratamento biológico	Custo por paciente Ano 1 (R\$)	Diferença (R\$)	Custo por paciente Ano 2* (R\$)	Diferença (R\$)
Secuquinumabe 150mg	9.510,00	-	7.608,00	-
Adalimumabe	11.456,16	-1.946,16	11.456,16	-3.848,16
Etanercepte	13.977,60	-4.467,60	13.977,60	-6.369,60
Golimumabe	13.992,36	-4.482,36	13.992,36	-6.384,36
Infliximabe	29.110,29	-19.600,29	21.171,12	-13.563,12

*Ano 2: do segundo ano em diante.

Tabela 35. Custo anual do tratamento por paciente com uso prévio de biológicos ou paciente com psoríase moderada a grave concomitante.

Tratamento biológico	Custo por paciente Ano 1 (R\$)	Diferença (R\$)	Custo por paciente Ano 2* (R\$)	Diferença (R\$)
Secuquinumabe 300mg	19.020,00	-	15.216,00	-
Adalimumabe	11.456,16	7.563,84	11.456,16	3.759,84
Etanercepte	13.977,60	5.042,40	13.977,60	1.238,40
Golimumabe	13.992,36	5.027,64	13.992,36	1.223,64
Infliximabe	29.110,29	-10.090,29	21.171,12	-5.955,12

*Ano 2: do segundo ano em diante. (B): pacientes com uso prévio de biológicos ou pacientes com psoríase moderada a grave concomitante.



*Ano 2: do segundo ano em diante.

Figura 29. Custo anual de tratamento por paciente com artrite psoriásica.

7.11 Análise de sensibilidade

Com o objetivo de testar a robustez do modelo, uma análise determinística foi realizada na qual o impacto nos resultados foi avaliado por meio da variação de um parâmetro por vez enquanto os demais permaneceram constantes.

Sendo assim, 3 parâmetros foram variados conforme mostra o Quadro 16.

Quadro 16. Variação dos parâmetros na análise de sensibilidade.

Parâmetro	Descrição
Número de semanas no ano-calendário	Caso base: 48 semanas. Análise de sensibilidade: 52 semanas. Neste cenário, o total de unidades farmacêuticas necessárias por paciente no Ano 1 é alterado para: adalimumabe (de 24 para 26), etanercepte (48 para 52), infliximabe (de 33 para 35), secuquinumabe 150mg (de 15 para 16) e secuquinumabe 300mg (de 30 para 32). Não há alteração para golimumabe (12 unidades). Nos anos subsequentes: adalimumabe (de 24 para 26), etanercepte (48 para 52), infliximabe (de 24 para 26). Não há alteração para golimumabe (12 unidades), secuquinumabe 150mg (12 unidades) e 300mg (24 unidades).
Peso corporal médio	Caso base: 70 Kg. Análise de sensibilidade: 60 kg. Neste cenário o número de ampolas de infliximabe necessárias por aplicação altera de 4 ampolas para 3 ampolas.
Custo de aquisição dos comparadores	Caso base: custo de aquisição do Ministério da Saúde. Análise de sensibilidade: redução de 10% no custo de aquisição dos seguintes medicamentos: adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe. Manutenção do custo de aquisição de secuquinumabe.

As Tabelas 36-38 mostram os resultados com a variação dos parâmetros apresentados acima.

Tabela 36. Análise de sensibilidade: ano-calendário de 52 semanas.

TRATAMENTO BIOLÓGICO	CUSTO POR PACIENTE	
	ANO 1 (R\$)	ANO 2* (R\$)
Adalimumabe	12.410,84	12.410,84
Etanercepte	15.142,40	15.142,40
Golimumabe	13.992,36	13.992,36
Infliximabe	30.874,55	22.935,38
Secuquinumabe 150mg	10.144,00	7.608,00
Secuquinumabe 300mg	20.288,00	15.216,00

*Ano 2: do segundo ano em diante.

Tabela 37. Análise de sensibilidade: peso corporal médio de 60Kg.

TRATAMENTO BIOLÓGICO	CUSTO POR PACIENTE	
	ANO 1 (R\$)	ANO 2* (R\$)
Adalimumabe	11.456,16	11.456,16
Etanercepte	13.977,60	13.977,60
Golimumabe	13.992,36	13.992,36
Infliximabe	21.832,72	15.878,34
Secuquinumabe 150mg	9.510,00	7.608,00
Secuquinumabe 300mg	19.020,00	15.216,00

*Ano 2: do segundo ano em diante.

Tabela 38. Análise de sensibilidade: redução de 10% no custo de aquisição dos comparadores.

TRATAMENTO BIOLÓGICO	CUSTO POR PACIENTE	
	ANO 1 (R\$)	ANO 2* (R\$)
Adalimumabe	10.310,54	10.310,54
Etanercepte	12.579,84	12.579,84
Golimumabe	12.593,12	12.593,12
Infliximabe	26.199,26	19.054,01
Secuquinumabe 150mg	9.510,00	7.608,00
Secuquinumabe 300mg	19.020,00	15.216,00

*Ano 2: do segundo ano em diante.

7.12 Conclusão

Os resultados mostram que secuquinumabe 150mg é uma alternativa poupadora de recursos quando comparada às alternativas de biológicos já incorporados no SUS para o tratamento da artrite psoriásica. Tomando-se como base apenas a dose de manutenção (a partir do segundo ano de tratamento), a economia gerada por ano por paciente pode variar de 34% (vs. adalimumabe) a 64% (vs. infliximabe). A análise de sensibilidade determinística reforça que secuquinumabe 150mg é a alternativa dominante quando comparada aos demais biológicos já disponibilizados pelos SUS em todos os cenários avaliados.

O cenário base mostrou ainda que, com base na dose de manutenção, para aqueles pacientes com tratamento prévio de biológicos ou para pacientes com psoríase moderada a grave concomitante, secuquinumabe 300mg apresenta-se como uma alternativa poupadora de recursos quando comparada ao infliximabe (-R\$5.955,12 por paciente/ano). Quando comparado a etanercepte e golimumabe, secuquinumabe 300mg apresenta um impacto da ordem de 9% no custo anual de tratamento por paciente, para ambas terapias.

8 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1 Objetivo

Uma análise de impacto orçamentário foi realizada com o objetivo de estimar a quantidade de recursos necessários para viabilizar o reposicionamento do secuquinumabe já na primeira etapa de terapia biológica para pacientes com artrite psoriásica, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde no âmbito federal, num horizonte de tempo de 5 anos.

8.2 Método

Foi desenvolvido um modelo que estima o número de pacientes com artrite psoriásica elegíveis ao tratamento com biológico e o investimento necessário para o reposicionamento de secuquinumabe já na primeira etapa de terapia biológica no SUS. O impacto orçamentário foi calculado através da comparação do cenário atual (com secuquinumabe após falha de pelo menos 1 agente anti-TNF) *versus* cenário proposto (secuquinumabe já na primeira etapa de terapia biológica).

