



## **DOCUMENTO PRINCIPAL**

**Solicitação de incorporação no SUS da tecnologia em saúde, [COSENTYX®](#) ([secuquinumabe](#)), para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, na primeira etapa de tratamento biológico, após falha da terapia padrão.**

São Paulo  
Abril de 2019

## CONTEÚDO

RESUMO EXECUTIVO .....	4
1. INTRODUÇÃO .....	8
2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA .....	11
2.1 Visão geral da doença .....	11
2.2 Diagnóstico .....	11
2.3 História natural da doença .....	12
2.4 Epidemiologia .....	13
2.5 Fatores de risco.....	13
2.6 Ônus da doença .....	14
2.6.1 Comorbidades.....	14
2.6.2 Mortalidade .....	15
2.6.3 Impacto da psoríase sobre a qualidade de vida relacionada à saúde .....	16
2.6.4 Impacto da psoríase sobre produtividade no trabalho e absenteísmo.....	17
2.7 Meta de tratamento da psoríase: PASI $\geq$ 90.....	17
2.8 Esquemas de tratamento .....	18
2.8.1 Consenso Brasileiro de Psoríase (2012).....	18
2.8.2 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do SUS de Psoríase .....	19
2.9 Necessidades médicas não atendidas .....	20
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA .....	21
3.1 Características gerais do medicamento.....	21
3.2 Esquema posológico para psoríase em placas moderada a grave .....	22
3.3 Tempo de tratamento .....	22
3.4 Necessidade de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas.....	23
3.5 Indicação proposta .....	23
3.6 Preço do medicamento .....	23
4. DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS .....	24
4.1 Tratamentos atuais disponíveis no SUS.....	24
4.2 Medicamentos sistêmicos não biológicos .....	24
4.2.1 Metotrexato.....	24
4.2.2 Acitretina .....	24
4.2.3 Ciclosporina.....	25

4.3	Medicamentos imunobiológicos .....	25
5.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA .....	27
5.1	Questão de pesquisa .....	27
5.2	Estratégia de busca.....	27
5.3	Crítérios de elegibilidade dos artigos .....	28
5.4	Crítérios de qualidade.....	29
5.5	Resultados da revisão sistemática da literatura.....	29
5.5.1	Seleção dos artigos .....	29
5.5.2	Caracterização dos estudos selecionados .....	31
5.5.3	Avaliação crítica dos estudos selecionados .....	35
5.6	Resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática da literatura .....	37
5.6.1	Sawyer <i>et al.</i> (2019) .....	37
5.6.2	De Carvalho <i>et al.</i> (2017) .....	38
5.6.3	Gómez-García <i>et al.</i> (2017) .....	39
5.6.4	Rungapiromnan <i>et al.</i> (2017) .....	43
5.6.5	CLARITY, 16 semanas (Bagel <i>et al.</i> , 2018).....	44
5.6.6	CARIMA, 52 semanas (von Stebut <i>et al.</i> , 2018) .....	46
5.6.7	CLEAR, 52 semanas (Blauvelt <i>et al.</i> , 2017b).....	49
5.6.8	JUNCTURE, 52 semanas (Lacour <i>et al.</i> , 2017).....	53
5.6.9	ERASURE e FIXTURE, 52 semanas (Strober <i>et al.</i> , 2017).....	56
5.6.10	ERASURE e FIXTURE, 52 semanas (Korman <i>et al.</i> , 2016).....	59
5.6.11	FEATURE, 52 semanas (Gottlieb <i>et al.</i> , 2016) .....	61
5.7	Discussão dos resultados dos estudos incluídos .....	64
5.8	Evidências complementares .....	68
5.9	Considerações finais .....	84
5.10	Meta-análise em rede.....	85
6.	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS .....	89
7.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA – ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	91
7.1	Caracterização do problema.....	91
7.2	População-alvo .....	93
7.3	Estrutura do modelo.....	93
7.4	Tipo de análise .....	95
7.5	Descrição da intervenção a ser comparada.....	97

7.6	Perspectiva do estudo .....	97
7.7	Taxa de desconto anual .....	97
7.8	Parâmetros utilizados no modelo.....	97
7.8.1	População .....	97
7.8.2	Taxa de resposta PASI .....	98
7.8.3	Taxa de descontinuação .....	99
7.8.4	Eventos adversos graves.....	100
7.8.5	Quantificação e custeio dos recursos .....	100
7.8.6	Análise de sensibilidade.....	106
7.9	Resultados .....	107
7.9.1	Resultado do caso base .....	107
7.9.2	Resultados da análise de sensibilidade.....	108
7.10	Conclusões.....	109
8.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	110
8.1	Objetivo .....	110
8.2	Método .....	110
8.2.1	Comparadores.....	111
8.2.2	População de pacientes elegíveis ao tratamento com biológicos no Ano 1 ...	111
8.2.3	População de novos pacientes elegíveis a terapia biológica no Anos 2021-2024	115
8.2.4	Migração de pacientes entre as terapias biológicas.....	115
8.2.5	Número total de pacientes estimados.....	117
8.2.6	Custo anual de medicamentos .....	119
8.2.7	Análise de sensibilidade.....	120
8.3	Resultados do caso base.....	121
8.3.1	Resultados da análise de sensibilidade.....	122
8.4	Conclusões.....	123
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	124
10.	LISTA DOS ANEXOS.....	132

## **RESUMO EXECUTIVO**

A psoríase é uma doença inflamatória crônica da pele e das articulações, imunomediada, de base genética, com grande polimorfismo de expressão clínica. De ocorrência universal, a psoríase acomete igualmente homens e mulheres. No Brasil, estima-se que cerca de 1,30% da população apresente o diagnóstico da psoríase. A psoríase pode manifestar-se de diversas formas, sendo a psoríase em placas a forma mais comum. A apresentação clínica da psoríase em placas varia amplamente, desde um envolvimento cutâneo mínimo até a cobertura quase total da superfície corporal.

Frequentemente, a psoríase está associada a um conjunto de comorbidades, como: artrite psoriásica, depressão, obesidade, síndrome metabólica, doenças autoimunes, neoplasias e linfoma, esteatose hepática, doença cardiovascular, doença pulmonar, aterosclerose e diabetes. Os pacientes com psoríase também apresentam um risco superior de desenvolver depressão ou ansiedade e de apresentar ideação suicida; além de uma incidência aumentada de doença cardíaca isquêmica, doença cerebrovascular e doença vascular periférica.

Vários estudos evidenciaram que os sintomas da psoríase, como dor, prurido e descamação, podem causar prejuízo físico considerável. A gravidade do prurido e da dor afeta negativamente os componentes de saúde física e mental. Além disso, a psoríase também impacta negativamente na atividade profissional, causando absenteísmo laboral, diminuição da produtividade, além do impacto negativo na capacidade para encontrar emprego.

O objetivo do tratamento da psoríase é a resolução completa dos sinais e sintomas cutâneos. A Agência Europeia de Medicamentos define este objetivo como “pele sem lesão ou quase sem lesão” ou PASI  $\geq 90$ , que consiste na melhora de 90% ou mais do valor de PASI inicial. Alcançar a resposta PASI  $\geq 90$  em pacientes com psoríase é alta e clinicamente relevante, dada a relação entre a melhora da pontuação PASI e a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Em estudos pivotais de secuquinumabe, significativamente mais pacientes com resposta PASI 90-100 obtiveram resposta DLQI 0/1 (sem impacto sobre a qualidade de vida causado pela doença de pele) comparados àqueles com resposta PASI 75-89 (69,4% vs. 47,1 – semana 12; 74,0% vs. 56,7% - semana 52;  $p < 0,001$  para ambas as comparações).

De acordo com a diretriz da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), a fototerapia e os agentes sistêmicos convencionais como o metotrexato, a cicloporina e a acitretina, consistem na base do tratamento medicamentoso da psoríase em placas. Já o uso dos imunobiológicos é reservado, na maioria dos casos, para pacientes com psoríase moderada a grave que tenham apresentado falha terapêutica, contraindicação ou intolerância aos medicamentos sistêmicos não biológicos.

É importante salientar que o surgimento dos agentes biológicos, como uma nova opção terapêutica, representou um avanço considerável para o manejo dos pacientes com psoríase moderada a grave. Muitas vezes, constituem-se na última alternativa terapêutica para muitos pacientes e, em geral, são considerados mais seguros do que as terapias convencionais. Na prática clínica, os especialistas observaram o grande impacto positivo que os tratamentos biológicos apresentaram em pacientes nos últimos anos, reduzindo a necessidade de hospitalização por longos períodos para tratamento ou monitoramento. Neste contexto, recentemente a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) recomendou a incorporação de adalimumabe, secuquinumabe e ustequinumabe como alternativas aos agentes sistêmicos convencionais no tratamento da psoríase em placas moderada a grave.

O secuquinumabe (COSENTYX®) é o único biológico anti-IL-17A totalmente humano e altamente seletivo, disponível no SUS, que se liga de maneira seletiva à citocina pró-inflamatória interleucina 17A (IL-17A), neutralizando-a e impedindo de interagir com o receptor da IL-17. Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida com o objetivo de buscar por evidências científicas que respondessem se o uso de secuquinumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave. Como resultado, quatro revisões sistemáticas com meta-análises e sete estudos clínicos controlados e randomizados foram incluídos. De acordo com a literatura, os benefícios de secuquinumabe são, resumidamente:

- É o único biológico anti-IL-17A totalmente humano e altamente seletivo, disponível no SUS, que proporciona a 79% dos pacientes, a pele sem lesão ou quase sem lesão – PASI 90 a 100;
- Possui rápido início de ação, apresentando melhora significativa das lesões nas primeiras semanas de tratamento;

- Demonstrou eficácia superior *versus* ustequinumabe em dois estudos *head-to-head*. Com secuquinumabe, 79% dos pacientes atingiram PASI 90 (pele quase sem lesão) e 44% atingiram PASI 100 (pele sem lesão) na semana 16 e respectivamente, 76% e 46%, na semana 52;

- Resposta sustentada por até 5 anos;

- Bom perfil de segurança mantido em longo prazo, sem aumento do risco de tuberculose, com imunogenicidade e índice de reações no local de aplicação quase zero;

- Oferece tratamento completo, pois o secuquinumabe demonstrou eficácia também em outras manifestações da doença psoriásica: lesões de psoríase do couro cabeludo, palmoplantares, ungueais, psoríase em placas moderada a grave com artrite psoriásica concomitante;

- 99,4% dos pacientes relataram se sentir confortáveis com autoadministração em casa, sem a supervisão de uma equipe médica.

Adicionalmente, uma meta-análise em rede foi conduzida pela Novartis para avaliar a eficácia do secuquinumabe 300 mg comparado com outros biológicos aprovados para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave. Os resultados desta meta-análise indicaram que o secuquinumabe 300 mg teve a maior probabilidade de ser o tratamento mais efetivo nas semanas 4, 8 e 16 *versus* os demais biológicos avaliados e disponíveis no Brasil. Na semana 12, secuquinumabe foi mais efetivo que adalimumabe e ustequinumabe, independente do tipo de análise realizado.

Desta forma, solicitamos a incorporação de secuquinumabe no SUS na 1ª etapa do tratamento biológico para psoríase em placas moderada a grave. Nesta indicação, a dose recomendada é de 300 mg por injeção subcutânea, com administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de administração de manutenção mensal. Cada dose de 300 mg de secuquinumabe é administrada na forma de 2 injeções subcutâneas de 150 mg. O preço ofertado ao Ministério da Saúde para a incorporação de secuquinumabe 150 mg na indicação proposta é de R\$ 634,00 por caneta preenchida, incluindo impostos.

Conforme apresentado na avaliação econômica, o secuquinumabe mostrou-se como a alternativa biológica com melhor relação de custo por resposta PASI  $\geq 90$ , em comparação com os

demais tratamentos biológicos disponíveis no SUS. Os resultados em 16 semanas e em 52 semanas foram de R\$ 13.296 e de R\$ 30.796 por resposta PASI  $\geq$ 90, respectivamente. O custo por resposta sustentada de PASI  $\geq$ 90 com secuquinumabe foi de R\$ 16.586. Os resultados das análises de sensibilidade confirmaram os resultados obtidos no caso base, sendo que em todos os cenários avaliados, o secuquinumabe mostrou-se como a alternativa biológica com melhor relação custo por resposta.

Por fim, a análise de impacto orçamentário estimou o investimento necessário para o posicionamento de secuquinumabe na 1ª etapa de tratamento da psoríase em placas moderada a grave. De acordo com os resultados, calcula-se que seja necessário um investimento de aproximadamente R\$ 3,9 milhões no primeiro ano da incorporação de secuquinumabe no SUS. Os cenários avaliados na análise de sensibilidade, confirmaram os resultados de incremento no orçamento decorrente da incorporação desta tecnologia no SUS.



## 1. INTRODUÇÃO

De acordo com o relatório de recomendação de medicamentos biológicos para o tratamento da psoríase moderada a grave da CONITEC (CONITEC,2018a), os membros do Plenário decidiram por recomendar a incorporação de quatro agentes biológicos (adalimumabe, etanercepte, secuquinumabe e ustequinumabe) para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave no SUS. Após análise das contribuições recebidas durante a Consulta Pública, que se deu entre 26/maio e 24/junho/2018, o Plenário da CONITEC decidiu por recomendar a incorporação de adalimumabe como 1ª etapa de tratamento biológico, após falha da terapia padrão; secuquinumabe e ustequinumabe, como 2ª etapa de tratamento biológico, após falha com adalimumabe; além de etanercepte como 1ª etapa de tratamento biológico para pacientes pediátricos.

Com base no relatório de recomendação da CONITEC (CONITEC,2018a), resumidamente, a Comissão qualifica todos os biológicos avaliados como seguros e eficazes no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, sendo que o secuquinumabe mostrou-se como o de melhor resposta clínica de acordo com a meta-análise realizada por de Carvalho *et al.* (2017) e Nast *et al.* (2015) respectivamente, em 16 e 24 semanas. Entretanto, apesar de ser o medicamento com maior eficácia dentre os medicamentos avaliados, a Comissão decidiu por posicionar o secuquinumabe apenas na 2ª etapa de tratamento biológico da psoríase em placas moderada a grave.

Com relação à definição de etapas de tratamento biológico, é importante destacar que, até o momento, nenhuma das principais Agências Internacionais de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) recomendou a incorporação de biológicos em diferentes etapas de tratamento. De forma geral, as agências de ATS do Reino Unido, Canadá, Escócia, Espanha e Austrália recomendaram o uso de biológicos, todos na mesma etapa de tratamento, sem diferenciação entre os mesmos, quanto à etapa terapêutica (NICE, 2015; CADTH, 2015; SMC, 2015; AEMPS, 2015; PBS; 2015). Basicamente, a população elegível ao tratamento com biológicos constitui-se daqueles indivíduos com psoríase em placas moderada a grave que não responderam a terapias sistêmicas padrão (incluindo ciclosporina, metotrexato e fototerapia), intolerantes ou que têm uma contraindicação a esses tratamentos (NICE, 2015).