8.2.1 População de pacientes tratados no SUS

Foi desenvolvido um modelo de *Markov* que simula o fluxo atual de tratamento com biológicos no SUS dos pacientes com artrite psoriásica, conforme Figura 30. Neste modelo, os pacientes transitam entre o primeiro, segundo ou terceiro agente biológico. A cada ciclo de um ano, o paciente pode manter-se em tratamento com o mesmo agente biológico ou migrar para um próximo agente biológico.



Figura 30. Desenho do modelo de *Markov*

De acordo com o atual PCDT, na falha de tratamento com o 1º agente biológico, o paciente pode migrar para um 2º, 3º e até um 4º biológico, conforme ocorre a falha terapêutica com o tratamento anterior.

O número de pacientes com artrite psoriásica atualmente tratados com terapia biológica no SUS foi calculado com base nas informações de demanda de medicamentos coletadas da base de dados oficial do SUS (DATASUS). De acordo com esses dados, até novembro de 2018, haviam 14.003 pacientes com artrite psoriásica tratados com biológicos no SUS, sendo 58% (8.163) tratados com adalimumabe, 28% (3.952) com etanercepte, 3% (419) com o golimumabe e 10% (1.469) com infliximabe. A partir do DATASUS, foram obtidos também os números de pacientes atualmente tratados com cada agente biológico, distribuídos entre 1°, 2° e 3° agente biológico, conforme descrito na Tabela 39.

Tabela 39. Número de pacientes tratados com biológicos (DATASUS, nov/2018).

Tratamento biológico	1° agente	2° agente	3° agente	Total
Adalimumabe	7.263	789	111	8.163
Etanercepte	3.381	505	66	3.952
Golimumabe	269	102	48	419
Infliximabe	1.204	187	78	1.469
Total	12.117	1.583	303	14.003

Uma vez que os dados do DATASUS são referentes a novembro/2018 e, considerando que o Ano 1 da análise é o ano de 2020, executou-se 1 ciclo do modelo a fim de se estimar a população do ano base (2019), que inclui secuquinumabe após falha de anti-TNF. Para facilitar a compreensão, adotou-se **Secuquinumabe 150mg** para se referir àqueles pacientes que fazem uso da dose recomendada (150mg) e, **Secuquinumabe 300mg** para se referir àqueles pacientes com uso prévio de biológicos ou que apresentam psoríase em placas moderada a grave concomitante. Assim, a Tabela 40 apresenta o número de pacientes tratados com cada agente biológico, distribuídos entre 1°, 2° e 3° agente biológico, para o cenário base.

Tabela 40. Número de pacientes tratados com biológicos (ano base).

Tratamento biológico	1° agente	2° agente	3° agente	Total
Adalimumabe	8.028	1.066	180	9.274
Etanercepte	3.544	1.018	135	4.698
Golimumabe	492	142	55	689
Infliximabe	1.349	380	105	1.834
Secuquinumabe 300mg	0	872	114	986
Total	13.413	3.478	589	17.480

8.2.2 População de novos pacientes elegíveis a terapia biológica

Para o presente modelo, foi considerada a entrada de novos pacientes que migram para a 1ª terapia biológica. Conforme o DATASUS, no período de 12 meses anteriores a novembro/2018, houve a entrada de 3.443 pacientes novos elegíveis a biológicos no SUS, sendo 60% tratados com adalimumabe, 22% com etanercepte, 8% golimumabe e 10% infliximabe. Utilizou-se este padrão para a entrada de novos pacientes a cada ciclo.

Para o cenário proposto (secuquinumabe já na primeira etapa de terapia biológica), adotou-se como premissa que 30% dos novos pacientes passam a migrar para o secuquinumabe a partir do ano 1, assim, o padrão de novos pacientes para os anos seguintes é de 42% para adalimumabe, 16% para etanercepte, 5% para golimumabe, 7% para infliximabe, conforme mostrado na Tabela 41. Vale lembrar que, no cenário atual, não há pacientes novos elegíveis ao uso de biológicos em tratamento com secuquinumabe, uma vez que esta tecnologia foi incorporada somente após falha de anti-TNF.

Tabela 41. Taxa de distribuição de novos pacientes.

Tratamento biológico	Cenário Atual (secuquinumabe apenas após falha de anti-TNF)	Cenário Proposto (secuquinumabe já na 1ª etapa de terapia biológica)*
Adalimumabe	60%	42%
Etanercepte	22%	16%
Golimumabe	8%	5%
Infliximabe	10%	7%
Secuquinumabe (150mg / 300mg)	-	30%

*A partir do ano 1, para o ano base é aplicado a mesma taxa de distribuição do cenário atual.

Ainda, do total de novos pacientes que migram para secuquinumabe, considerou-se que 30% têm psoríase moderada a grave concomitante e, portanto, utilizam o secuquinumabe 300mg. Adicionalmente, foi considerado ainda que a população de novos pacientes cresce ano a ano em aproximadamente 1%, conforme o crescimento populacional estimado pelo IBGE, e apresentado na Tabela 42.

Tabela 42. Total de novos pacientes elegíveis a terapia biológica nos próximos 5 anos.

A) Cenário atual (secuquinumabe após falha de anti-TNF)

Tratamento biológico	ANO BASE	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Adalimumabe	2.073	2.093	2.114	2.135	2.157	2.178
Etanercepte	772	780	788	795	803	811
Golimumabe	271	274	277	279	282	285
Infliximabe	362	365	369	373	376	380
TOTAL	3.477	3.512	3.547	3.583	3.619	3.655

B) Cenário proposto (secuquinumabe já na 1ª etapa de terapia biológica)

Tratamento biológico	ANO BASE	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Adalimumabe	2.073	1.465	1.480	1.495	1.510	1.525
Etanercepte	772	546	551	557	562	568
Golimumabe	271	192	194	196	198	200
Infliximabe	362	256	258	261	263	266
Secuquinumabe 150mg	0	738	745	752	760	768
Secuquinumabe 300mg	0	316	319	322	326	329
TOTAL	3.477	3.512	3.547	3.583	3.619	3.655

* Novos pacientes no grupo de secuquinumabe 300mg se referem aos pacientes sem exposição prévia a biológicos com psoríase moderada a grave concomitante.

8.2.3 Migração de pacientes entre as terapias biológicas

Segundo informações do DATASUS, no período de janeiro/2008 a novembro/2018, 14% a 22% dos pacientes trocaram de uma terapia biológica para outra. Para simplificar o modelo, adotou-se a mesma taxa de 18% para a migração anual dos pacientes em tratamento com o 1º agente biológico para um 2º biológico, ou do 2º para um 3º biológico. Conforme o DATASUS, o padrão de migração entre um agente biológico e outro, difere de acordo o medicamento, conforme mostrado na Tabela 43.

Tabela 43. Padrão de migração atual entre as terapias biológicas.

Agente atual:	Taxa de migração para agente seguinte			
	Adalimumabe	Etanercepte	Golimumabe	Infliximabe
- Adalimumabe	--	71,10%	5,90%	23,00%
- Etanercepte	84,70%	--	2,50%	12,80%
- Golimumabe	81,80%	18,20%	--	0,00%
- Infliximabe	66,10%	31,70%	2,20%	--

Não foi possível a obtenção do padrão de migração dos biológicos para o secuquinumabe, devido a indisponibilidade desta informação. Portanto para o presente modelo, assumiu-se, para ambos cenários, que do total de pacientes que descontinuam o tratamento com biológico e migram para um outro biológico, 40% migram para o secuquinumabe, conforme apresentado na Tabela 44.

Tabela 44. Padrão de migração entre os biológicos.

1° biológico:	Taxa de migração para 2° agente biológico				
	Adalimumabe	Etanercepte	Golimumabe	Infliximabe	Secuquinumabe 300mg
- Adalimumabe	--	42,66%	3,54%	13,80%	40,00%
- Etanercepte	50,82%	--	1,50%	7,68%	40,00%
- Golimumabe	49,08%	10,92%	--	0,00%	40,00%
- Infliximabe	39,66%	19,02%	1,32%	--	40,00%
- Secuquinumabe (150mg / 300mg)	25,00%	25,00%	25,00%	25,00%	--

Na estimativa de migração do 2° para o 3° agente biológico, utilizou-se o mesmo padrão de migração mostrado anteriormente, apenas assumindo que nenhum paciente repita um biológico já utilizado anteriormente.

8.2.4 Número total de pacientes estimados

De acordo com as premissas adotadas no modelo, para cada biológico, foi estimado o número de pacientes novos (tratados com o 1° biológico), o número de pacientes que migraram de outra terapia biológica em fase de indução (1° ano de tratamento), e o número de pacientes com mais de um ano de tratamento com biológico (>1 ano), conforme detalhado na Tabela 45 (cenário atual) e na Tabela 46 (cenário proposto).

Tabela 45. Estimativa do número total de pacientes do cenário atual (secuquinumabe após falha de anti-TNF).

Tratamento biológico	ANO BASE	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Adalimumabe:						
- Novos	2.073	2.093	2.114	2.135	2.157	2.178
- ≤ 1 ano	488	551	608	658	704	744
- >1 ano	6.714	7.637	8.478	9.251	9.966	10.633
- Total	9.274	10.281	11.200	12.045	12.827	13.555
Etanercepte:						
- Novos	772	780	788	795	803	811
- ≤ 1 ano	673	788	893	988	1.074	1.151
- >1 ano	3.253	3.876	4.510	5.150	5.798	6.451
- Total	4.698	5.444	6.190	6.934	7.675	8.414
Golimumabe:						
- Novos	271	274	277	279	282	285
- ≤ 1 ano	65	129	187	239	285	327
- >1 ano	352	574	823	1.097	1.397	1.721
- Total	689	977	1.286	1.615	1.965	2.333
Infliximabe:						
- Novos	362	365	369	373	376	380
- ≤ 1 ano	254	347	432	509	579	641
- >1 ano	1.219	1.523	1.869	2.256	2.680	3.139
- Total	1.834	2.235	2.670	3.138	3.635	4.161
Secuquinumabe 300mg:						
- Novos	--	--	--	--	--	--
- ≤ 1 ano	986	1.225	1.441	1.634	1.807	1.962
- >1 ano	--	829	1.752	2.757	3.833	4.972
- Total	986	2.055	3.193	4.391	5.640	6.934
Total Geral	17.480	20.993	24.540	28.123	31.741	35.396

Novos: Pacientes sem uso prévio de quaisquer biológicos em fase de indução; ≤1 ano: Pacientes intolerantes ao biológico prévio em fase de indução do atual biológico; >1 ano: Pacientes em fase de manutenção com atual biológico.

Tabela 46. Estimativa do número total de pacientes do cenário proposto (secuquinumabe já na 1ª etapa de terapia biológica).

Tratamento biológico	ANO BASE	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Adalimumabe:						
- Novos	2.073	1.465	1.480	1.495	1.510	1.525
- ≤ 1 ano	488	551	619	696	777	858
- >1 ano	6.714	7.637	7.964	8.318	8.709	9.142
- Total	9.274	9.653	10.062	10.508	10.995	11.525
Etanercepte:						
- Novos	772	546	551	557	562	568
- ≤ 1 ano	673	788	887	981	1.070	1.153
- >1 ano	3.253	3.876	4.318	4.794	5.305	5.850
- Total	4.698	5.210	5.756	6.332	6.938	7.571
Golimumabe:						
- Novos	271	192	194	196	198	200
- ≤ 1 ano	65	129	229	312	382	440
- >1 ano	352	574	756	1.009	1.316	1.662
- Total	689	895	1.178	1.517	1.895	2.301
Infliximabe:						
- Novos	362	256	258	261	263	266
- ≤ 1 ano	254	347	461	558	641	713
- >1 ano	1.219	1.523	1.780	2.115	2.513	2.958
- Total	1.834	2.126	2.499	2.934	3.417	3.937
Secuquinumabe 150 mg:						
- Novos	--	738	745	752	760	768
- ≤ 1 ano	--	--	--	--	--	--
- >1 ano	--	--	605	1.107	1.525	1.873
- Total	--	738	1.350	1.859	2.284	2.641
Secuquinumabe 300mg:						
- Novos*	--	316	319	322	326	329
- ≤ 1 ano	986	1.225	1.365	1.481	1.578	1.661
- >1 ano	--	829	2.011	3.169	4.307	5.431
- Total	986	2.371	3.695	4.972	6.211	7.420
Total Geral	17.480	20.993	24.540	28.123	31.741	35.396

Novos: Pacientes sem uso prévio de quaisquer biológicos em fase de indução; ≤1 ano: Pacientes intolerantes ao biológico prévio em fase de indução do atual biológico; >1 ano: Pacientes em fase de manutenção com atual biológico. * Novos pacientes no grupo de secuquinumabe 300mg se referem aos pacientes sem exposição prévia a biológicos com psoríase moderada a grave concomitante. Secuquinumabe 300mg: duas canetas de 150mg/ml.

8.2.5 Custo dos medicamentos

O custo anual total dos medicamentos (Tabela 47) foi estimado multiplicando-se o número de unidades farmacêuticas anuais pelo custo por unidade de cada medicamento. Para a estimativa de unidades anuais, considerou-se que um ano-calendário corresponde a 48 semanas de tratamento, baseado no esquema de administração da bula dos medicamentos adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe e secuquinumabe.. Quanto ao custo por unidade farmacêutica (caneta preenchida, frasco-ampola, seringa

preenchida), foi considerado o preço de aquisição dos medicamentos sob a perspectiva do SUS.