Vale ressaltar que, como evidenciado pela literatura (Amin *et al.*, 2018; Davison *et al.*, 2017), nenhum tratamento biológico pode ser considerado como uma única opção efetiva para todos os perfis de pacientes com psoríase, sendo que a escolha dos tratamentos deve ser atribuída aos médicos, e esta deverá ser baseada nos fatores clínicos e comorbidades de cada paciente dentro da sua prática clínica. Amin *et al.* (2018) investigaram diferentes perfis de pacientes, considerando pacientes com psoríase acompanhada de diferentes comorbidades, como por exemplo, artrite psoriásica, esclerose múltipla, insuficiência cardíaca congestiva, doença inflamatória do intestino, hepatite B, tuberculose latente, ou ainda pacientes pediátricos ou mulheres em idade fértil. Segundo os autores, a recomendação da primeira, segunda e terceira etapa de tratamentos biológicos é diferente para cada perfil avaliado, inviabilizando, portanto, a recomendação de um único agente biológico para todos os perfis de pacientes com psoríase (Amin *et al.*, 2018).

Outro ponto a se considerar é o fato de que na busca por evidências científicas clínicas realizadas pela CONITEC, não foram encontrados na literatura, estudos que mostrassem a efetividade dos biológicos em diferentes etapas de tratamento (1ª ou 2ª etapa). De acordo com o relatório, os estudos considerados na revisão sistemática foram realizados na população com psoríase em placas moderada a grave, sem diferenciação exata de quantos biológicos já haviam sido usados anteriormente em cada grupo avaliado (CONITEC, 2018a).

Adicionalmente, durante a Consulta Pública sobre este pleito, vários profissionais de saúde manifestaram a discordância quanto à recomendação de biológicos em diferentes etapas de tratamento (CONITEC, 2018b). Alguns profissionais complementaram esta argumentação, afirmando que a escolha do agente biológico em 1ª ou 2ª etapa de tratamento deve ser baseada nas peculiaridades de cada paciente, não sendo possível, portanto, uma recomendação geral para todos os tipos de pacientes (CONITEC, 2018b).

Com base no relatório de recomendação da CONITEC publicado em seu sítio eletrônico, o ranqueamento dos biológicos em 1ª ou 2ª etapa de tratamento, basicamente, se deu pelo critério econômico de custo por resposta dos agentes biológicos avaliados (CONITEC, 2018a). Sob este aspecto, é importante destacar que o preço das tecnologias em saúde incorporadas no SUS é negociado anualmente pelo Ministério da Saúde com os respectivos laboratórios fabricantes e, dependendo da redução dos preços, a ordem de ranqueamento dos produtos pode ser alterada.

Portanto, o custo por resposta não deve ser um critério para definição de etapas de terapia biológica.

Desta forma, a Novartis vem pela presente solicitar a incorporação de secuquimumabe no SUS para o tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave, como primeira etapa de tratamento biológico. Para tanto, apresenta neste documento:

- Evidências científicas adicionais que comprovam superioridade aos biológicos disponíveis no SUS, incluindo adalimumabe e ustequimumabe;
- Novas análises econômicas, considerando os biológicos atualmente disponíveis no SUS.

## **2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA**

### **2.1 Visão geral da doença**

A psoríase é uma doença inflamatória crônica da pele e das articulações, imunomediada, de base genética, com grande polimorfismo de expressão clínica (Sociedade Brasileira de Dermatologia [SBD], 2012). As causas exatas da psoríase não são conhecidas, mas acredita-se que se desenvolva com a contribuição de fatores genéticos e de fatores ambientais (Parisi *et al.*, 2013). A citocina pró-inflamatória interleucina-17A desempenha um papel crucial na patogênese da psoríase, atuando por estimulação dos queratinócitos a secretar quimiocinas e outros mediadores inflamatórios que recrutam células inflamatórias adicionais (Langley *et al.*, 2014). A psoríase pode manifestar-se de diversas formas, sendo a psoríase em placas a forma mais comum, presente em mais de 80% dos pacientes com psoríase (Menter *et al.*, 2008; Raut *et al.*, 2013). A apresentação clínica da psoríase em placas varia amplamente, desde um envolvimento cutâneo mínimo até a cobertura quase total da superfície corporal. As placas surgem frequentemente nos cotovelos e joelhos, na região lombo-sacra, na região genital, no couro cabeludo, sendo a distribuição das lesões tendencialmente simétrica. As lesões podem surgir em locais da pele sujeitas a trauma ou pressão e, nos casos graves, pode afetar grande parte da superfície corporal. Alterações nas unhas, como depressões e distrofia ungueal, podem ser observadas em cerca de metade dos indivíduos (Griffiths & Baker, 2007; Raut *et al.*, 2013). Cerca de 20% dos casos de psoríase correspondem à forma moderada a grave (Menter *et al.*, 2008).

### **2.2 Diagnóstico**

O diagnóstico da psoríase em placas é baseado numa história clínica e exame físico minuciosos. O início das lesões, relato de potenciais fatores desencadeantes, sintomas associados (por exemplo, prurido, dor, sensibilidade, irritação) e a história familiar guiam o médico no diagnóstico de psoríase. Os critérios de diagnóstico da psoríase incluem: (1) Morfologia característica de eritema, descamação e espessamento/infiltração; (2) Envolvimento do couro cabeludo; (3) Envolvimento ungueal (depressões “puntiformes”, onicólise, deformações da lâmina e manchas de óleo); (4) Envolvimento das áreas intertriginosas; (5) História familiar de psoríase (Johnson & Armstrong, 2013).

A biópsia da pele não é, por rotina, necessária para o diagnóstico da psoríase (Johnson & Armstrong, 2013). Contudo, a histopatologia revela que as lesões psoriásicas consistem em espessamentos por infiltrados inflamatórios de leucócitos, células dendríticas, macrófagos e linfócitos T na derme (camada interna vascularizada da pele) e de neutrófilos e alguns linfócitos T na epiderme (Griffiths & Baker, 2007; Nestle *et al.*, 2009).

### 2.3 História natural da doença

A história natural da psoríase e fatores de prognóstico que influenciam a sua evolução e gravidade não se encontram completamente esclarecidos. As manifestações iniciais da doença ocorrem habitualmente em dois períodos etários: entre os 15 e 22 anos ou entre os 55 e os 60 anos (Griffiths & Baker, 2007). O decurso da psoríase pode ser variável contemplando fases de exacerbação e fases de remissão espontânea da doença (Menter *et al.*, 2011). A psoríase é frequentemente categorizada em leve, moderada e grave, variando muito quanto à sua gravidade. A maioria dos pacientes apresentam formas leves da doença, e aproximadamente 20% dos pacientes têm psoríase moderada a grave (Menter *et al.*, 2008). O Índice de Gravidade e Extensão da Psoríase (PASI, do inglês *Psoriasis Area and Severity Index*), a Avaliação Global da Doença pelo Médico (PGA, *Physician Global Assessment*), a Avaliação Global do Investigador (IGA, *Investigator's Global Assessment*) e a Área de Superfície Corporal (BSA, *Body Surface Area*) afetada são habitualmente utilizados para determinar a gravidade da psoríase. Adicionalmente, o Índice Dermatológico de Qualidade de Vida (DLQI, *Dermatology Life Quality Index*), uma avaliação da qualidade de vida relacionada com a saúde e respondido pelo paciente na forma de questionário, pode ser utilizado para determinar o impacto na vida pessoal e profissional causado pela doença dermatológica (Finley & Khan, 1994).

O índice PASI constitui uma ferramenta padronizada e validada para determinar a gravidade da psoríase em placas crônica. Esta escala alia a extensão da psoríase com a gravidade do eritema, infiltração e descamação, podendo assumir pontuações que variam entre 0 e 72 [European Medicine Agency (EMA), 2004]. O índice PASI é considerado por muitos como a ferramenta de referência para determinação da gravidade da doença (Leman & Burden, 2008). A PGA ou IGA

representa a avaliação pelo médico/investigador da gravidade geral da psoríase numa escala de 5 a 7 pontos, variando entre “pele sem lesão” e “grave” (EMA, 2004; Langley *et al.*, 2015).

Existe alguma variabilidade nas definições de gravidade da psoríase e não existe consenso ou uma definição amplamente aceita sobre o que representa uma doença leve, moderada ou grave. Na prática clínica, nos últimos anos, a psoríase moderada a grave tem sido definida como PASI >10, BSA>10, ou DLQI>10, também conhecida como “a regra dos dez” (Mrowietz *et al.*, 2011; SBD, 2012).

## **2.4 Epidemiologia**

De ocorrência universal, a psoríase acomete igualmente homens e mulheres. No Brasil, de acordo com um estudo realizado por Romiti *et al.* (2017), envolvendo 8.947 indivíduos residentes em 26 estados brasileiros, entre outubro de 2015 a janeiro de 2016, cerca 1,30% da população foi diagnosticada com psoríase por um médico. A prevalência por gênero foi de 1,15% nas mulheres e de 1,47% nos homens. Os autores observaram um aumento da prevalência de psoríase relacionada à idade: 0,58% em indivíduos com menos de 30 anos; 1,39% entre 30 e 60 anos; 2,29% acima de 60 anos. Adicionalmente, foram observadas diferenças nas prevalências de psoríase entre as regiões brasileiras: 1,88% no Sudeste, 1,86% no Sul, 1,06% no Nordeste, 1,00% no Centro-Oeste e 0,92% no Norte (Romiti *et al.*, 2017).

## **2.5 Fatores de risco**

As causas de psoríase não são claras, embora existam vários fatores de risco identificados, tais como a história familiar (componente hereditário) e fatores de risco ambientais, como por exemplo, o trauma na pele, patologias de pele prévias, tabagismo, obesidade e certos fármacos, incluindo os betabloqueadores e o lítio (Griffiths & Baker, 2007; Huerta *et al.*, 2007; Menter *et al.*, 2011).

A predisposição genética para desenvolvimento da doença parece estar relacionada. Cerca de 30% dos pacientes com psoríase têm história familiar num parente de primeiro ou segundo grau, e o risco de desenvolver psoríase parece ser de 20% se um dos pais tem psoríase e de cerca

de 75% se ambos os progenitores são afetados (Coimbra *et al.*, 2012). A base da genética molecular da psoríase é complexa, com evidência do envolvimento de múltiplos genes (Coimbra *et al.*, 2012). Os doentes com psoríase apresentam uma substancial heterogeneidade genética, e é provável que esta heterogeneidade conduza a diferenças na patogênese da doença, explicando as diferentes respostas ao tratamento observadas (Coimbra *et al.*, 2012). O desenvolvimento e exacerbação da psoríase parecem envolver uma interação entre fatores de risco genéticos e ambientais, sendo geralmente desencadeada por infeções, inflamação, estresse, lesão cutânea e fármacos (Coimbra *et al.*, 2012).

## **2.6 Ônus da doença**

### **2.6.1 Comorbidades**

A psoríase está associada a um conjunto de comorbidades, sendo as mais frequentes: artrite psoriásica, depressão, obesidade, síndrome metabólica, doenças autoimunes (por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerativa), neoplasias e linfoma, esteatose hepática, doença cardiovascular, doença pulmonar, aterosclerose e diabetes (Farley & Menter, 2011). Cerca de 7% a 42% dos pacientes com psoríase irão desenvolver artrite psoriásica (Farley & Menter, 2011).

Os pacientes com psoríase também apresentam um risco superior de desenvolver depressão ou ansiedade e de apresentar ideação suicida (Farley & Menter, 2011; Lynde *et al.*, 2009; Schmitt & Ford, 2007). A prevalência de depressão em pacientes com psoríase varia entre 16,5% e 32% (Lynde *et al.*, 2009; Schmitt & Ford, 2007). Quando se determinou a prevalência de depressão em pacientes com várias doenças dermatológicas, os pacientes com psoríase grave apresentaram as prevalências mais elevadas, com 7,2% a expressar pensamento suicida (Farley & Menter, 2011). Um estudo sugere que o controle da psoríase se associa a melhorias nos sintomas psicológicos (Tyring *et al.*, 2006).

Adicionalmente, a incidência de doença de Crohn em pacientes com psoríase foi descrita como sendo de 3,8 a 7,5 vezes superior à verificada na população em geral (Menter *et al.*, 2011). A síndrome metabólica e seus componentes (diabetes do tipo 2, hipertensão, hiperlipidemia, obesidade e doença cardíaca coronária) foram significativamente associadas à psoríase moderada a grave (Sommer *et al.*, 2006).

A psoríase é também um fator de risco independente de doença cardiovascular. Os pacientes com psoríase apresentam um aumento de calcificação das artérias coronárias e têm uma incidência aumentada de doença cardíaca isquêmica, doença cerebrovascular e doença vascular periférica (Farley & Menter, 2011; Gelfand *et al.*, 2009; Prodanovich *et al.*, 2009); e os pacientes com psoríase grave apresentam um aumento de 44% no risco de infarto do miocárdio (Gelfand *et al.*, 2009). Uma meta-análise recente de 27 estudos confirmou a associação entre a psoríase e o diabetes tipo 2, mostrando que os indivíduos com psoríase leve e com psoríase grave apresentaram uma probabilidade 1,53 e 1,97 vezes superior, respectivamente, de desenvolver diabetes comparativamente a indivíduos sem psoríase (Armstrong *et al.*, 2013a). Por fim, a obesidade foi associada a várias doenças mediadas imunologicamente, incluindo a psoríase. A obesidade correlaciona-se com a gravidade da psoríase e pode afetar negativamente o controle da doença (Farley & Menter, 2011).

### 2.6.2 Mortalidade

Em um estudo conduzido por Gelfand *et al.* (2007), não se observou qualquer efeito da psoríase leve na mortalidade [*odds ratio* (OR) de 1,0 com 95% de intervalo de confiança (IC95%) de 0,97-1,02], enquanto que os pacientes com psoríase grave mostraram um aumento global da mortalidade comparativamente à população em geral (OR: 1,5; IC95%: 1,3-1,7).

Os pacientes do gênero masculino e do gênero feminino com psoríase grave morrem 3,5 e 4,4 anos mais cedo, respectivamente, que os indivíduos sem psoríase ( $p < 0.001$ ), conforme Gelfand *et al.* (2007). Num estudo que avaliou causas de morte, em particular, os pacientes com psoríase grave foram associados a um risco aumentado de morte por uma variedade de causas, sendo a morte cardiovascular a etiologia mais comum (Abuabara *et al.*, 2010). Uma revisão sistemática da literatura avaliou as taxas de eventos cardiovasculares em pacientes com psoríase e evidenciou um risco aumentado de infarto do miocárdio (OR: 1,25; IC95%: 1,03-1,52) comparativamente à população em geral (Horreau *et al.*, 2013). O risco de infarto do miocárdio foi mais pronunciado em pacientes com psoríase grave e com início precoce da doença (Horreau *et al.*, 2013).



### 2.6.3 Impacto da psoríase sobre a qualidade de vida relacionada à saúde

Vários estudos evidenciaram que os sinais e sintomas da psoríase, como dor, prurido e descamação, podem causar prejuízo físico considerável (Armstrong *et al.*, 2012). A gravidade do prurido e da dor afeta negativamente os componentes de saúde física e mental (Lewis-Beck *et al.*, 2013). Em um questionário aplicado pela *US National Psoriasis Foundation* entre 2003 e 2011 (N = 5.604), mais de 80% dos pacientes declararam que a psoríase impactou no seu bem-estar físico e social (Armstrong *et al.*, 2012). Adicionalmente, em um estudo transversal, a presença e o nível dos sintomas clínicos foram maiores conforme os níveis de gravidade da psoríase (Zhao *et al.*, 2014). Os pacientes com psoríase grave apresentaram maior probabilidade de experimentar prurido moderado a grave que os pacientes com psoríase moderada ou com psoríase leve (83%, 59% e 7%, respectivamente;  $p < 0,05$ ), dor moderada a grave que os pacientes com psoríase moderada ou com psoríase leve (40%, 20% e 3%, respectivamente;  $p < 0,05$ ), e descamação moderada a grave que os pacientes com psoríase moderada ou com psoríase leve (89%, 73% e 9%, respectivamente;  $p < 0,05$ ), de acordo com o estudo de Zhao *et al.* (2014).