Tabela 47. Custo anual total dos medicamentos.

Tratamento	# unidades farmacêuticas		Custo unitário (R\$) (&)	Custo anual	
	Ano 1	Ano 2*		Ano 1 (R\$)	Ano 2* (R\$)
Adalimumabe	24	24	477,64	11.456,16	11.456,16
Etanercepte	48	48	291,20	13.977,60	13.977,60
Golimumabe	12	12	1.166,03	13.992,36	13.992,36
Infliximabe¹ – n° frascos-ampola de 100mg/10mL	33	24	882,13	29.110,29	21.171,12
Secuquinumabe 150mg – n° canetas preenchidas de 150 mg/mL	15	12	634,00	9.510,00	7.608,00
Secuquinumabe 300mg – n° canetas preenchidas de 150 mg/mL	30	24	634,00	19.020,00	15.216,00

¹ A dose de infliximabe foi calculada utilizando uma média corporal de 70 kg, ou seja, 4 ampolas por paciente. (&) Diário Oficial da União (DOU) referente a compra realizada pelo Ministério da Saúde de adalimumabe (DOU 21/12/2018), etanercepte (DOU 02/03/2018), golimumabe (DOU 11/12/2018), infliximabe (DOU 29/12/2017), secuquinumabe (DOU 24/12/2018). *Ano 2: do segundo ano em diante.

8.3 Resultados do caso base

De acordo com o modelo, estima-se que a incorporação de secuquinumabe no SUS já na primeira etapa de terapia biológica gere uma economia anual de aproximadamente R\$ 34 milhões ao longo de cinco anos - Tabela 48.

Tabela 48. Resultados do caso base.

CENÁRIO ATUAL (secuquinumabe apenas na falha de anti-TNF)						
Tratamento	Ano Base (R\$)	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
ADA	106.241.453,23	117.781.642,10	128.313.560,29	137.990.081,70	146.943.351,61	155.287.312,20
ETN	65.662.866,28	76.099.642,17	86.522.852,61	96.917.971,65	107.279.329,60	117.607.427,34
GOL	9.634.636,77	13.674.259,52	17.995.990,19	22.602.648,68	27.489.252,05	32.645.755,70
INF	43.713.570,46	52.975.273,14	62.896.393,94	73.434.823,29	84.547.199,54	96.190.773,55
SEC 300mg	18.761.328,00	35.927.331,96	54.063.096,66	73.022.418,09	92.687.896,33	112.965.378,99
TOTAL	244.013.854,74	296.458.148,88	349.791.893,68	403.967.943,41	458.947.029,13	514.696.647,77
CENÁRIO PROPOSTO (secuquinumabe já na 1ª etapa de terapia biológica)						
Tratamento	Ano Base (R\$)	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
ADA	106.241.453,23	110.587.378,36	115.273.319,23	120.383.576,36	125.964.560,70	132.035.737,32
ETN	65.662.866,28	72.830.102,52	80.453.300,43	88.510.187,95	96.975.478,76	105.822.716,38
GOL	9.634.636,77	12.524.289,29	16.486.518,39	21.225.548,49	26.519.171,51	32.201.864,07
INF	43.713.570,46	49.785.345,02	58.604.241,80	68.615.952,51	79.531.981,15	91.133.309,63
SEC 150mg	0,00	7.014.223,21	11.685.695,86	15.575.643,77	18.825.334,79	21.550.614,49
SEC 300mg	18.761.328,00	41.939.523,28	62.636.481,48	82.516.971,33	101.750.679,49	120.478.122,37
TOTAL	244.013.854,74	294.680.861,68	345.139.557,19	396.827.880,41	449.567.206,39	503.222.364,25
DIFERENÇA CENÁRIO ATUAL VS. CENÁRIO PROPOSTO						
	Ano Base (R\$)	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
Impacto (R\$)	0,00	-1.777.287,20	-4.652.336,50	-7.140.063,01	-9.379.822,74	-11.474.283,51
Impacto (%)	0%	-1%	-1%	-2%	-2%	-2%

ADA: adalimumabe; ETN: etanercepte; GOL: golimumabe; INF: infliximabe; SEC: secuquinumabe.

8.3.1 Análise de sensibilidade univariada e bivariada

Com o objetivo de minimizar as incertezas do modelo, outros cenários foram simulados conforme descritos na Tabela 49.

Tabela 49. Parâmetros testados na análise de sensibilidade.

Parâmetro	Base	Mínimo	Máximo
Taxa de pacientes que trocam para o 2° ou 3° agente biológico	18%	14%	22%
Taxa de tratamento de novos pacientes com secuquinumabe	30%	20%	40%
Taxa de migração dos biológicos para secuquinumabe	40%	30%	50%
Taxa de distribuição de novos pacientes com psoríase moderada a grave concomitante	30%	20%	40%
Número de semanas no ano - Calendário	48	52	
Redução no custo de aquisição dos comparadores	-	-10%	
Taxa de descontinuação sem troca da 1ª e 2ª etapa / 3ª etapa*	-	12% / 30%	
Taxa de migração dos biológicos para secuquinumabe e taxa de tratamento de novos pacientes com secuquinumabe	-	100%	

* De acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre diagnóstico e tratamento da artrite psoriásica, entre 25% a 33% de pacientes com artrite psoriásica descontinuam o uso do primeiro medicamento anti-TNF depois de um ano de tratamento [Carneiro et al., 2013]. Definiu-se uma taxa de descontinuação de 30% para a análise de sensibilidade, que foi aplicada para as 3 etapas de terapias biológicas a cada ciclo do modelo. Sendo que, para o cálculo da descontinuação sem troca na falha do 1° e do 2° agente biológico subtraiu-se a taxa de migração anual entre terapias biológicas (18%) da taxa de descontinuação (30%), resultando em uma taxa de descontinuação sem troca de 12%. Na falha do 3° biológico, aplicou-se a taxa de descontinuação de 30% para a descontinuação sem troca.

A Tabela 50 mostra os resultados dos cenários avaliados na análise de sensibilidade.

A Figura 31 apresenta o diagrama em tornado dos resultados acumulados nos 5 anos de horizonte temporal.

Tabela 50. Resultados da análise de sensibilidade.