Um estudo com 323 pacientes com psoríase em placas moderada a grave acompanhados em 17 clínicas dermatológicas na Itália indicou que aproximadamente 50% dos pacientes tiveram raiva, aborrecimento e irritação (Linder *et al.*, 2009). Entre os aspectos da vida comprometidos pela psoríase, foram incluídos a escolha do vestuário (57%), as interações sociais (43%) e a higiene pessoal (31%). A doença foi frequentemente vista pelos pacientes como incompreensível, sem cura e incontrolável (Linder *et al.*, 2009). Além do impacto psicológico e físico da psoríase, a doença também afetou as atividades diárias dos pacientes, que foram descritas pelos pacientes em um questionário sobre atividades no mês anterior à pesquisa, dificuldades para dormir, na utilização das suas mãos, em caminhar, em manter-se sentado por períodos longos de tempo, além da interferência com a atividade sexual (Shah *et al.*, 2015).

Os resultados de um estudo realizado nos Estados Unidos mostraram que 82,9% dos pacientes sentiram, frequentemente ou sempre, a necessidade de esconder a sua pele afetada pela psoríase, e 74,3% referiram que a autoconfiança foi, pelo menos frequentemente, afetada pela psoríase (Weiss *et al.*, 2002). A pontuação mediana do estado de saúde avaliada pelo instrumento *EuroQol-5 Dimensions* (EQ-5D) foi 13,0% inferior em pacientes com psoríase do que em indivíduos saudáveis ( $p < 0,001$ ) (Weiss *et al.*, 2002). Adicionalmente, a psoríase grave mostrou

um impacto maior na qualidade de vida, quando comparada com a psoríase leve (pontuação DLQI média de 8,5 vs. 6,4;  $p=0,002$ ), conforme reportado por Meyer *et al.* (2010). Os pacientes com psoríase moderada a grave apresentaram pontuações significativamente inferiores no EQ-5D, comparativamente à população geral (Weiss *et al.*, 2002; Norlin *et al.*, 2012).

Um dado surpreendente foi o resultado de um estudo que demonstrou que a psoríase tem um impacto na qualidade de vida similar ao de doenças sistêmicas, reconhecidas como mais graves, como o câncer, doença cardíaca, hipertensão arterial e depressão (Fernandes, 2010).

#### **2.6.4 Impacto da psoríase sobre produtividade no trabalho e absenteísmo**

Cerca de 18% dos pacientes com idades compreendidas entre os 18 e 54 anos referiram que a psoríase interferiu negativamente com a sua atividade profissional, causando absenteísmo laboral. Os pacientes com psoríase faltaram em média 2,3 a 26 dias por ano devido à sua doença (Finlay & Coles, 1995; Wu *et al.*, 2009). Em uma pesquisa nacional efetuada nos EUA em 2004, os pacientes com psoríase não só faltavam mais ao trabalho, como relataram uma diminuição da produtividade, comparativamente com o grupo controle (Pearce *et al.*, 2006). Em um estudo canadense, 38% dos pacientes com psoríase moderada a grave referiram que a psoríase condicionou a sua opção de carreira ou a capacidade para encontrar emprego (Fernandes, 2010).

#### **2.7 Meta de tratamento da psoríase: PASI $\geq 90$**

O objetivo do tratamento da psoríase é a resolução completa dos sinais e sintomas cutâneos (Mrowietz, 2012). A Agência Europeia de Medicamentos define este objetivo como “pele sem lesão ou quase sem lesão” ou PASI  $\geq 90$  (EMA, 2004; Puig, 2015), que consiste na melhora de 90% ou mais do valor de PASI inicial. O desfecho PASI  $\geq 90$  é também considerado como uma "medida de resposta ótima" pela *American Academy of Dermatology* (Godse, 2017).

Alcançar a resposta PASI  $\geq 90$  em pacientes com psoríase é alta e clinicamente relevante, dada a relação entre a melhora da pontuação PASI e a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Em um estudo recente de Elewski *et al.* (2017), significativamente mais pacientes com resposta PASI 90-100, na semana 12, obtiveram resposta DLQI 0/1 (sem impacto sobre a qualidade

de vida causado pela doença de pele) comparados àqueles com resposta PASI 75-89 (69,4% vs. 47,1;  $p < 0,001$ ). Diferença significativa na resposta DLQI 0/1 também foi observada no período de 52 semanas (74,0% vs. 56,7%;  $p < 0,001$ ). Esses achados confirmam que o PASI 90-100 é um objetivo terapêutico relevante na psoríase moderada a grave comparado com PASI 75-89, considerando a qualidade de vida do paciente.

## **2.8 Esquemas de tratamento**

A seleção do tratamento é determinada pelo tipo e gravidade da psoríase (Mrowietz, 2012). O tratamento inicial para a psoríase leve inclui os corticosteroides tópicos e a fototerapia; o tratamento inicial para a psoríase moderada a grave inclui a fototerapia e a terapêutica sistêmica, incluindo os agentes biológicos, em monoterapia ou em associação (Mrowietz, 2012).

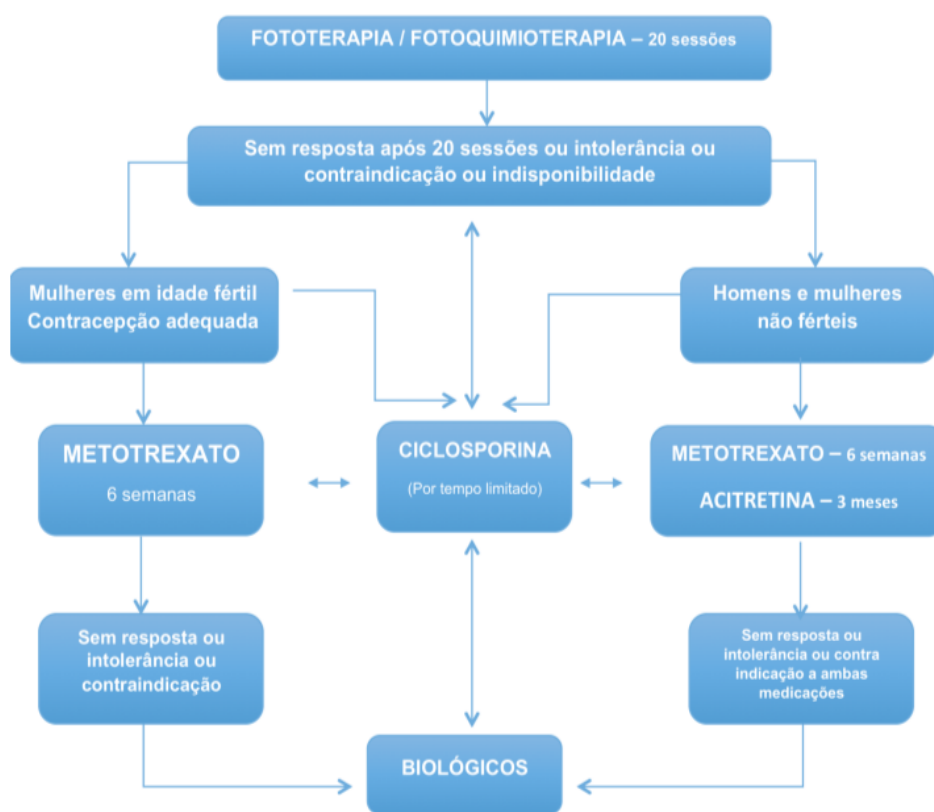
### **2.8.1 Consenso Brasileiro de Psoríase (2012)**

De acordo com a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), o tratamento da psoríase depende da forma clínica da doença, da gravidade e extensão, da idade, sexo, escolaridade e das condições do paciente, em relação à saúde geral e situação socioeconômica (SBD, 2012). Também deve ser levado em conta o que a psoríase representa no que se refere ao comprometimento da qualidade de vida do paciente. Às vezes, quadros clínicos mais localizados podem ser responsáveis por comprometer vários aspectos da vida do paciente, se situados, por exemplo, nas mãos, nos genitais e na face (SBD, 2012). Portanto, é fundamental que os aspectos psicossociais sejam sempre levados em conta, quando da avaliação das opções terapêuticas. Por outro lado, o tratamento em si pode representar dificuldades, prejudicando o lazer e as atividades de trabalho. Toda essa situação leva a quadros de estresse recorrente, resultante de uma doença que pode comprometer as relações sociais e interferir com as funções diárias. É importante considerar qual o aspecto da qualidade de vida está comprometido nesses indivíduos para decidir que forma de intervenção é necessária além do tratamento clínico (SBD, 2012).

Os quadros leves, sem comprometimento da qualidade de vida, podem ser tratados apenas com medicações tópicas. Estas costumam ser utilizadas também como adjuvantes da fototerapia

ou da medicação sistêmica. Na psoríase moderada a grave, a SBD recomenda a fototerapia como a primeira opção terapêutica. Os agentes sistêmicos metotrexato, ciclosporina e acitretina são indicados em caso de não resposta, contraindicação ou indisponibilidade da fototerapia. Segundo a SBD, o uso dos imunobiológicos é reservado, na maioria dos casos, para pacientes com psoríase moderada a grave (PASI, BSA OU DLQI >10) que tenham apresentado falha terapêutica, contraindicação ou intolerância às terapias sistêmicas tradicionais (SBD, 2012).

O algoritmo de tratamento para psoríase moderada a grave proposto pela SBD está representado na Figura 1.



**Figura 1.** Algoritmo de tratamento da psoríase moderada a grave. Adaptado de: Consenso Brasileiro de Psoríase 2012: Guia de Avaliação e Tratamento. Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD, 2012).

## 2.8.2 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do SUS de Psoríase

Após a decisão favorável da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) à incorporação dos medicamentos adalimumabe (1ª etapa de tratamento biológico), secuquinumabe (2ª etapa de tratamento biológico), ustequinumabe (2ª etapa de tratamento

biológico) e etanercepte (1ª etapa de tratamento biológico pediátrico) para o tratamento da psoríase moderada a grave, no âmbito do SUS, (CONITEC, 2018a), aguarda-se a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de 2013 (PCDT, 2013), com a nova inclusão destes biológicos para o tratamento de pacientes com psoríase.

## **2.9 Necessidades médicas não atendidas**

Apesar dos avanços no tratamento da psoríase, os atuais tratamentos ainda não atendem as necessidades de muitos pacientes com psoríase, conforme apontam as evidências científicas (Schäfer *et al.*, 2010; Armstrong *et al.*, 2013b; Yeung *et al.*, 2013) e resumidas a seguir:

- 2/3 dos pacientes que atingem PASI 75 (ou pelo menos 75% de melhora comparativo ao valor PASI medido antes do início do tratamento) ainda apresentam qualidade de vida comprometida (Schäfer *et al.*, 2010); desta forma, o percentual de pacientes que atingem o PASI 90, ou seja, a melhora de pelo menos 90% em relação ao estado basal, caracterizando pele sem lesão ou quase sem lesão, é considerado uma melhor evidência de eficácia (EMA, 2004);
- Escores de DLQI 0 (indicando que a psoríase não tem impacto na qualidade de vida) foram observados com frequência de 2 e 2,6 vezes superior em pacientes que atingiram PASI 90 e PASI 100, respectivamente, quando comparados a pacientes que atingiram PASI 75 a <90 (Schäfer *et al.*, 2010);
- 52,3% dos pacientes com psoríase moderada e 42% com psoríase grave estão insatisfeitos com o tratamento (Armstrong *et al.*, 2013b);
- Aproximadamente 40 a 50% dos pacientes com psoríase não seguem seus tratamentos (Yeung *et al.*, 2013). Os principais motivos são a falta de eficácia, eficácia limitada e os eventos adversos (Yeung *et al.*, 2013).

### **3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA**

#### **3.1 Características gerais do medicamento**

COSENTYX® (secuquinumabe) é um anticorpo da imunoglobulina G1 (IgG1) totalmente humano que se liga de maneira seletiva à citocina pró-inflamatória interleucina 17A (IL-17A), neutralizando-a e impedindo de interagir com o receptor da IL-17, que se expressa em vários tipos celulares. Conseqüentemente, inibe a liberação de mediadores de dano tecidual, quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias e reduz as contribuições mediadas pela IL-17A para as doenças inflamatórias e autoimunes (Bula de Cosentyx® - Anexo 1).

A IL-17A desempenha um papel importante na patogênese da psoríase em placas. Quantidades elevadas de IL-17A em linfócitos e células imunológicas inatas e níveis elevados de IL-17A foram encontrados no sangue e na pele afetada de pacientes com psoríase em placas, artrite psoriásica e espondilite anquilosante. A IL-17 tem sua atividade aumentada de maneira significativa na pele com lesão em comparação à pele sem lesão de pacientes com psoríase em placas. A IL-17A também promove a inflamação tecidual, a infiltração de neutrófilos, a destruição óssea e tecidual, e o remodelamento do tecido, incluindo angiogênese e fibrose (Bula de Cosentyx® - Anexo 1).

COSENTYX® (secuquinumabe) está aprovado pela ANVISA-MS desde 23/12/2015 sob o número de registro 1.0068.1122 (Resolução-RE nº 3.519 de 23 de dezembro de 2015 – Anexo 2). As principais características do medicamento estão descritas no Quadro 1.

**Quadro 1. Características do secuquinumabe (Bula de Cosentyx® - Anexo 1).**

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Nome do princípio ativo</b>	Secuquinumabe
<b>Nome comercial</b>	COSENTYX®
<b>Composição</b>	Cada caneta preenchida de COSENTYX® contém 150 mg de secuquinumabe em 1 mL de solução injetável. Excipientes: trealose di-hidratada, histidina/cloridrato de histidina monohidratado, L-metionina, polissorbato 80, água pura para injetáveis.
<b>Forma da Administração</b>	Via subcutânea
<b>Posologia na psoríase em placas moderada a grave</b>	A dose recomendada, nesta indicação, é de 300 mg por injeção subcutânea, com administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção mensal. Cada dose de 300 mg é administrada na forma de duas injeções subcutâneas de 150 mg.
<b>Apresentações disponíveis</b>	Cosentyx® 150 mg/mL solução injetável – embalagens contendo 1 ou 2 canetas preenchidas.
<b>Outras indicações</b>	Cosentyx® encontra-se aprovado no Brasil para três indicações terapêuticas: psoríase em placas moderada a grave, artrite psoriásica e espondilite anquilosante (Bula de Cosentyx®).

### 3.2 Esquema posológico para psoríase em placas moderada a grave

A dose recomendada de Cosentyx® é de 300 mg por injeção subcutânea, com administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de administração de manutenção mensal, conforme descrito na bula (Anexo 1). Cada dose de 300 mg de secuquinumabe é administrada na forma de 2 injeções subcutâneas de 150 mg.

### 3.3 Tempo de tratamento

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

### **3.4 Necessidade de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas**

Não há necessidade do uso de tecnologias adicionais.

### **3.5 Indicação proposta**

Para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, como primeira linha de tratamento biológico, após falha da terapia padrão.

### **3.6 Preço do medicamento**

COSENTYX® (secuquinumabe) 150 mg/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 13/02/2019 – Anexo 3) e onerado 12% de PIS/COFINS, por tratar-se de produto classificado em Lista Negativa.