	DIFERENÇA CENÁRIO ATUAL VS. CENÁRIO PROPOSTO				
	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
Caso base	-1.777.287,20	-4.652.336,50	-7.140.063,01	-9.379.822,74	-11.474.283,51
% troca de biológico:					
14%	-1.777.287,20	-4.797.961,67	-7.473.221,67	-9.897.966,08	-12.147.866,08
22%	-1.777.287,20	-4.506.711,32	-6.836.623,58	-8.948.076,56	-10.963.169,80
% novos pacientes com secuquinumabe:					
20%	-1.184.858,14	-3.101.557,66	-4.760.042,00	-6.253.215,16	-7.649.522,34
40%	-2.369.716,27	-6.203.115,33	-9.520.084,01	-12.506.430,32	-15.299.044,69
% migração para secuquinumabe:					
30%	-1.777.287,20	-4.588.882,39	-7.018.539,10	-9.209.248,37	-11.265.865,14
50%	-1.777.287,20	-4.715.790,60	-7.264.184,99	-9.559.514,24	-11.703.044,09
% distribuição novos pacientes com psoríase concomitante					
20%	-2.779.319,09	-6.321.721,62	-9.365.154,97	-12.069.156,28	-14.552.942,73
40%	-775.255,32	-2.982.951,37	-4.914.971,04	-6.690.489,20	-8.395.624,30
Número de semanas no ano - Calendário:					
52 semanas	-1.974.172,16	-5.767.268,24	-8.975.896,41	-11.766.692,54	-14.266.031,58
Redução no custo de aquisição dos comparadores:					
10%	-296.917,03	-2.161.194,78	-3.919.037,00	-5.653.028,67	-7.420.519,38
% descontinuação sem troca da 1ª e 2ª etapa / 3ª etapa:					
12%/30%	-1.777.287,20	-4.230.825,73	-6.086.572,15	-7.552.939,17	-8.749.734,78
% migração para secuquinumabe e % novos pacientes com secuquinumabe:					
100%	-5.924.290,68	-16.776.870,46	-26.318.619,86	-34.997.597,18	-43.146.308,47

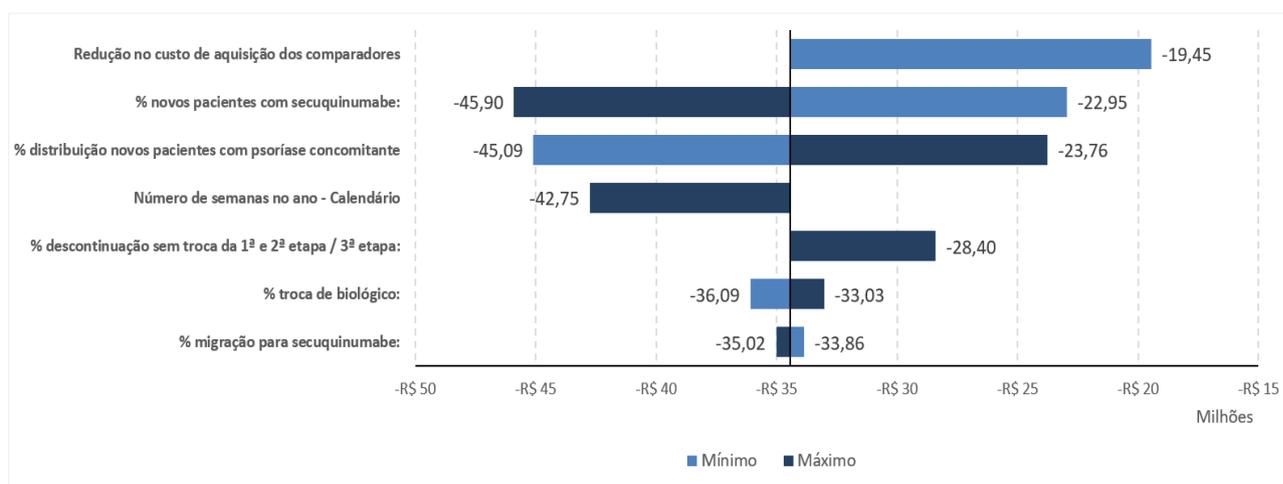


Figura 31. Diagrama em tornado referente à análise de sensibilidade univariada

Dentre os parâmetros de análise univariada, a maior economia de recursos (R\$ 45.898.390,62) ocorreria no cenário em que 40% dos novos pacientes fossem atribuídos ao tratamento de secuquimumabe e a menor economia (R\$ 19.450.696,86) ocorreria no cenário contrário, de redução de 10% no custo de aquisição dos comparadores. Os cenários 30% e 50% de taxa de migração dos biológicos para secuquimumabe apresentaram economia de, respectivamente, R\$ 33.859.822,21 e R\$ 35.019.821,12.

8.4 Conclusão

A estimativa de impacto orçamentário mostrou que o reposicionamento do secuquimumabe já na primeira etapa de terapia biológica tem o potencial de gerar economia para o SUS a partir do primeiro ano, atingindo cerca de R\$34 milhões ao longo de cinco anos.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AEMPS- Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. (2016). Informe de Posicionamiento Terapéutico de Secukinumab en artritis psoriásica. Indicación: Artritis psoriásica. AEMPS, 2016 [accessed 18.02.19]. Available from: (<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-secukinumab-Cosentyx-artritis-psoriasisica.pdf>).
- AKGUL, O., OZGOCMEN, S. (2011). Classification criteria for spondyloarthropathies. *World Journal of Orthopedics*, 2(12), 107.
- ALAMANOS, Y., PAPADOPOULOS, N., VOULGARI, P., et al. (2003). Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982-2001. *J Rheumatol*, 30(12), 2641-2644.
- ALAMANOS, Y., VOULGARI, P., DROSOS, A. (2008). Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*, 35(7), 1354-1358.
- ALI, Y., TOM, B., SCHENTAG, C., et al. (2007). Improved survival in psoriatic arthritis with calendar time. *Arthritis & Rheumatism*, 56(8), 2708-2714.
- ARMSTRONG, A., ROBERTSON, A., WU, J., et al. (2013). Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003- 2011. *JAMA Dermatol.*, 149, (10) 1180-1185.
- ARUMUGAM, R. & MCHUGH, N. (2012). Mortality and causes of death in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*, 89, 32-35.
- BALAKRISHNAN, C. & MADNANI, N. (2013). Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 79(Suppl 7), S18-S24.
- BOEHNCKE, W. & MENTER, A. (2013). Burden of disease: psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol*, 14(5), 377-388.
- BORMAN, P., BABAOGLU, S., GUR, G., et al. (2008). Bone mineral density and bone turnover in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*, 27(4), 443-447.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE (2018). Portaria nº 24 de 22 de outubro de 2018. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Artrite Psoriásica.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA. (2014). Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos.
- BUCKLEY, C., CAVILL, C., TAYLOR, G., et al. (2010). Mortality in psoriatic arthritis - A single-center study from the UK. *Journal of Rheumatology*, 37(10), 2141-2144.
- BURGOS-POL, R., MARTÍNEZ-SESMERO, J., VENTURA-CERDÁ, J., et al. (2016). Coste de la psoriasis y artritis psoriásica en cinco países de Europa: una revisión sistemática. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 107(7), 577-590.
- CADTH – CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. (2016). Secukinumab [SR0476-000]. Common Drug Review [acessado em: 18.02.19]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/secukinumab-6>.
- CALLIS, D. K., WONG, B., HORN, E. & KRUEGER, G. (2009). Psoriatic arthritis is a strong predictor of sleep interference in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 60(4), 604-608.
- CARNEIRO, S., AZEVEDO V.F., BONFIGLIOLI R., et al. (2013). Recommendations for the management and treatment of psoriatic arthritis. *Rev Bras Reumatol*, 53(3), 227-241.
- COATES, L.C., MEASE P.J., GOSSEC L., et al. (2018a). Minimal Disease Activity Among Active Psoriatic Arthritis Patients Treated With Secukinumab: 2-Year Results From a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase III Study. *Arthritis Care & Research*, 70(10):1529-1535.
- COATES, L.C., GLADMAN D.D., NASH P., et al. (2018b). Secukinumab provides sustained PASDAS- defined remission in psoriatic arthritis and improves health-related quality of life in patients achieving remission: 2-year results from the phase III FUTURE 2 study. *Arthritis Research & Therapy*, 20:272.

- COULTON, B., THOMSON, K., SYMMONS, D. & POPERT, A. J. (1989). Outcome in patients hospitalised for psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*, 8(2), 261-265.
- DANVE, A., GARG, N., REDDY, J., & KU, A. (2014). Comparative study of patients with peripheral psoriatic arthritis, axial psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis without psoriasis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(Suppl 2), 1048.
- DHIR, V. & AGGARWAL, A. (2013). Psoriatic arthritis: a critical review. *Clin Rev Allergy Immunol*, 44(2), 141-148.
- EDER, L. & GLADMAN, D. (2013). Psoriatic arthritis: phenotypic variance and nosology. *Curr Rheumatol Rep*, 15(3), 316.
- EROSCHENKO, K., CLEVELAND, K., GUNTER, K. (2009). Psoriatic arthritis: A review. *Journal of Pharmacy Practice*, 22(1), 86-103.
- FARHEY, Y., HESS, E. (2010). Psoriatic Arthritis and its Novel Therapeutics. *Current Rheumatology Reviews*, 6(1), 64-71.
- FERNANDEZ-SUEIRO, J., PINTO, J., PERTEGA-DIAZ, S. & ACASUSO, M. (2012). Prevalence of psoriasis and psoriatic arthritis in a northern population of Spain. *Arthritis Reum*, 64, 567.
- FREDIANI, B., ALLEGRI, A., FALSETTI, P., et al. (2001). Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis, *J Rheumatol*, 28(1), 138-143.
- GARG, N., VAN DEN BOSCH, F., DEODHAR, A. (2014). The concept of spondyloarthritis: where are we now? *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 28(5), 663-672.
- GELFAND, J., GLADMAN, D., MEASE, P., et al. (2005). Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol*, 53(4), 573.
- GEZER, O., BATMAZ, I., SARIYILDIZ, M., et al. (2014). Sleep quality in patients with psoriatic arthritis. *Int.J Rheum Dis*, 32(5), 1-7).
- GLADMAN, D. (2006). Clinical, radiological, and functional assessment in psoriatic arthritis: Is it different from other inflammatory joint diseases? *Annals of the Rheumatic Diseases*, 65(Suppl 3), iii22-iii24.
- GLADMAN, D. (2008). Mortality in psoriatic arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 26 (5, Suppl. 51) S62-S65.
- GLADMAN, D., ANTONI, C., MEASE, P., et al. (2005). Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*, 64(Suppl 2), ii14-ii17.
- GLADMAN, D., FAREWELL, V. & NADEAU, C. (1995). Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *J Rheumatol*, 22(4), 675-679.
- GLADMAN, D., HING, E., SCHENTAG, C. & COOK, R. (2001). Remission in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*, 28(5) 1045-1048.
- GLADMAN, D., THAVANESWARAN, A., CHANDRAN, V. & COOK, R. (2011). Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(12), 2152-2154.
- GOLDENSTEIN-SCHAINBERG, C., FAVARATO, M., FRANZA, R. (2012). Conceitos atuais e relevantes sobre artrite psoriásica. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 52(1), 98-106.
- GOSSEC, L., DE WIT, M., BRAUN, J., et al. (2014). A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*, 73(6), 1012-1019.
- GOTTLIEB, A., LANGLEY, R., PHILIPP, S., et al. (2015). Secukinumab Improves Physical Function in Subjects With Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Results from Two Randomized, Phase 3 Trials. *Journal of drugs in dermatology*, 14(8), 821-833.
- GRATACOS, J., DAUDEN, E., GOMEZ-REINO, J., et al. (2014). Health-related quality of life in psoriatic arthritis patients in Spain. *Reumatol Clin*, 10(1), 25-31.

- HANLY, J., RUSSELL, M., GLADMAN, D. (1988). Psoriatic spondyloarthropathy: a long term prospective study. *Ann Rheum Dis*, 47(5), 386-393.
- HAQUE, N., LORIES, R., DE VLAM, K. (2013). Comorbidities associated with psoriatic arthritis - a longitudinal observational cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*, 671.
- HER, M. & KAVANAUGH, A. (2014). A review of disease activity measures for psoriatic arthritis: what is the best approach? *Expert Rev Clin Immunol.*, 10(9), 1241-1254.
- HERNÁNDEZ-DÍAZ, S., VARAS-LORENZO, C., GARCÍA-RODRÍGUEZ, L. (2006). Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 98, 266–274.
- HERRINTON, L., LIU, L., CHEN, L., et al. (2012). Association between anti-TNF-alpha therapy and all-cause mortality. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 21(12), 1311-1320.
- HOFF, M., GULATI, A., ROMUNDSTAD, P., et al. (2015). Prevalence and incidence rates of psoriatic arthritis in central Norway: data from the Nord-Trøndelag health study (HUNT). *Ann Rheum Dis*, 74(1), 60-64.
- HU, S., HOLT, E., HUSNI, M., et al. (2010). Willingness-to-pay stated preferences for 8 health-related quality-of-life domains in psoriatic arthritis: a pilot study. *Semin Arthritis Rheum*, 39(5), 384-397.
- HUSTED, J., GLADMAN, D., FAREWELL, V., et al. (2001). Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 45(2), 151-158.
- HUSTED, J., THAVANESWARAN, A., CHANDRAN, V. & GLADMAN, D. (2013). Incremental effects of comorbidity on quality of life in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*, 40(8), 1349-1356.
- HUSTED, J., TOM, B., Schentag, C., et al. (2009). Occurrence and correlates of fatigue in psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(10), 1553-1558.
- HUYNH, D., ETZEL, C., COX, V., et al. (2013). Anti Citrullinated Peptide Antibody (ACPA) in Patients with Psoriatic Arthritis (PSA). *Ann Rheum Dis*, 72(Suppl 3), 673.
- HYPHANTIS, T., KOTSIS, K., TSIFETAKI, N., et al. (2013). Depressive symptoms were associated with Physical HRQoL in all but AS disorders, after adjustment for disease severity and pain. *Clin Rheumatol*, 32(5), 635-644.
- JANDUS, C., BIOLEY, G., RIVALS, J., et al. (2008). Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum*, 58(8), 2307-2317.
- KAGAMI, S., RIZZO, H., LEE, J., et al. (2010). Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol*, 130(5), 1373-1383.
- KANE, D., STAFFORD, L., BRESNIHAN, B. & FITZGERALD, O. (2003). A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)*, 42(12), 1460-1468.
- KAVANAUGH A, MEASE P, REIMOLD A, et al. (2016b). Secukinumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year follow-up from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Care & Research*.
- KAVANAUGH, A. & CASSELL, S. (2005). The assessment of disease activity and outcomes in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 23(5 Suppl 39), S142-S147.
- KAVANAUGH, A., MCINNES, I., MEASE, P., et al. (2016a). Efficacy of Subcutaneous Secukinumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis Stratified by Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Use: Results from the Randomized Placebo-controlled FUTURE 2 Study. *The Journal of Rheumatology*, 43(9), 1713-1717.
- KEARNEY, P., BAIGENT, C., GODWIN, J., et al. (2006). Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 332(7553), 1302–1308.
- KHRAISHI, M. & ASLANVOV, R. (2014). Prevalence of comorbidities in patients with psoriatic arthritis and their impact on cardiovascular risk and quality of life. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(Suppl 2), 739.
- KHRAISHI, M., ASLANOV, R., ZUREL, H. & KHRAISHI, S. (2013). Impact of Psoriatic Arthritis (PsA) on Health Care Utilization (HCU) and Quality of Life (QoL). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(Suppl 3), 681.