O preço ofertado ao Ministério da Saúde para a incorporação de secuquinumabe na indicação proposta é de R\$ 634,00 por caneta, solução injetável, com 150 mg/mL, incluindo impostos.



## **4. DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS**

### **4.1 Tratamentos atuais disponíveis no SUS**

De acordo com o atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da psoríase, aprovado pela Portaria SAS/MS nº 1.229, de 5 de novembro de 2013, os fármacos disponíveis no SUS para o tratamento da psoríase moderada a grave são: metotrexato, acitretina e ciclosporina.

Recentemente, a CONITEC concluiu a avaliação da incorporação de biológicos no SUS para esta indicação, com recomendação positiva para a inclusão de quatro agentes biológicos: adalimumabe, etanercepte, secuquinumabe e ustequinumabe (CONITEC, 2018a).

### **4.2 Medicamentos sistêmicos não biológicos**

#### **4.2.1 Metotrexato**

O metotrexato tem ação antiproliferativa, anti-inflamatória e imunorreguladora (SBD, 2012). Pode ser utilizado como monoterapia ou em combinação com outras terapias, sendo recomendada a suplementação com ácido fólico 5 mg/dia por 1-3 dias com o objetivo de diminuir eventos adversos e assim aumentar a adesão dos pacientes. A via oral é a de escolha, enquanto a via parenteral deve ser considerada no caso de resposta inadequada ou intolerância gastrointestinal (SBD, 2012).

Em relação à incidência de fibrose hepática, a alta heterogeneidade da literatura disponível não possibilita a quantificação do risco, no entanto, a presença de fatores de risco como diabetes tipo 2 e obesidade foram associados a um aumento significativo no risco de fibrose hepática, sendo recomendado o monitoramento dos pacientes durante o tratamento, por meio da dosagem de pró-colágeno III cada 3-6 meses ou realização de fibroscan uma vez ao ano (Montaudié *et al.*, 2011; Lucka *et al.*, 2012).

#### **4.2.2 Acitretina**

A acitretina é um análogo da vitamina A, que tem efeito antiqueratolítico, reduzindo a velocidade de renovação celular, efeito imunomodulador e anti-inflamatório (SBD, 2012).

Os melhores resultados da acitretina são para as formas pustulosa localizada e generalizada, bem como a forma eritrodérmica, nas quais é considerado o fármaco de primeira linha terapêutica. Geralmente usada na dose de 0,25 a 0,6 mg/kg/dia aumentando-se conforme a resposta terapêutica e efeitos adversos. As melhores respostas ocorrem do terceiro ao sexto mês do tratamento, e a acitretina pode proporcionar um tempo de remissão da doença mais prolongado, quando comparada a metotrexato e ciclosporina (SBD, 2012). A acitretina apresenta alto risco para o feto e está contraindicada em gestantes e mulheres que pretendem engravidar durante o tratamento ou até três anos após o uso (SBD, 2012).

#### **4.2.3 Ciclosporina**

A ciclosporina oral é indicada para pacientes com psoríase em placas, pustulosa ou eritrodérmica. A dose varia de 2,5 a 5 mg/kg/dia e, preferencialmente, dever ser prescritos cursos breves e intermitentes, com tempo médio de 12 semanas de duração (SBD, 2012). Possui propriedades imunossupressoras e a incidência e gravidade dos eventos adversos parecem estar relacionados à dose cumulativa e/ou à duração do tratamento. Os mais comuns são nefrotoxicidade, hipertensão arterial e risco de malignidade (SBD, 2012). Dos tratamentos orais não biológicos disponíveis, a ciclosporina é categoria C e parece ser o mais seguro para uso em mulheres com potencial para engravidar (SBD, 2012).

#### **4.3 Medicamentos imunobiológicos**

O Quadro 2 descreve os medicamentos biológicos indicados para o tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave, além do secuquinumabe, recentemente incorporados no SUS para o tratamento de pacientes com resposta inadequada ou intolerância à terapia padrão (agentes sistêmicos não biológicos).

**Quadro 2. Descrição dos medicamentos biológicos incluídos no SUS para psoríase moderada a grave, além do secuquinumabe.**

<b>Medicamento</b>	<b>Adalimumabe; Humira®, Abbvie.</b>	<b>Etanercepte, Enbrel®, Pfizer.*</b>	<b>Ustequinumabe, Stelara®, Janssen.</b>
<b>Descrição</b>	Anticorpo monoclonal de IgG1, totalmente humano	Proteína de fusão do receptor p75 do TNF humano	Anticorpo monoclonal IgG1 completamente humano
<b>Alvo biológico</b>	TNF- $\alpha$	TNF- $\alpha$	IL-12/23 – subunidade p 40
<b>Indicação na psoríase em placas moderada a grave</b>	Tratamento de psoríase em placas crônica moderada a grave em pacientes adultos com indicação de terapia sistêmica ou fototerapia e quando outras terapias sistêmicas forem menos apropriadas.	Tratamento de pacientes adultos (18 anos ou mais) com psoríase crônica em placas moderada a grave que são candidatos a terapia sistêmica ou fototerapia. Psoríase em placas Pediátrica: indicado para o tratamento da psoríase crônica grave em placas em crianças e adolescentes a partir de 8 anos de idade que estão inadequadamente controlados ou são intolerantes a outra terapia sistêmica ou fototerapia.	Tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adultos que não responderam, ou que têm uma contraindicação, ou que são intolerantes a outras terapêuticas sistêmicas, incluindo ciclosporina, metotrexato e radiação ultravioleta A associada à administração de psoraleno (PUVA).
<b>Posologia para psoríase em placas moderada a grave</b>	Dose inicial de 80 mg por via subcutânea (duas injeções), seguida de doses de 40 mg de solução injetável por via subcutânea administradas em semanas alternadas, começando na semana seguinte à dose inicial.	Pacientes adultos: 50 mg uma vez por semana (em uma injeção subcutânea utilizando uma seringa de 50 mg ou em duas injeções de 25 mg administradas aproximadamente ao mesmo tempo) ou de 25 mg administrada duas vezes por semana (com 72 a 96 horas de intervalo) como uma injeção subcutânea. Respostas maiores podem ser obtidas com tratamento inicial com a dose de 50 mg duas vezes por semana por até 12 semanas seguido, se necessário, por uma dose de 50 mg uma vez por semana ou de 25 mg duas vezes por semana.	A dose recomendada de Stelara® é 45 mg administrada nas semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas. Alternativamente, a dose de 90 mg pode ser usada em pacientes com peso corpóreo maior que 100 kg.
<b>V. administração</b>	Subcutânea	Subcutânea	Subcutânea
<b>Apresentação</b>	- 40 mg em seringa com 0,8 mL de dose única pronta para uso: embalagem com 2 blísteres contendo 1 seringa pronta para uso e 1 envelope com lenço umedecido em álcool. - 40 mg em caneta com 0,8 mL*: embalagens com 2 envelopes (cada envelope consiste em 1 caneta) e 2 envelopes com lenço umedecido em álcool. *Caneta – consiste em uma seringa preenchida de dose única descartável (sistema autoinjeter).	Cartucho contendo 4 estojos, unidos 2 a 2. Cada estojo contém 1 frasco-ampola com pó liófilo injetável contendo 25 mg de etanercepte, 1 seringa preenchida com 1 mL de água para injeção (diluente), 1 agulha, 1 adaptador e 2 lenços umedecidos com álcool.	Solução injetável de Stelara® 45 mg/0,5 mL em embalagem com 1 frasco-ampola ou 1 seringa preenchida. Solução injetável de Stelara® 90 mg/1,0 mL em embalagem com 1 seringa preenchida. As seringas preenchidas possuem um dispositivo de proteção da agulha.

\*Disponível no SUS apenas para uso pediátrico.

## 5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

### 5.1 Questão de pesquisa

Uma revisão sistemática da literatura foi realizada com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de secuquimumabe para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave. Para tanto a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Quadro 3).

#### Quadro 3. Questão Estruturada no Formato PICO.

População	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave
Intervenção	Secuquimumabe
Comparadores	Sem restrição
Desfechos	Eficácia e segurança
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados randomizados, meta-análises e ensaios clínicos controlados randomizados.

**Pergunta:** O uso do secuquimumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave?

### 5.2 Estratégia de busca

As buscas eletrônicas foram realizadas até 25/02/2019 nas bases The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, EMBASE e LILACS. A estratégia de busca nessas bases de dados utilizou os termos “psoriasis and secukinumab”, com ou sem a utilização de filtros. Os detalhes da busca de cada uma das bases de dados são descritos no Quadro 4.

#### Quadro 4. Detalhes de busca nas bases de dados

Base de dados	Detalhes da busca
Pubmed/Medline	("secukinumab"[Supplementary Concept] OR "secukinumab"[All Fields]) AND ("psoriasis"[MeSH Terms] OR "psoriasis"[All Fields])
The Cochrane Library	(psoriasis) AND (secukinumab)
Embase	'secukinumab'/exp OR secukinumab AND ('psoriasis'/exp OR psoriasis) AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)
Lilacs (via BVS)	(psoriasis) AND (secukinumab)

### 5.3 Critérios de elegibilidade dos artigos

Foram incluídos os estudos de:

- Avaliação de eficácia e/ou segurança de secuquinumabe no tratamento da psoríase em placas moderada a grave por meio de meta-análise, revisão sistemática ou ensaio clínico randomizado.
- Avaliação da eficácia e segurança do secuquinumabe de acordo com o esquema posológico apresentado em bula aprovada pela ANVISA;
- Idioma português, inglês e/ou espanhol;
- Que contenham informação suficiente para avaliação dos critérios de qualidade propostos na metodologia.
- Estudos placebo-controlados ou ativo-controlados que utilizem como comparadores os biológicos já disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos (adalimumabe e ustequinumabe).

Foram excluídos:

- Registros de ensaios controlados em andamento, avaliações econômicas, revisões narrativas, estudos que incluíssem outras indicações terapêuticas de secuquinumabe, análise post-hoc de estudos randomizados previamente publicados, análises compiladas de dados de estudos randomizados já publicados, análises de subgrupos de estudos randomizados já publicados, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos, estudos fase I e II, estudos observacionais prospectivos, estudos observacionais retrospectivos e estudos de mundo real.

## 5.4 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 *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN, 2015).

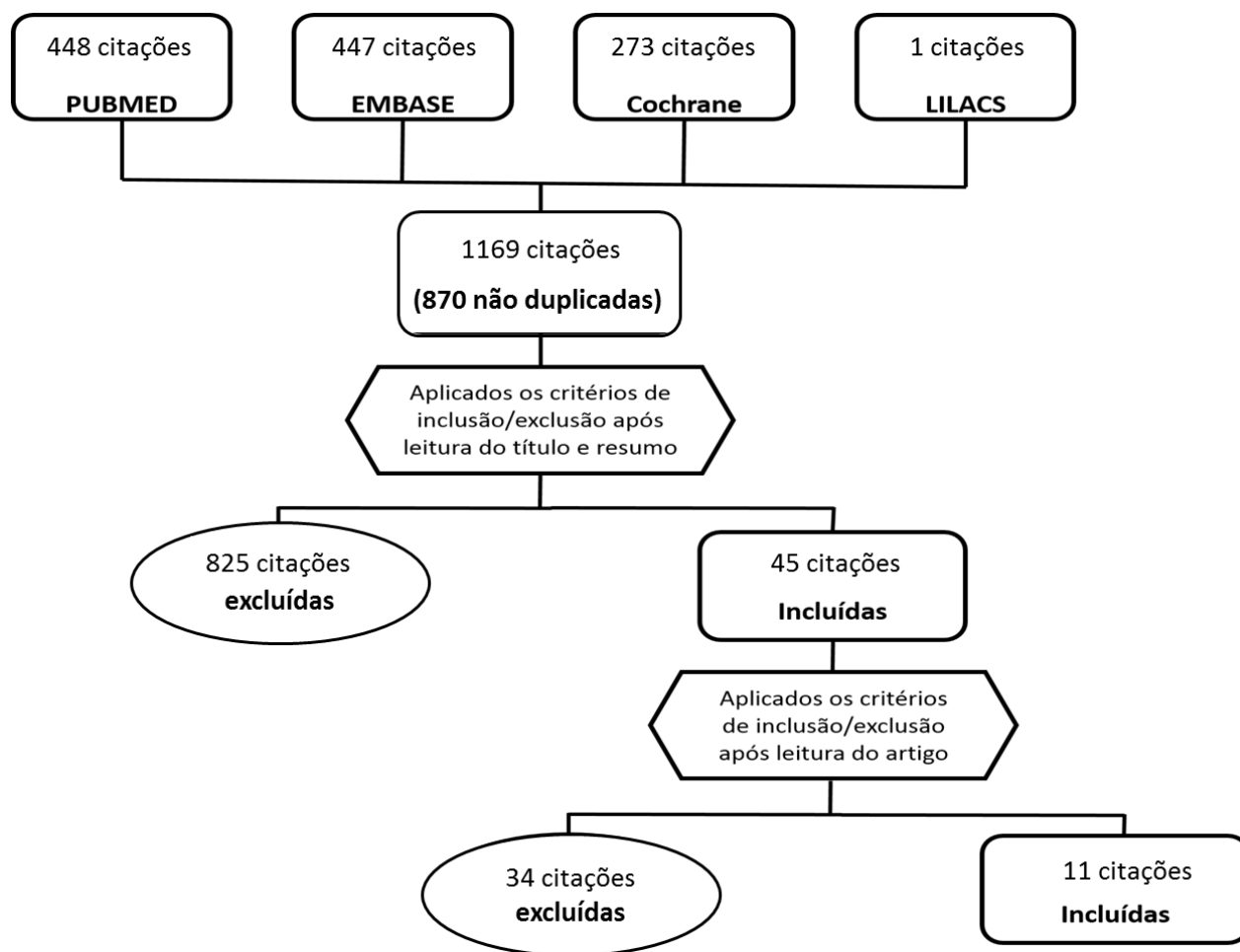
## 5.5 Resultados da revisão sistemática da literatura

### 5.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 870 citações não duplicadas foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 45 citações para leitura na íntegra. Destas, 11 citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Tabela 1 e Figura 2).

**Tabela 1. Resultados das buscas por referências bibliográficas.**

Base de dados	Citações encontradas	Citações duplicadas	Citações excluídas após leitura do resumo	Citações incluídas após leitura do resumo	Citações incluídas após leitura do artigo
PubMed	448	0	406	42	11
Cochrane	273	142	130	1	0
LILACS	1	0	1	0	0
Embase	447	157	288	2	0
<b>Total</b>	<b>1169</b>	<b>299</b>	<b>825</b>	<b>45</b>	<b>11</b>



**Figura 2.** Fluxograma de seleção dos estudos de eficácia e segurança.

Foram selecionados, portanto, 11 estudos, sendo 4 revisões sistemáticas com meta-análises e 7 ensaios clínicos randomizados (Tabela 2).