- KHRAISHI, M., MACDONALD, D., RAMPKAKIS, E., et al. (2011). Prevalence of patient-reported comorbidities in early and established psoriatic arthritis cohorts. *Clin Rheumatol*, 30(7), 877-885.
- KIBARI, A., COHEN, A., BITTERMAN, H., et al. (2014). Cardiac and cardiovascular morbidities in patients with psoriatic arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*, 73(Suppl2), 730.
- KINGSLEY, G., KOWALCZYK, A., TAYLOR, H., et al. (2012). A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 51(8), 1368-1377.
- KIVITZ, A., ESPINOZA, L., SHERRER, Y., et al. (2007). A comparison of the efficacy and safety of celecoxib 200 mg and celecoxib 400 mg once daily in treating the signs and symptoms of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 37, 164–173.
- KOTSIS, K., VOULGARI, P., TSIFETAKI, N., et al. (2012). Anxiety and depressive symptoms and illness perceptions in psoriatic arthritis and associations with physical health-related quality of life. *Arthritis Care Res (Hoboken.)*, 64(10), 1593-1601.
- KRUEGER, G., KOO, J., LEBWOHL, M., et al. (2001). The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol*, 137(3), 280-284.
- LASSUS, A. (1976). A comparative pilot study of azapropazone and indomethacin in the treatment of psoriatic arthritis and Reiter's disease. *Curr Med Res Opin*, 4(1), 65-69.
- LEATHAM, P., BIRD, H., WRIGHT, V. & FOWLER P. (1982). The run-in period in trial design: a comparison of two nonsteroidal anti-inflammatory agents in psoriatic arthropathy. *Agents Actions*, 12(1-2), 221-224.
- LEE, S., MENDELSON, A., SARNES, E. (2010). The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective. *P T*, 35(12), 680-689.
- LIN, A., RUBIN, C., KHANDPUR, R., et al. (2011). Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol*, 187(1), 490-500.
- LOFVENDAHL, S., THEANDER, E., SVENSSON, A., et al. (2014). Validity of diagnostic codes and prevalence of physician-diagnosed psoriasis and psoriatic arthritis in southern Sweden--a population-based register study. *PloS one*, 9(5), e98024.
- LONAUER, G. & WIRTH, W. (1980). Controlled double blind study on the effectiveness and adverse effects of acemetacin and indomethacin in the treatment of psoriatic arthritis. *Arzneimittelforschung*, 30(8A), 1440-1440.
- LOVE, J., ASPELUND, T., OGDIE, A., et al. (2013). Psoriatic Arthritis and Mortality-a Nation Wide Study. *Arthritis and Rheumatism*, 65, S441.
- MCDONOUGH, E., AYEARST, R., EDER, L., et al. (2014). Depression and anxiety in psoriatic disease: prevalence and associated factors. *J Rheumatol*, 41(5), 887-896.
- MCHUGH, N., BALACHRISHNAN, C., JONES, S. (2003). Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)*, 42(6), 778-783.
- MCINNES, I., MEASE, P. J., KIRKHAM, B., et al. (2015). Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial (Available online). *The Lancet*, 386(9999), 1137-1146.
- MCLNNES IB, MEASE PJ, RITCHLIN CT, et al. (2017). Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Rheumatology*, 56, 1993-2003.
- MCINNES, I., NASH, P., RITCHLIN, C., et al. (2018). Secukinumab for Psoriatic Arthritis: Comparative Effectiveness versus Licensed Biologics and Apremilast: a Network Meta-analysis. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 7(11), 1107-1123.
- MEASE, P. J. (2009). Assessing the impact of psoriatic arthritis on patient function and quality of life: lessons learned from other rheumatologic conditions. *Semin.Arthritis Rheum*, 38(4), 320-335.
- MEASE, P., GOFFE, B. (2005). Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 52(1), 1–19.