**Tabela 2. Estudos incluídos na revisão sistemática.**

<b>Tipo de estudo</b>	<b>Estudo / Autores</b>	<b>Publicação</b>	<b>Ano</b>
<b>Revisões Sistemáticas e/ou Meta-análises</b>	Sawyer <i>et al.</i>	Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	2019
	de Carvalho <i>et al.</i>	Drugs in R&D	2017
	Gómez-García <i>et al.</i>	British Journal of Dermatology	2017
	Rungapiromnan <i>et al.</i>	British Journal of Dermatology	2017
<b>Ensaaios clínicos randomizados</b>	CARIMA (von Stebut <i>et al.</i> )	Journal of Investigative Dermatology	2018
	CLARITY (Bagel <i>et al.</i> )	Dermatology and Therapy	2018
	CLEAR (Blauvelt <i>et al.</i> )	Journal of the American Academy of Dermatology	2017
	JUNCTURE (Lacour <i>et al.</i> )	Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	2017
	ERASURE/FIXTURE (Strober <i>et al.</i> )	Journal of the American Academy of Dermatology	2017
	ERASURE/FIXTURE (Korman <i>et al.</i> )	Journal of Dermatological Treatment	2016
	FEATURE (Gottlieb <i>et al.</i> )	Journal of Drugs in Dermatology	2016

### 5.5.2 Caracterização dos estudos selecionados

A caracterização dos estudos selecionados segue resumida na Tabela 3.



**Tabela 3. Resumo das características dos estudos selecionados**

Nº	Autor, ano	Tipo/desenho	População	Nº de ECRs / Nº de pacientes randomizados	Nº semanas dos desfechos	Intervenção	Comparador(es)	Desfechos
1	Sawyer <i>et al.</i> , 2019	Revisão sistemática e meta-análise em rede de estudos clínicos controlados e randomizados (ECR) ou de estudos <i>head-to-head</i> .	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave.	17 ECRs incluídos	40 - 64 semanas	Não se aplica	Secuquinumabe, apremilaste, adalimumabe, etanercepte, infliximabe, ustequinumabe e outros biológicos.	PASI 75 PASI 90 PASI 100
2	de Carvalho <i>et al.</i> , 2017	Revisão sistemática e meta-análise de estudos clínicos controlados e randomizados (ECR).	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave.	40 ECRs incluídos	10 / 12 / 16 semanas	Não se aplica	Secuquinumabe, adalimumabe, etanercepte, infliximabe, ustequinumabe e outros biológicos.	PASI 75 PASI 90 PASI 100
3	Gómez-García <i>et al.</i> , 2017	Revisão sistemática e meta-análise em rede de estudos clínicos controlados e randomizados (ECR) ou de estudos <i>head-to-head</i> .	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave.	27 ECRs incluídos	10 / 12 / 16 semanas	Não se aplica	Secuquinumabe, Infliximabe, Etanercepte, Adalimumabe, Ustequinumabe.	Primários: PASI 75 e PASI 90. Secundários: IGA/PGA/sPGA; DLQI; Nº pacientes com $\geq 1$ EA; $\geq 1$ EAS; $\geq 1$ EA infeccioso; EA que levou a retirada do paciente do estudo.
4	Rungapiromn an <i>et al.</i> , 2017	Revisão sistemática e meta-análise de estudos clínicos controlados e randomizados (ECR).	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave.	38 ECRs incluídos	--	Não se aplica	Secuquinumabe, adalimumabe, etanercepte, infliximabe, ixequizumabe e ustequinumabe.	Segurança: ocorrência de MACEs ( <i>Major adverse cardiovascular events</i> ).
5	Estudo CLARITY (Bagel <i>et al.</i> , 2018)	Estudo de fase IIIb, randomizado, duplo-cego, comparativo, multicêntrico, de grupos paralelos.	Pacientes com psoríase em placas moderada a grave.	1102 pacientes randomizados: 550 para SEC 552 mg e 339 para UST.	16 semanas	Secuquinumabe 300 mg.	Ustequinumabe 45 mg / 90 mg.	Desfechos primários: PASI 90 e IGA 0/1 na 12ª semana; Desfechos secundários PASI 75 (4ª, 12ª e 16ª semana), PASI 90 (16ª semana), PASI 100 (12ª e 16ª semana), IGA 0/1 (16ª semana) e DLQI (4ª, 12ª e 16ª semana); Segurança.

Nº	Autor, ano	Tipo/desenho	População	Nº de ECRs / Nº de pacientes randomizados	Nº semanas dos desfechos	Intervenção	Comparador(es)	Desfechos
6	Estudo CARIMA (von Stebut <i>et al.</i> , 2018)	Estudo de fase III (exploratório), randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, multicêntrico.	Pacientes com psoríase em placas moderada a grave.	151 pacientes randomizados: 102 para SEC e 49 para placebo.	52 semanas	Secuquinumabe 300 mg e 150 mg.	Placebo.	Desfecho primários: avaliação da função endotelial medida por meio da DMF. Desfecho secundários: mudança na DMF na semana 52, alterações na rigidez arterial, biomarcadores solúveis no sangue circulante, carga de placa aterosclerótica e PASI 75/90.
7	Estudo CLEAR (Blauvelt <i>et al.</i> , 2017b)	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, comparativo, multicêntrico, de grupos paralelos.	Pacientes com psoríase em placas moderada a grave.	676 pacientes randomizados: 337 para SEC 300 mg e 339 para UST.	52 semanas	Secuquinumabe 300 mg.	Ustequinumabe 45 mg / 90 mg.	Desfecho primário: PASI 90. Desfechos secundários: PASI 75/90/100; IGA 0/1; autoavaliação dos pacientes para os sintomas dor, coceira ou descamação e qualidade de vida relacionada; DLQI; segurança.
8	Estudo JUNCTURE (Lacour <i>et al.</i> , 2017)	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, multicêntrico, de grupos paralelos.	Pacientes com psoríase em placas moderada a grave.	182 pacientes randomizados: 60 para SEC 300 mg; 61 para SEC 150 mg; e 61 ao placebo.	52 semanas	Secuquinumabe 300 mg e 150 mg.	Placebo.	Primários: PASI 75/90/100 e IGA mod 2011 0/1 no período de 52 semanas. Secundários: avaliar a aceitabilidade do paciente ao uso do autoinjeter. Segurança.
9	Estudos ERASURE e FIXTURE (Strober <i>et al.</i> , 2017)	Estudos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados, multicêntricos de fase III.	Pacientes com psoríase em placas moderada a grave.	1470 pacientes incluídos: 572 para SEC; 326 para ETA; 572 para placebo.	52 semanas	Secuquinumabe 300 mg e 150 mg.	Etanercepte e placebo (FIXTURE); Placebo (ERASURE).	DLQI
10	Estudos ERASURE e FIXTURE (Korman <i>et al.</i> , 2016)	Estudos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados, multicêntricos de fase III.	Pacientes com psoríase em placas moderada a grave.	1470 pacientes incluídos: 572 para SEC; 326 para ETA; 572 para placebo.	52 semanas	Secuquinumabe 300 mg e 150 mg.	Etanercepte e placebo (FIXTURE); Placebo (ERASURE).	Avaliar a capacidade dos pacientes com psoríase de possuir vidas normais em respeito a atividades diárias (AD; ex. escolher roupa) e relações pessoais (RP; ex. função sexual).
11	Estudo FEATURE (Gottlieb <i>et al.</i> , 2016)	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, multicêntrico, de grupos paralelos.	Pacientes com psoríase em placas moderada a grave.	177 pacientes randomizados: 59 para cada grupo de tratamento.	52 semanas	Secuquinumabe 300 mg e 150 mg.	Placebo.	PASI 75/90/100, IGA 0/1, utilidade da seringa pré-preenchida; segurança.

DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; DMF: dilatação fluxo-mediada; EA: evento adverso; EAS: EA sério; ETA: etanercepte; IGA mod 2011: *Investigator's Global Assessment, 2011 modified version*; IRM: Imagem por ressonância magnética; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; PGA: *Physician's Global Assessment*; PLA: placebo; SEC: secuquinumabe; sPGA: *static PGA*; UST: ustequinumabe.

As definições dos desfechos foram consistentes entre todos os estudos clínicos que avaliaram o efeito de secuquinumabe na psoríase em placas moderada a grave, e são descritas na Tabela 4.

**Tabela 4. Definições dos desfechos usados nos estudos clínicos randomizados**

Desfecho	Definição
<b>Eficácia</b>	
Resposta PASI 50	Os pacientes com resposta PASI 50 foram definidos como aqueles que atingiram melhora (redução) $\geq$ 50% do escore PASI comparado ao valor inicial ( <i>baseline</i> ).
Resposta PASI 75	São os pacientes que atingiram melhora (redução) $\geq$ 75% do escore PASI comparado ao valor inicial ( <i>baseline</i> ).
Resposta PASI 90	São os pacientes que atingiram melhora (redução) $\geq$ 90% do escore PASI comparado ao valor inicial ( <i>baseline</i> ).
Resposta PASI 100	Eliminação completa da psoríase (PASI = 0)
IGA mod 2011	Trata-se de uma ferramenta com escala de 5 pontos, incluindo “0 = pele sem lesão”, “1 = quase sem lesão”, “2 = leve”, “3 = moderada” ou “4 = grave”, que indica a avaliação geral do médico em relação à gravidade da psoríase.
PGA	É um instrumento de avaliação do médico sobre a gravidade da doença baseado em escala com 6 pontos, variando de 0 (pele sem lesão) até 5 (muito grave).
sPGA	Determina a gravidade da psoríase pontualmente, sem considerar a condição inicial ( <i>baseline</i> ) da doença.
<b>Qualidade de vida</b>	
DLQI	Indicador geral do distúrbio dermatológico com 10 itens desenhado para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde em adultos com doenças de pele. A pontuação varia de 0 a 30, e as pontuações mais altas indicam maior impacto na qualidade de vida relacionada à saúde.
EQ-5D	Instrumento geral para avaliar o estado de saúde do indivíduo em 5 dimensões. O resultado é apresentado através de uma simples descrição do perfil e um valor único do estado de saúde.
EQ-5D-3L	Versão do EQ-5D com 3 níveis de gravidade para cada uma das 5 dimensões avaliadas.
HAQ-DI	É uma ferramenta para avaliar a capacidade do indivíduo em atividades do dia-a-dia, como: vestir-se, andar, comer, fazer sua higiene, etc.
Diário de sintomas da psoríase	16 itens desenhados para avaliar a variedade de características relacionadas à psoríase reportadas pelo indivíduo como sendo importantes e relevantes para sua doença e tratamento.
WPAI-PSO	Instrumento que mede o impacto na produtividade no trabalho e fora do trabalho devido à psoríase.
PASI = Psoriasis Area and Severity Index; IGA = Investigator’s Global Assessment; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EQ-5D = EuroQoL-5 Dimension; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index; PGA = Physician’s Global Assessment; sPGA = static Physician’s Global Assessment; WPAI-PSO = Work Productivity and Activity Impairment-Psoriasis.	

### 5.5.3 Avaliação crítica dos estudos selecionados

A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas e/ou meta-análises e dos ECRs é apresentada na Tabela 5 e 6, respectivamente.

**Tabela 5. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas e/ou meta-análises incluídas**

Checklist metodológico para revisões sistemáticas e/ou meta-análises		Identificação do estudo			
Seção I – Validade interna		Sawyer et al. (2019)	de Carvalho et al. (2017)	Gómez-García et al. (2017)	Rungapiromnan et al., (2017)
1.1	A pergunta de pesquisa está claramente definida e os critérios de inclusão/exclusão estão listados no artigo?	S	S	S	S
1.2	Conduzida uma busca abrangente na literatura?	S	S	S	S
1.3	Ao menos duas pessoas selecionaram os estudos?	S	S	S	S
1.4	Ao menos duas pessoas extraíram os dados?	S	S	S	S
1.5	O status de publicação não foi usado como um critério de inclusão?	S	S	N	N
1.6	Os estudos excluídos estão listados?	N	N	N	N
1.7	As características relevantes dos estudos incluídos foram fornecidas?	S	S	S	S
1.8	A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e reportada?	S	S	S	S
1.9	A qualidade científica dos estudos incluídos foi usada apropriadamente?	S	S	S	S
1.10	Foram utilizados métodos adequados para combinar os achados individuais dos estudos?	S	S	S	S
1.11	A probabilidade de viés de publicação foi avaliada apropriadamente?	S	S	S	S
1.12	Conflitos de interesse foram declarados?	S	S	S	S
Seção II – Avaliação global do estudo					
2.1	Qual a avaliação global da qualidade metodológica desta revisão?	Alta qualidade (++)	Alta qualidade (++)	Alta qualidade (++)	Alta qualidade (++)
2.2	Os resultados deste estudo são diretamente aplicáveis à população de interesse desta revisão sistemática?	S	S	S	S
2.3	Observações. Sumarize as conclusões do autor.	<p><b>Sawyer et al. (2019):</b> O estudo comparou a eficácia a longo prazo do apremilaste e dos imunobiológicos no tratamento da psoríase em placas moderada a grave. Os autores concluíram que os agentes anti-IL17, incluindo o secuquinumabe, e os agentes bloqueadores do receptor IL-17R, são os agentes mais eficazes, alcançando as taxas mais altas de resposta PASI, incluindo PASI 100, dentre o arsenal disponível para o tratamento da psoríase moderada a grave.</p> <p><b>de Carvalho et al. (2017):</b> O estudo comparou a eficácia dos imunobiológicos no tratamento da psoríase em placas moderada a grave. Os autores concluíram que os agentes anti-IL17, incluindo secuquinumabe, mostraram chances equivalentes ou superiores de atingir 75% de melhora do PASI comparado com outros medicamentos revisados.</p> <p><b>Gómez-García et al. (2017):</b> O estudo investigou sobre a eficácia e segurança a curto prazo dos agentes biológicos no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave. Os resultados do estudo indicaram que secuquinumabe está entre os dois agentes biológicos mais efetivos, em curto período de tempo, no tratamento da psoríase em placas moderada a grave. Em termos de segurança, o secuquinumabe é o agente que apresentou maior risco de eventos adversos infecciosos comparado com placebo.</p> <p><b>Rungapiromnan et al. (2017):</b> O objetivo deste estudo foi investigar sobre a existência de qualquer associação entre as terapias biológicas licenciadas e o risco de eventos adversos cardiovasculares maiores (MACEs) em pacientes adultos com psoríase em placas. Os autores concluíram que as evidências encontradas sugeriram que as terapias biológicas, incluindo secuquinumabe, não apresentam impacto significativo no risco de MACEs a curto prazo nos pacientes adultos com psoríase em placas. No entanto, estes achados devem ser interpretados com cautela, dado o curto período de investigação, sendo ainda sugerido pelos autores, o desenvolvimento de estudos observacionais envolvendo maior número de pacientes e maior duração.</p>			

Fonte: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>

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

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

**Tabela 6. Qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados incluídos**

Checklist metodológico para ECRs incluídos		Identificação do estudo					
Seção I – Validade interna		CLARITY (Bagel et al., 2018)	CARIMA (von Stebut et al., 2018)	CLEAR (Blauvelt et al., 2017b)	JUNCTURE (Lacour et al., 2017)	ERASURE/ FIXTURE (Strober et al., 2017); Korman et al., 2016).	FEATURE (Gottlieb et al., 2016)
1.1	O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	S	S	S	S	S	S
1.2	A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	S	S	S	NS (sem descrição do método)	S	S
1.3	Houve sigilo da alocação?	S	S	S	NS (sem descrição do método)	S	S
1.4	Participantes e investigadores foram mantidos cegos quanto à alocação do tratamento?	S	S	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	S	S
1.6	A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	S	S	S	S	S	S
1.7	Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, válida e confiável?	S	S	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?	S300 = 3,3% UST = 3,1%	S300 = 2,1% PLA-S300 = 7,7%	S300 = 7,4% UST = 12%	<b>P. indução:</b> S300 = 0%  <b>P. manut.:</b> S300 = 3,3% PLA-S300 = 0	<b>ERASURE:</b> S300 = 12,2%; PLA-S300 = 11,4% <b>FIXTURE:</b> S300 = 11,3%; ETA = 19,3%; PLA-S300 = 7,7%.	S300 = 11,9% PLA-S300 = 7,4%
1.9	Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar ITT).	S (cita metodologia para lidar com dados perdidos)	NA	S (cita metodologia para lidar com dados perdidos)	S (cita metodologia para lidar com dados perdidos)	S (cita metodologia para lidar com dados perdidos)	S (cita metodologia para lidar com dados perdidos)
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	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>Aceitável (+)</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	S	S
2.3	Os resultados deste estudo são diretamente aplicáveis à população de interesse desta revisão sistemática?	S	S	S	S	S	S
2.4	Observações. Sumarize as conclusões do autor.	<p><b>Bagel et al. (2018):</b> Os resultados de 16 semanas do CLARITY confirmaram a superioridade de secuquinumabe vs. ustequinumabe, com um início precoce de resposta a partir da semana 4, no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave.</p> <p><b>von Stebut et al. (2018):</b> Os resultados de 52 semanas do CARIMA demonstraram o aumento da dilatação mediada por fluxo, sendo este um biomarcador relacionado com a função endotelial, sugerindo um benefício cardiovascular para pacientes com psoríase em placas moderada a grave em tratamento com o secuquinumabe.</p> <p><b>Blauvelt et al. (2017b):</b> Os resultados de 52 semanas do CLEAR confirmaram a superioridade de secuquinumabe vs. ustequinumabe, na melhora da lesão (90% de melhora vs baseline, PASI 90) dos pacientes com psoríase em placas moderada a grave, além do perfil de segurança favorável.</p> <p><b>Lacour et al. (2017):</b> Os resultados deste estudo demonstraram que o secuquinumabe proporcionou eficácia robusta e sustentada ao longo de 52 semanas em pacientes com psoríase em placas moderada a grave, e confirmaram os achados previamente publicados. O perfil de segurança de secuquinumabe neste estudo também foi similar aos estudos prévios, e nenhum indício novo de segurança foi observado.</p> <p><b>Strober et al. (2017):</b> O secuquinumabe proporcionou melhoras mais rápidas e superiores na qualidade de vida vs etanercepte, ao longo de 52 semanas.</p> <p><b>Korman et al., (2016):</b> O secuquinumabe 300 mg proporcionou melhoras superiores e foi mais efetivo na redução do impacto sobre as atividades diárias e relações pessoais quando comparado com etanercepte.</p> <p><b>Gottlieb et al., (2016):</b> O secuquinumabe mostrou eficácia robusta e sustentada, além de perfil de segurança favorável, no período de 52 semanas, no tratamento da psoríase em placas moderada a grave.</p>					

Fonte: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>

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

**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.

**Siglas:** ECRs=Ensaio clínico randomizado; MI=múltipla imputação; NRI=non-responder imputation; P.indução=período de indução; P.manut.=período de manutenção; PLA=placebo; PLA-S300= indução com placebo e manutenção com S300; S300=secuquinumabe 300 mg; UST=ustequinumabe.

## 5.6 Resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática da literatura

Considerando a proposta dessa submissão, com o enfoque no posicionamento do secuquinumabe na 1ª etapa de tratamento biológico para população adulta com psoríase em placas moderada a grave no sistema de saúde público brasileiro, neste documento serão destacados os resultados de eficácia e segurança dos medicamentos biológicos disponíveis no SUS para esta população, ou seja, as evidências clínicas referente aos tratamentos com secuquinumabe, adalimumabe e ustequinumabe.

### 5.6.1 Sawyer *et al.* (2019)

Uma revisão sistemática com meta-análise foi conduzida por Sawyer *et al.* (2019), com o objetivo de avaliar a eficácia sustentada (1 ano de tratamento) do apamilaste e dos medicamentos biológicos no tratamento da psoríase moderada a grave.

Dezessete ECR's ou estudos *head-to-head* foram incluídos, totalizando 6.113 pacientes randomizados. Destes, cinco ECR's avaliaram o secuquinumabe: FEATURE (Blauvelt *et al.*, 2014); ERASURE (Langley *et al.*, 2014); FIXTURE (Langley *et al.*, 2014); JUNCTURE (Paul *et al.*, 2015); CLEAR (Thaçi *et al.*, 2015). O diagrama em rede mostrando as comparações desta meta-análise é apresentado na Figura 3.

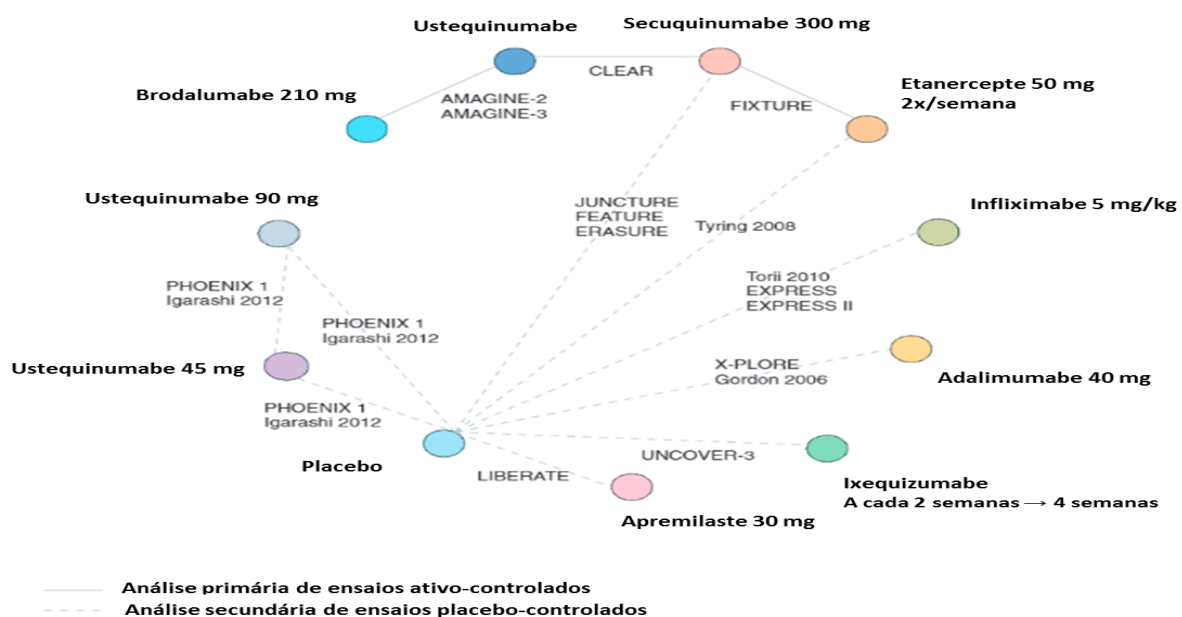


Figura 3. Diagrama em rede. Adaptado de Sawyer *et al.* (2019).

O desfecho avaliado foi o número de pacientes que atingiram 75%, 90% e 100% de melhora/redução da psoríase (PASI 75/90/100, respectivamente). O estudo apresenta os resultados de eficácia segundo análise de ensaios ativo-controlados e segundo análise de ensaios placebo-controlados.

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 7, o secuquinumabe foi o medicamento, dentre os agentes biológicos disponíveis no SUS para o tratamento de pacientes adultos com psoríase moderada a grave, associado a proporções significativamente maiores de pacientes com respostas PASI 75/90/100.

**Tabela 7. Resumo dos resultados de eficácia obtidos por Sawyer *et al.* (2019)**

Intervenção	Comparador	PASI 75 RR (95% IC)	PASI 90 RR (95% IC)	PASI 100 RR (95% IC)
Meta-análise de 52 semanas para ensaios ativo-controlados				
Secuquinumabe 300 mg	Ustequinumabe	1,15 (1,03 – 1,48)	1,23 (1,05 – 1,67)	1,4 (1,12 – 2,07)
Meta-análise de 52 semanas para ensaios placebo-controlados				
	Adalimumabe	1,19 (0,95 – 2,26)	1,32 (0,91 – 3,05)	1,56 (0,86 – 4,58)
	Ustequinumabe	1,15 (1,03 – 1,48)	1,25 (1,06 – 1,71)	1,42 (1,13 – 2,09)
Secuquinumabe 300 mg	Ustequinumabe 45 mg	1,09 (0,96 – 1,57)	1,15 (0,93 – 1,87)	1,26 (0,89 – 2,39)
	Ustequinumabe 90 mg	1,03 (0,89 – 1,35)	1,05 (0,84 – 1,54)	1,09 (0,76 – 1,84)

RR: Razão de Risco; IC: intervalo de confiança

Os autores concluíram que os agentes anti-IL17, como o secuquinumabe, e os agentes bloqueadores do receptor IL-17R, são os agentes mais eficazes, alcançando as taxas mais altas de resposta PASI 75/90/100, dentre o arsenal disponível para o tratamento da psoríase moderada a grave.

### 5.6.2 De Carvalho *et al.* (2017)

Uma revisão sistemática com meta-análise foi conduzida por De Carvalho *et al.* (2017), com o objetivo de avaliar a eficácia dos medicamentos biológicos e dos inibidores de moléculas pequenas no tratamento da psoríase moderada a grave.

Um total de 40 estudos clínicos controlados e randomizados (ECR's) foram incluídos nesta meta-análise, proporcionando 56 comparações de 11 intervenções diferentes. Um total de 22.884

pacientes foram avaliados. Dentre os estudos incluídos na meta-análise, 4 avaliaram secuquinumabe: FEATURE (Blauvelt *et al.*, 2015); ERASURE (Langley *et al.*, 2014); FIXTURE (Langley *et al.*, 2014); JUNCTURE (Paul *et al.*, 2015).

O desfecho primário avaliado foi o número de pacientes que atingiram 75% de melhora/redução da psoríase (PASI 75). Secundariamente, os desfechos PASI 90 e PASI 100 também foram avaliados na meta-análise.

De acordo com os resultados apresentados (Tabela 8), dentre os agentes biológicos disponíveis no SUS para o tratamento de pacientes adultos com psoríase moderada a grave, o secuquinumabe foi o medicamento que atingiu a maior diferença de risco (DR) para o desfecho PASI 75 (0,76), PASI 90 (0,53) e PASI 100 (0,28).

**Tabela 8. Resumo dos resultados de eficácia obtidos por De Carvalho *et al.* (2017)**

Medicamento, dose (n)	PASI 75 DR (95% IC)	PASI 90 DR (95% IC)	PASI 100 DR (95% IC)	Nº semanas (desfecho primário)
Secuquinumabe 300 mg (n=691)	0,76 (0,71 – 0,81)	0,53 (0,46 – 0,60)	0,28 (0,22 – 0,34)	12
Ustequinumabe 90 mg (n=729)	0,67 (0,60 – 0,74)	0,42 (0,30 – 0,54)	0,15 (0,07 – 0,22)	12
Ustequinumabe 45 mg (n=949)	0,64 (0,60 – 0,69)	0,45 (0,35 – 0,55)	0,16 (0,10 – 0,21)	12
Adalimumabe 40 mg (n=1054)	0,62 (0,58 – 0,67)	0,43 (0,39 – 0,46)	0,18 (0,12 – 0,24)	12-16

DR: diferença de risco, sendo que DR>0 denota que os pacientes que receberam o medicamento apresentaram maior risco de atingir o desfecho comparado com placebo; IC: intervalo de confiança; sem.: semana.

Os autores concluem que os medicamentos anti-IL17, como o secuquinumabe, mostraram maiores chances ou equivalentes de ajudar os pacientes a atingir pelo menos 75% de melhora do escore PASI quando comparados com os medicamentos das demais classes avaliadas no estudo.

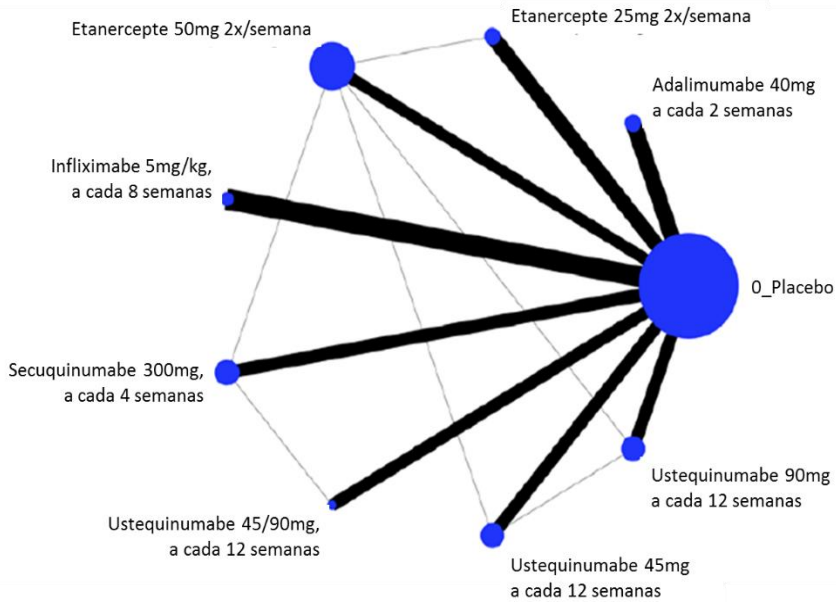
### 5.6.3 Gómez-García *et al.* (2017)

Gómez-García *et al.* (2017) conduziram uma revisão sistemática e meta-análise em rede de ECR's ou de estudos *head-to-head*, com o objetivo de avaliar as evidências de eficácia e segurança em curto prazo dos agentes biológicos anti-IL17, anti-IL23 e os anti-TNFs no tratamento da psoríase moderada a grave.

Vinte e sete ECR's ou estudos *head-to-head* foram incluídos, totalizando 10.629 pacientes randomizados, sendo 6.540 para biológicos e 4.089 para tratamentos convencionais. Destes, cinco



ECR's avaliaram o secuquinumabe: FEATURE (Blauvelt *et al.*, 2014); ERASURE (Langley *et al.*, 2014); FIXTURE (Langley *et al.*, 2014); JUNCTURE (Paul *et al.*, 2015); CLEAR (Thaçi *et al.*, 2015). O diagrama em rede mostrando as comparações desta meta-análise é apresentado na Figura 4.



**Figura 4.** Diagrama em rede. Adaptado de Gómez-García *et al.* (2017).

Os desfechos primários avaliados foram o número de pacientes que responderam ao tratamento ao final do período de indução (10<sup>a</sup> ou 16<sup>a</sup> semana), definidos com o PASI 75 e PASI 90, e calculados a partir do número de pacientes randomizados. Os desfechos secundários foram, o número de pacientes que responderam ao tratamento ao final do período de indução (10<sup>a</sup> ou 16<sup>a</sup> semana), definidos como: IGA/PGA/SPGA de 0 ou 1 (pele sem lesão ou quase sem lesão); DLQI de 0 ou 1; número de pacientes com pelo menos um EA; um EAS; um EA infeccioso; e número de pacientes descontinuados por causa de EA.

## RESULTADOS DE EFICÁCIA

Todos os biológicos mostraram eficácia superior ao placebo em todos os desfechos avaliados. O secuquinumabe foi o biológico disponível no SUS mais efetivo nos desfechos PASI 75, PASI 90 e IGA/PGA/SPGA de 0 ou 1. Além disso, o secuquinumabe foi o mais efetivo com relação

ao DLQI 0 ou 1. A Tabela 9 mostra o resumo dos resultados das comparações entre placebo e os biológicos disponíveis no SUS.