- MEASE, P., MCINNES, I., KIRKHAM, B., et al. (2015). Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*, 373(14), 1329-1339.
- MEASE, P., VAN DER HEIJDE, D., LANDEWÉ, R., et al. (2018a). Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis*, 77:890-897.
- MEASE, P., KAVANAUGH, A., REIMOLD, A., et al. (2018b). Secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis: efficacy and safety results through 3 years from the year 1 extension of the randomised phase III FUTURE 1 trial. *RMD Open*, 4:e000723.doi:10.1136/rmdopen-2018-000723.
- MINAUR, N., SAWYERS, S., PARKER, J., et al. (2004). Rheumatic disease in an Australian Aboriginal community in North Queensland, Australia. A WHO-ILAR COPCORD survey. *J Rheumatol*, 31(5), 965-972.
- MOK, C., KWOK, C., HO, L., et al. (2011). Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis and Rheumatism*, 63(5), 1182-1189.
- NASH P, MCINNES IB, MEASE PJ, et al. (2018a). Secukinumab Versus Adalimumab for Psoriatic Arthritis: Comparative Effectiveness up to 48 Weeks Using a Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Rheumatol Ther*, 5:99-122.
- NASH P, MEASE PJ, MCINNES IB, et al. (2018b). Efficacy and safety of secukinumab administration in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis Research & Therapy*, 20:47.
- NICE-NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. (2017). Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs [acessado em: 18.02.19]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA445/chapter/1-Recommendations>.
- NOORDENBOS, T., YEREMENKO, N., GOFITA, I., et al. (2012). Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis. *Arthritis Rheum*, 64(1), 99-109.
- OGDIE, A., LANGAN, S., LOVE, T., et al. (2013). Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)*, 52(3), 568-575.
- PBS - The Pharmaceutical Benefits Scheme. (2016). March 2016 PBAC Meeting. Positive recommendations. Secukinumab (Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd.). Indication: Psoriatic Arthritis. Available from: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/recommendations-pbac-march-2016>.
- PEDERSEN, O., SVENDSEN, A., EJSTRUP, L., et al. (2008). The occurrence of psoriatic arthritis in Denmark. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 67(10), 1422-1426.
- PODDUBNY, D. (2013). Axial spondyloarthritis: is there a treatment of choice? *Ther Adv.Musculoskelet.Dis*, 5(1), 45-54.
- RAYCHAUDHURI, S., RAYCHAUDHURI, S., GENOVESE, M. (2012). IL-17 receptor and its functional significance in psoriatic arthritis. *Mol.Cell Biochem*, 359(1-2), 419-429.
- ROSEN, C., MUSSANI, F., CHANDRAN, V., et al. (2012). Patients with psoriatic arthritis have worse quality of life than those with psoriasis alone. *Rheumatology (Oxford)*, 51(3), 571-576.
- RUDWALEIT, M., VAN DER HEIJDE, D., LANDEWE, R., et al. (2011). The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann.Rheum.Dis*, 70(1), 25-31.
- SALAFFI, F., DE ANGELIS, R., GRASSI, W., et al. (2005). Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol*, 23(6), 819-828.
- SAMPAIO-BARROS, P. (2011). Epidemiology of Spondyloarthritis in Brazil. *Am J Med Sci*, 341(4), 287-288.
- SAMPAIO-BARROS, P., CARVALHO, M., AZEVEDO, V., et al. (2004). Espondiloartropatias: Espondilite Anquilosante e Artrite Psoriásica. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 44(6), 464-469.

- SARAUX, A., GUILLEMIN, F., GUGGENBUHL, P., et al. (2005). Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis*, 64(10), 1431-1435.
- SARZI-PUTTINI, P., SANTANDREA, S., BOCCASSINI, L., et al. (2001). The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin Exp Rheumatol*, 19(1 Suppl 22), S17-20.
- SCHARDT, C., ADAMS, M., OWENS, T., et al. (2007). Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC medical informatics and decision making*, 7, 16.
- SCHENTAG, C., BEATON, M., RAHMAN, P. (1999). Fatigue in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*, 26, 1627.
- SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN). (2015). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh.
- SETTY, A. & CHOI, H. (2007). Psoriatic arthritis epidemiology. *Curr Rheumatol Rep*, 9(6), 449-454.
- SHBEEB, M., URAMOTO, K., GIBSON, L., et al. (2000). The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol*, 27(5), 1247-1250.
- SHERLOCK, J., JOYCE-SHAIKH, B., TURNER, S, et al. (2012). IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR γ mat+CD3+CD4-CD8- entheselial resident T cells. *Nat Med*, 18(7), 1069-1076.
- SMC – SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM. (2016). Secukinumab (Cosentyx) [1167/16]. Full submission [acessado em: 18.02.19]. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1167_16_secukinumab_Cosentyx/secukinumab_Cosentyx.
- SOKOLL, K. & HELLIWELL, P. (2001). Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*, 28(8), 1842-1846.
- SORIANO, E., MCHUGH, N. (2006). Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol*, 33(7), 1422-30.
- STRAND, V., MEASE, P., GOSSEC, L., et al. (2016). Secukinumab improves patient-reported outcomes in subjects with active psoriatic arthritis: results from a randomised phase III trial (FUTURE 1). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(1), 203-207.
- TAYLOR, W., GLADMAN, D., HELLIWELL, P., et al. (2006). Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*, 54(8), 2665-2673.
- TEZEL, N., YILMAZ, O., BODUR, H., et al. (2013). Is health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis worse than that of patients with psoriasis alone? *Int J Rheum Dis*, 18(1), 63-69.
- TORNQVIST, L., HUSMARK, T., LINDQVIST, U. & ALENIUS, G. (2013). Health-related quality of life in early psoriatic arthritis in comparison with early rheumatoid arthritis. A 5-year follow-up report from the Swedish early psoriatic arthritis registry and the Swedish early intervention in RA Registry. *Arthritis and Rheumatism*, 65, S142.
- TRONTZAS, P., ANDRIANAKOS, A., MIYAKIS, S., et al. (2005). Seronegative spondyloarthropathies in Greece: a population-based study of prevalence, clinical pattern, and management. The ESORDIG study. *Clin Rheumatol*, 24(6), 583-589.
- UNGPRASERT, P., THONGPRAYOON, C., DAVIS, J. (2016a). 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. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 45(4), 428-438.
- UNGPRASERT, P., THONGPRAYOON, C., DAVIS, J. M. (2016b). 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. *Clinical Rheumatology*, 35, 1795–1803.
- VAN DER HEIJDE, D., LANDEWE, R., MEASE, P., et al. (2016). Secukinumab provides significant and sustained inhibition of joint structural damage in a phase iii study of active psoriatic arthritis. *Arthritis & rheumatology*, 11(10), 1914-1921.

- VAN DER HEIJDE, D., SHARP, J., WASSENBERG, S. & GLADMAN, D. (2005). Psoriatic arthritis imaging: A review of scoring methods. *Ann Rheum Dis*, 64(Suppl. 2), ii61-ii64.
- VEALE, D. (2013). Psoriatic arthritis: recent progress in pathophysiology and drug development. *Arthritis Res Ther*, 15(6), 224.
- WILSON, F., ICEN, M., CROWSON, C., et al. (2009). Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol*, 36(2), 361-367.
- WONG, K., GLADMAN, D., HUSTED, J., et al. (1997). Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum*, 40(10), 1868-1872.
- WONG, Y. (2010). Manifestation of Radiological Abnormalities in Psoriatic Arthritis. *The Hong Kong Medical Diary*, 15, (5) 17-20.
- ZENG, Q., CHEN, R., DARMAWAN, J., et al. (2008). Rheumatic diseases in China. *Arthritis Res Ther*, 10(1), R17.
- ZINK, A., THIELE, K., HUSCHER, D., et al. (2006). Healthcare and burden of disease in psoriatic arthritis. A comparison with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*, 33(1), 86-90.