**Tabela 9. Resultados das comparações diretas agrupadas dos biológicos versus placebo**

Medicamento	PASI 75 (OR, 95% IC)	PASI 90 (OR, 95% IC)	IGA/PGA/sPGA = 0/1	DLQI = 0/1
Secuquinumabe 300 mg (12 sem)	87,1 (55,0 – 137,8)	96,0 (48,8 – 188,6)	68,7 (41,9 – 112,7)	62,1 (35,6 – 108,4)
Ustequinumabe 90 mg (12 sem)	73,7 (47,0 – 115,6)	61,3 (13,1 – 287)	48,4 (32,4 – 72,4)	48,4 (32,4 – 72,4)
Ustequinumabe 45 mg (12 sem)	56,2 (36,0 – 87,8)	56,0 (20,6 – 152,2)	39,9 (26,8 – 56,9)	39,9 (26,8 – 59,6)
Adalimumabe 40 mg (16 sem)	30,7 (21,5 – 43,9)	22,1 (8,2 – 60,0)	29,4 (19,4 – 44,5)	18,1 (4,8 – 67,7)

OR: *odds ratio* (razão de chances); IC: intervalo de confiança; sem: semanas.

Dentre os estudos incluídos na meta-análise, foi incluído um estudo *head-to-head* que comparou secuquinumabe 300 mg com ustequinumabe 45 mg e 90 mg, o CLEAR (Thaçi *et al.*, 2015). Nesta comparação direta, o secuquinumabe foi superior ao ustequinumabe, conforme mostrado na Tabela 10.

**Tabela 10. Resultados da comparação direta de secuquinumabe com ustequinumabe**

Desfechos	vs. ustequinumabe 45 mg / 90 mg (OR, 95% IC)
PASI 75 (12 sem)	2,67 (1,61 – 4,41)
PASI 90 (12 sem)	2,72 (1,93 – 3,82)
IGA/PGA/sPGA 0/1 (12 sem)	2,28 (1,59 – 3,29)
DLQI 0/1 (12 sem)	1,84 (1,33 – 2,53)

OR: *odds ratio* (razão de chances); IC: intervalo de confiança; sem: semanas.

A Tabela 11 apresenta o resumo dos resultados das comparações indiretas envolvendo secuquinumabe, adalimumabe e o ustequinumabe. O secuquinumabe mostrou-se como o mais efetivo no desfecho PASI 75 e PASI 90, quando comparado com ambos os biológicos.

**Tabela 11. Resultados das comparações mistas entre secuquinumabe e outros biológicos**

Tratamento 1	Tratamento 2	PASI 75 (OR, 95% IC)	PASI 90 (OR, 95% IC)
Adalimumabe 40 mg	Secuquinumabe 300 mg	0,33 (0,20 – 0,55)	0,25 (0,10 – 0,65)
Secuquinumabe 300 mg	Ustequinumabe 45 mg	2,23 (1,44 – 3,47)	2,07 (0,95 – 4,54)
Secuquinumabe 300 mg	Ustequinumabe 90 mg	1,74 (1,13 – 2,68)	1,75 (0,80 – 3,82)

OR: *odds ratio* (razão de chances); IC: intervalo de confiança.

De acordo com os autores do estudo, o infliximabe e o secuquinumabe foram classificados como os mais efetivos (PASI 75 e PASI 90, respectivamente). A probabilidade de secuquinumabe ser a opção de tratamento mais efetiva, considerando o desfecho PASI 90, é de quase 46,9%.

## RESULTADOS DE SEGURANÇA

A Tabela 12 mostra, em resumo, os resultados de segurança obtidos na meta-análise para todos os biológicos avaliados.

**Tabela 12. Resultados agrupados de segurança**

Tratamento	Comparador	≥ 1 EA	≥ 1 EAS	≥ 1 EA infeccioso	Descontinuado por EA
<b>Comparações diretas versus placebo (10 – 16 semanas)</b>					
SEC 300 mg	Placebo	1,34 (1,09 – 1,66)	1,16 (0,52 – 2,59)	2,05 (1,57 – 2,67)	1,01 (0,37 – 2,74)
INF 5 mg/kg	Placebo	1,85 (1,39 – 2,45)	1,77 (0,75 – 4,19)	1,05 (0,77 – 1,41)	1,60 (0,80 – 3,19)
UST 45 mg	Placebo	1,26 (0,99 – 1,60)	1,00 (0,41 – 2,43)	1,26 (0,94 – 1,68)	0,14 (0,03 – 0,63)
UST 90 mg	Placebo	1,00 (0,81 – 1,24)	0,93 (0,31 – 2,79)	1,07 (0,83 – 1,38)	0,71 (0,31 – 1,61)
ADA 40 mg	Placebo	1,13 (0,84 – 1,51)	1,23 (0,56 – 2,66)	1,61 (1,27 – 2,05)	0,67 (0,37 – 1,23)
ETA 50 mg	Placebo	1,34 (1,18 – 1,53)	1,11 (0,51 – 2,44)	1,26 (1,01 – 1,58)	1,24 (0,67 – 2,29)
ETA 25 mg	Placebo	2,02 (1,28 – 3,19)	1,24 (0,27 – 5,71)	1,24 (0,53 – 2,95)	0,56 (0,21 – 1,48)
<b>Comparações diretas de secuquinumabe com outros biológicos (12 semanas)</b>					
SEC 300 mg	ETA 50 mg	0,94 (0,69 – 1,28)	1,34 (0,30 – 6,02)	1,12 (0,79 – 1,59)	0,66 (0,19 – 2,37)
SEC 300 mg	UST 45/90 mg	1,26 (0,92 – 1,72)	1,00 (0,41 – 2,43)	1,21 (0,86 – 1,70)	0,75 (0,17 – 3,36)
<b>Comparações mistas de tratamento (secuquinumabe versus biológicos)</b>					
SEC 300 mg	ETA 50 mg	1,02 (0,83 – 1,26)	---	1,38 (0,98 – 1,96)	---
UST 45/90 mg	SEC 300 mg	0,84 (0,65 – 1,07)	---	0,65 (0,43 – 0,99)	---

Resultados expressos em *odds ratio* (razão de chances) com 95% de intervalo de confiança. ADA: adalimumabe; ETA: etanercepte; EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério; INF: infliximabe; SEC: secuquinumabe; UST: ustequinumabe.

Embora a comparação com etanercepte e com infliximabe não seja objeto desta revisão, é importante destacar que o etanercepte 25 mg foi classificado como o tratamento com maior probabilidade de produzir algum evento adverso comparado com placebo. Infliximabe foi classificado como segundo tratamento com maior risco de qualquer evento adverso. Secuquinumabe é o tratamento com maior probabilidade de produzir um evento adverso infeccioso. Na maioria dos casos, os EAs infecciosos foram leves ou moderados.

#### 5.6.4 Rungapiromnan *et al.* (2017)

Uma revisão sistemática com meta-análise foi conduzida por Rungapiromnan *et al.* (2017), com o objetivo de avaliar o risco de eventos adversos cardiovasculares maiores (MACE: *major adverse cardiovascular events*) em adultos com psoríase em placas moderada a grave em uso de terapias biológicas.

Trinta e oito ECR's foram incluídos, envolvendo um total de 18.024 pacientes. Destes, cinco estudos avaliaram o secuquinumabe: FEATURE (Blauvelt *et al.*, 2015); ERASURE (Langley *et al.*, 2014); FIXTURE (Langley *et al.*, 2014); JUNCTURE (Paul *et al.*, 2015) ; SCULPTURE (Mrowietz *et al.*, 2015).

As taxas de MACE no geral foram de 0,06% (n=8) para qualquer terapia biológica (total de pacientes 12.596); 0,05% (n=3) para agentes anti-TNF (total de pacientes 6.216); 0,09% (n=3) para agentes anti-IL17A (secuquinumabe e ixequizumabe, totalizando 3.514 pacientes); 0,07% (n=2) para ustequinumabe (total de pacientes 2.866); 0,04% (n=2) para placebo (total de 5092 pacientes).

Pacientes em 27 ECR não apresentaram MACE enquanto expostos às intervenções e, 10 MACE foram observados em 9 ECR. Na análise agrupada destes 9 ECR, não houve diferença estatisticamente significativa no risco de MACEs no uso de terapias biológicas em geral *versus* placebo (OR: 1,45; 95% IC: 0,34 – 6,24; p=0,62).

Também não houve diferença estatisticamente significativa *versus* placebo, no risco de MACEs, nos grupos de tratamento avaliados separadamente, agentes anti-TNFs (adalimumabe, etanercepte e infliximabe), agentes anti-IL17A (secuquinumabe e ixequizumabe) e ustequinumabe. As razões de chance (OR, *odds ratio*) agrupadas correspondentes foram 0,67 (0,10 – 4,63; p=0,69) para anti-TNF's; 1,00 (0,09 – 11,09; p=1,00) para anti-IL-17A; 4,48 (0,24 – 84,77; p=0,32) para ustequinumabe.

De acordo com os achados deste estudo, não houve diferenças estatisticamente significativas no risco de MACE em pacientes com psoríase em placas expostos a terapias biológicas (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, ustequinumabe, secuquinumabe e ixequizumabe) utilizados nas dosagens aprovadas *versus* placebo.

### 5.6.5 CLARITY, 16 semanas (Bagel *et al.*, 2018)

O CLARITY foi um estudo de fase IIIb, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de grupos paralelos, *head-to-head*, que comparou secuquinumabe 300 mg e ustequinumabe 45 mg e 90 mg, no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, com duração de 52 semanas. Os objetivos, delineamento e os resultados de 16 semanas deste estudo, publicados recentemente, são apresentados a seguir.

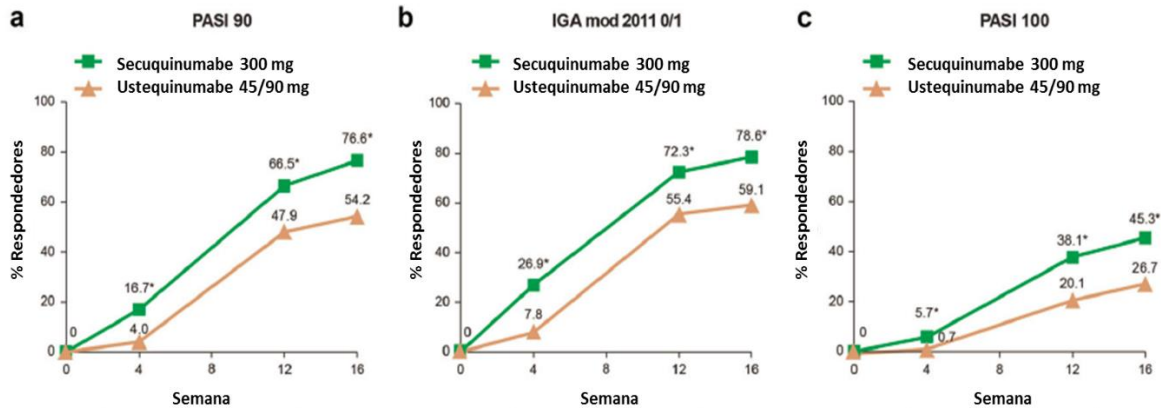
O estudo CLARITY (16 semanas) teve como objetivo principal demonstrar a superioridade de secuquinumabe *versus* ustequinumabe com relação a resposta PASI 90 e IGA mod 2011 = 0/1 (pele limpa ou quase limpa) na semana 12. Outros desfechos de eficácia avaliados foram (dispostos hierarquicamente): resposta PASI 75 na semana 12, resposta PASI 75 na semana 4, PASI 90 na semana 16, PASI 100 na semana 16, IGA mod 2011 = 0/1 na semana 16 e PASI 100 na semana 12. O escore DLQI de 0/1 (mensurado nas semanas 4, 12 e 16) e a segurança dos tratamentos também foram avaliados no estudo.

Foram 1.102 pacientes randomizados, sendo a maioria pacientes estadunidenses (64,2%), para os grupos de tratamento com secuquinumabe 300 mg (550) e ustequinumabe 45/90 mg (552). As características dos pacientes no *baseline* foram semelhantes entre os dois grupos.

Os dados ausentes foram imputados utilizando o método de imputação múltipla (MI, *multiple imputation*), com exceção dos dados ausentes para DLQI de 0/1, que foram imputados pelo método da última observação levada adiante.

### RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia significativamente superior de secuquinumabe *versus* ustequinumabe foi observada para ambos os desfechos principais de PASI 90 na semana 12 (66,5% vs. 47,9%;  $p < 0,0001$ ) e IGA mod 2011 = 0/1 na semana 12 (72,3% vs. 55,4%;  $p < 0,0001$ ), conforme apresentado na Figura 5.



**Figura 5. A:** Resposta PASI 90. **B:** IGA mod 2011 = 0/1 (pele limpa ou quase limpa). **C:** Resposta PASI 100. Dados ausentes imputado por *multiple imputation*. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; IGA mod 2011 = 0/1: *Investigator's Global Assessment, 2011 modification*, pontuação pele limpa (0) ou quase limpa (1). \* $p < 0,0001$  Adaptado de Bagel et al. (2018).

Conforme observado na Figura 5, as respostas PASI 90, IGA mod 2011 0/1 e PASI foram maiores para secuquinumabe, comparado ao ustequinumabe, em todos os pontos de seguimento desde a semana 4 até a semana 16.

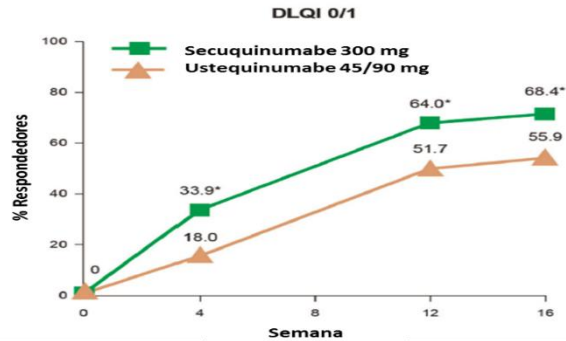
Os resultados dos objetivos secundários também demonstraram uma eficácia superior do secuquinumabe, comparado ao ustequinumabe, em todos os desfechos de interesse, conforme apresentados na Tabela 13.

**Tabela 13. Análise de eficácia hierárquica dos objetivos secundários (% respondedores)**

Parâmetros	Secuquinumabe 300 mg (n = 550)	Ustequinumabe 45/90 mg (n = 550)	Valor de p
PASI 75 na semana 12	88,0%	74,2%	<0,0001
PASI 75 na semana 4	40,2%	16,3%	<0,0001
PASI 90 na semana 16	76,6%	54,2%	<0,0001
PASI 100 na semana 16	45,3%	26,7%	<0,0001
IGA mod 2011 0/1 na semana 16	78,6%	59,1%	<0,0001
PASI 100 na semana 12	38,1%	20,1%	<0,0001
PASI 75 na semana 16	91,7%	79,8%	<0,0001

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; IGA mod 2011 = 0/1: *Investigator's Global Assessment, 2011 modification*, pontuação pele limpa (0) ou quase limpa (1).

Com relação aos desfechos para qualidade de vida, a proporção de pacientes com resposta DLQI 0/1 foi maior para pacientes no grupo do secuquinumabe, em comparação ao grupo com ustequinumabe, na semana 4 (33,9% vs. 18,0%;  $p < 0,0001$ ), na semana 12 (64,0% vs. 51,7%;  $p < 0,0001$ ) e na semana 16 (68,4% vs. 55,9%;  $p < 0,0001$ ) (Figura 6).



**Figura 6.** Resposta DLQI 0/1 até a semana 16. Dados ausentes imputados pelo método da última observação levada adiante. DLQI 0/1: *Dermatology Life Quality Index 0/1* (representando nenhum impacto da doença de pele na qualidade de vida dos pacientes). \* $p < 0,0001$   
Adaptado de Bagel *et al.* (2018).

## RESULTADOS DE SEGURANÇA

O perfil de segurança do secuquinumabe foi comparável ao do ustequinumabe, conforme observado na Tabela 14.

**Tabela 14. Eventos adversos emergentes do tratamento até a semana 16**

EAs emergentes de tratamento	Secuquinumabe 300 mg (n = 550)	Ustequinumabe 45/90 mg (n = 550)
Duração da exposição (pacientes-ano)	170,8	171,1
Todo EAs	261 (47,5)	256 (46,4)
Todos EASs não fatais	14 (2,5)	9 (1,6)
Descontinuação devido a qualquer EA	11 (2,0)	7 (1,3)
EAs mais frequentes <sup>a</sup>		
Nasofaringite	25 (4,5)	25 (4,5)
Infecção do trato respiratório superior	25 (4,5)	33 (6,0)
Diarreia	17 (3,1)	12 (2,2)
Cefaleia	16 (2,9)	15 (2,7)
Sinusite	11 (2,0)	7 (1,3)
Infecções e infestações	122 (22,2)	117 (21,2)

Os dados são n (%), salvo indicação contrária

<sup>a</sup>Por termo preferencial e ocorrendo com uma incidência de  $\geq 2\%$  em ambos os braços de tratamento. EAs estão listados em ordem decrescente de frequência no braço do secuquinumabe.

EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério.

### 5.6.6 CARIMA, 52 semanas (von Stebut *et al.*, 2018)

O CARIMA foi um estudo de fase III (exploratório), randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, multicêntrico, com duração de 52 semanas, que explorou os efeitos do tratamento

com secuquinimabe em marcadores de risco cardiovasculares em pacientes com psoríase em placas moderada a grave.

O desfecho primário avaliado neste estudo clínico exploratório consistiu na avaliação da função endotelial medida por meio da Dilatação Mediada por Fluxo da artéria braquial (DMF), um marcador, endotélio-dependente, do controle do tônus vascular correlacionado com o aumento do risco cardiovascular (correlação inversa). Os seguintes desfecho secundários também foram avaliados: mudança na DMF na semana 52, alterações na rigidez arterial, biomarcadores solúveis no sangue circulante, carga de placa aterosclerótica e PASI 75/90.

Foram 151 pacientes randomizados para os grupos de tratamento com secuquinimabe 300 mg (Grupo A = 48), secuquinimabe 150 mg (Grupo B = 54), placebo-secuquinimabe 300 mg (Grupo C = 26) e placebo-secuquinimabe 150 mg (Grupo D = 23). Os grupos de tratamento A e B receberam secuquinimabe 300 mg ou 150 mg, respectivamente, nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 e a cada 4 semanas até a semana 48. Os grupos de tratamento C e D receberam placebo até a semana 12, seguido pelo tratamento com secuquinimabe 300 mg ou 150 mg, respectivamente, semanalmente durante 4 semanas e depois de 4 em 4 semanas até a semana 48. Para manter o cegamento, os pacientes dos grupos A e B receberam injeções semanais de placebo durante as semanas 13 a 15, enquanto os grupos C e D receberam a dose semanal inicial de secuquinimabe.

Para o desfecho primário, os valores de DMF na semana 12 foram comparados entre o grupo com secuquinimabe 300 mg (A) e os grupos agrupados com placebo (C e D), utilizando-se um modelo de análise de covariância com fator de tratamento e a covariável valor do *baseline*.

## RESULTADOS DE EFICÁCIA

A média agrupada dos valores de DMF foi de  $4,4\% \pm 3,9\%$  para todos os pacientes com psoríase do estudo no *baseline*. O DMF na semana 12 aumentou para  $5,1\% \pm 5,2\%$  no grupo A (SEC-300 mg) e  $4,8\% \pm 3,9\%$  no grupo B (SEC-150 mg), ambos não apresentando diferença significativa (*baseline*-ajustado) em comparação com a média agrupada ( $3,65\% \pm 4,07\%$ ) dos grupos com placebo ( $+1,2\%$ ,  $p=0,223$  vs. 300 mg e  $+0,76\%$ ,  $p=0,403$  vs. 150 mg - por análise de covariância).



Na semana 52, os valores de DMF aumentaram para uma média de 6,3% ± 4,6% no grupo A (SEC-300 mg) e 6,0% ± 4,2% no grupo B (SEC-150 mg). No grupo A, o DMF na semana 52 foi significativamente melhor em comparação com o *baseline* (alteração DMF em relação ao *baseline*: +2,1%, intervalo de confiança de 95% [IC] = 0,8–3,3; p=0,0022). A Tabela 15 apresenta os valores de DMF no *baseline* e nas semanas 12 e 52.

**Tabela 15. Dilatação Mediada por Fluxo nas semanas 12 e 52**

Período de tempo	Média ± DP absoluto DMF <sup>1</sup> , %				Mudança Absoluta Média do DMF <sup>3</sup>
	Secuquinumabe 300 mg (n = 48)	Secuquinumabe 150 mg (n = 54)	Placebo - Secuquinumabe 300 mg (n = 26)	Placebo - Secuquinumabe 300 mg (n = 23)	
<i>Baseline</i>	4,6 ± 3,5	4,6 ± 4,6	3,9 ± 3,9	3,7 ± 3,2	
Semana 12	5,1 ± 5,22 <sup>2</sup>	4,8 ± 3,9	3,6 ± 3,7	3,6 ± 4,6	
Semana 52	5,1 ± 5,22	6,0 ± 4,2	6,4 ± 4,8	4,8 ± 3,3	2,13 (0,8 - 3,3)

DMF: Dilatação Mediada por Fluxo; DP: desvio padrão

<sup>1</sup>Valores de referência para indivíduos saudáveis: 7% -10% (Ghiadoni et al., 2012; Moens et al., 2005). <sup>2</sup>Desfecho primário: mudança na média absoluta (*baseline*-ajustado) de DMF do comparada com os grupos placebo agrupados = 1,17% (Intervalo de Confiança 95% = -0,1%–3,1%), p= 0,223. <sup>3</sup>Mudança na média absoluta (*baseline*-ajustado) de DMF do comparada ao *baseline* = 2,1% (Intervalo de Confiança 95% = 0,8%–3,3%), p= 0,0022.

Os resultados para a resposta PASI, foram semelhantes aos resultados previamente observados em outros estudos clínicos de fase III (Langley *et al.*, 2014). Na semana 12, 81,3% dos pacientes tratados com secuquinumabe 300 mg atingiram 75% de redução do escore PASI e 56,3% atingiram 90% de redução do escore PASI, comparado com 0% dos pacientes que receberam placebo. Na semana 52, 81,3% e 60,4% dos pacientes com secuquinumabe 300 mg atingiram o PASI 75 e 90, respectivamente. Não foram observadas correlações relevantes entre a resposta PASI, alterações vasculares ou biomarcadores cardiovasculares.

Não foram observadas alterações clinicamente relevantes para os demais desfechos secundários analisados no estudo: alterações na rigidez arterial, biomarcadores solúveis no sangue circulante, carga de placa aterosclerótica e PASI 75/90.

Com base nos achados do estudo, os autores concluem que o tratamento com agentes anti-IL17 podem promover a saúde cardiovascular em uma população sob o risco de doença arterial coronariana devido à psoríase. Entretanto, salientam que estudos maiores, abrangendo pacientes com comorbidades cardiovasculares e desfechos mais amplos, são necessários para a confirmação desta afirmação.

## RESULTADOS DE SEGURANÇA

No geral, os resultados de segurança foram comparáveis àqueles reportados em outros estudos com secuquinumabe (Bissonnette *et al.*, 2018; Langley *et al.*, 2014; van de Kerkhof *et al.*, 2016). Não ocorreram mortes e nenhum infarto do miocárdio foi observado durante o estudo. O evento adverso emergente de tratamento mais frequente foi a nasofaringite e as taxas de infecções graves e infecções mucocutâneas por espécies de *Candida* foram baixas.

### 5.6.7 CLEAR, 52 semanas (Blauvelt *et al.*, 2017b)

O CLEAR foi um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de grupos paralelos, *head-to-head*, que comparou secuquinumabe 300 mg e ustequinumabe 45 mg e 90 mg, no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, com duração de 52 semanas. Os resultados de 16 semanas deste estudo foram previamente publicados por Thaçi *et al.* (2015) e considerados na revisão sistemática com meta-análise conduzida por Gómez-García *et al.* (2017), conforme resumido no item 5.6.3.

Nesta fase de extensão, o objetivo foi demonstrar a superioridade de secuquinumabe *versus* ustequinumabe com relação a resposta PASI 90 em 1 ano. Outros desfechos avaliados foram: PASI 75/90/100; IGA mod 2011 = 0/1 (pele limpa ou quase limpa); sintomas relacionados à psoríase reportados pelo paciente de dor, coceira e descamação; qualidade de vida relacionada à saúde; utilidade através do EQ-5D-3L (*EuroQoL 5-Dimension Health Questionnaire 3-level version*); impacto na produtividade no trabalho e atividade devido à psoríase (WPAI-PSO: *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – Psoriasis*); segurança e tolerabilidade.

Foram 676 pacientes randomizados para os grupos de tratamento com secuquinumabe 300 mg (337) e ustequinumabe 45/90 mg (339). As características dos pacientes no *baseline* foram semelhantes entre os dois grupos, com exceção de um pequeno desequilíbrio na proporção de pacientes com artrite psoriásica no grupo de secuquinumabe (20,5%) *versus* ustequinumabe (15,9%).

Os dados de PASI e IGA mod 2011 ausentes foram imputados de forma conservadora como ausência de resposta (NRI, *nonresponse imputation*) e também utilizando um método de

imputação metodologicamente mais sofisticado de imputação múltipla (MI, *multiple imputation*), o qual consiste no método mais apropriado para dados de longo prazo e com menos vieses que outros métodos, como o NRI.

## RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia significativamente superior de secuquinumabe *versus* ustequinumabe foi observada para os desfechos de PASI 75/90/100 e IGA mod 2011 = 0/1, nas semanas 24 e 52, conforme apresentado na Tabela 16.

**Tabela 16. Respostas PASI e IGA mod 2011 = 0/1 nas semanas 24 e 52**

	Secuquinumabe 300 mg n/m (%)	Ustequinumabe n/m (%)	Valor p*
<b>Semana 24</b>			
Nonresponse imputation			
PASI 100	157/334 (47,0)	118/335 (35,2)	0,0021
PASI 90	270/334 (80,8)	222/335 (66,3)	<0,0001
PASI 75	309/334 (92,5)	280/335 (83,6)	0,0005
IGA mod 2011 = 0/1	277/334 (82,9)	246/335 (73,4)	0,0031
Multiple imputation			
PASI 100	160/334 (47,9)	120/335 (35,9)	0,0021
PASI 90	275/334 (82,3)	228/335 (68,1)	<0,0001
PASI 75	313/334 (93,8)	287/335 (85,7)	0,0009
IGA mod 2011 = 0/1	282/334 (84,3)	253/335 (75,4)	0,0050
<b>Semana 52</b>			
Nonresponse imputation			
PASI 100	150/334 (44,9)	123/335 (36,7)	0,0333
PASI 90	250/334 (74,9)	203/335 (60,6)	0,0001 <sup>&amp;</sup>
PASI 75	306/334 (91,6)	262/335 (78,2)	<0,0001
IGA mod 2011 = 0/1	261/334 (78,1)	213/335 (63,6)	<0,0001
Multiple imputation			
PASI 100	153/334 (45,9)	120/335 (35,8)	0,103
PASI 90	255/334 (76,2)	203/335 (60,6)	<0,0001
PASI 75	309/334 (92,5)	266/335 (79,5)	<0,0001
IGA mod 2011 = 0/1	269/334 (80,4)	218/335 (65,0)	<0,0001

IGA mod 2011: *Investigator Global Assessment 2011 modified version*; m: número de pacientes avaliados; n: número de pacientes com resposta; PASI 75: melhora  $\geq 75\%$  a partir do baseline no valor "*Psoriasis Area and Severity Index*"; PASI 90: melhora  $\geq 90\%$  a partir do baseline no valor "*Psoriasis Area and Severity Index*"; PASI 100: 100% de melhora a partir do *baseline* no valor "*Psoriasis Area and Severity Index*". (\*) por regressão logística; (&) Objetivo predefinido do estudo.

## RESULTADOS REPORTADOS PELOS PACIENTES

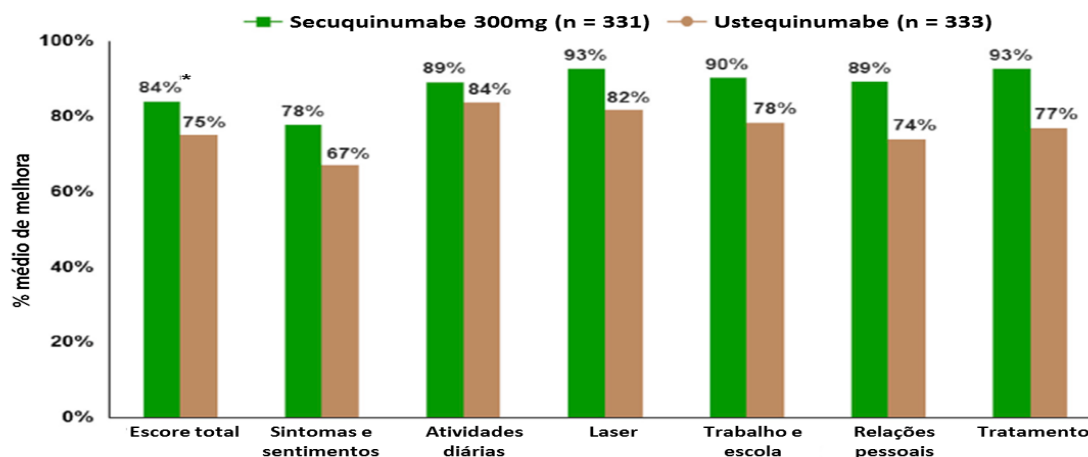
Significância estatística foi atingida nas semanas 16 e 52 a favor do grupo tratado com secuquinumabe na redução dos sintomas, como mostrado na Tabela 17.

**Tabela 17. Alterações a partir do baseline dos sintomas da psoríase relatado pelo paciente**

Sintomas	Tratamento	Número de pacientes	Média da alteração no valor (SE)	Valor p da comparação*
<b>Semana 16</b>				
Dor	Secuquinumabe	333	-3,29 (0,171)	0,0457
	Ustequinumabe	335	-2,76 (0,178)	
Coceira	Secuquinumabe	333	-5,04 (0,161)	0,0062
	Ustequinumabe	335	-4,60 (0,161)	
Descamação	Secuquinumabe	333	-5,70 (0,156)	0,0001
	Ustequinumabe	335	-5,21 (0,154)	
<b>Semana 52</b>				
Dor	Secuquinumabe	333	-3,22 (0,173)	0,0019
	Ustequinumabe	334	-2,51 (0,182)	
Coceira	Secuquinumabe	333	-4,98 (0,169)	0,0002
	Ustequinumabe	334	-4,31 (0,167)	
Descamação	Secuquinumabe	333	-5,48 (0,160)	<0,0001
	Ustequinumabe	334	-4,75 (0,159)	

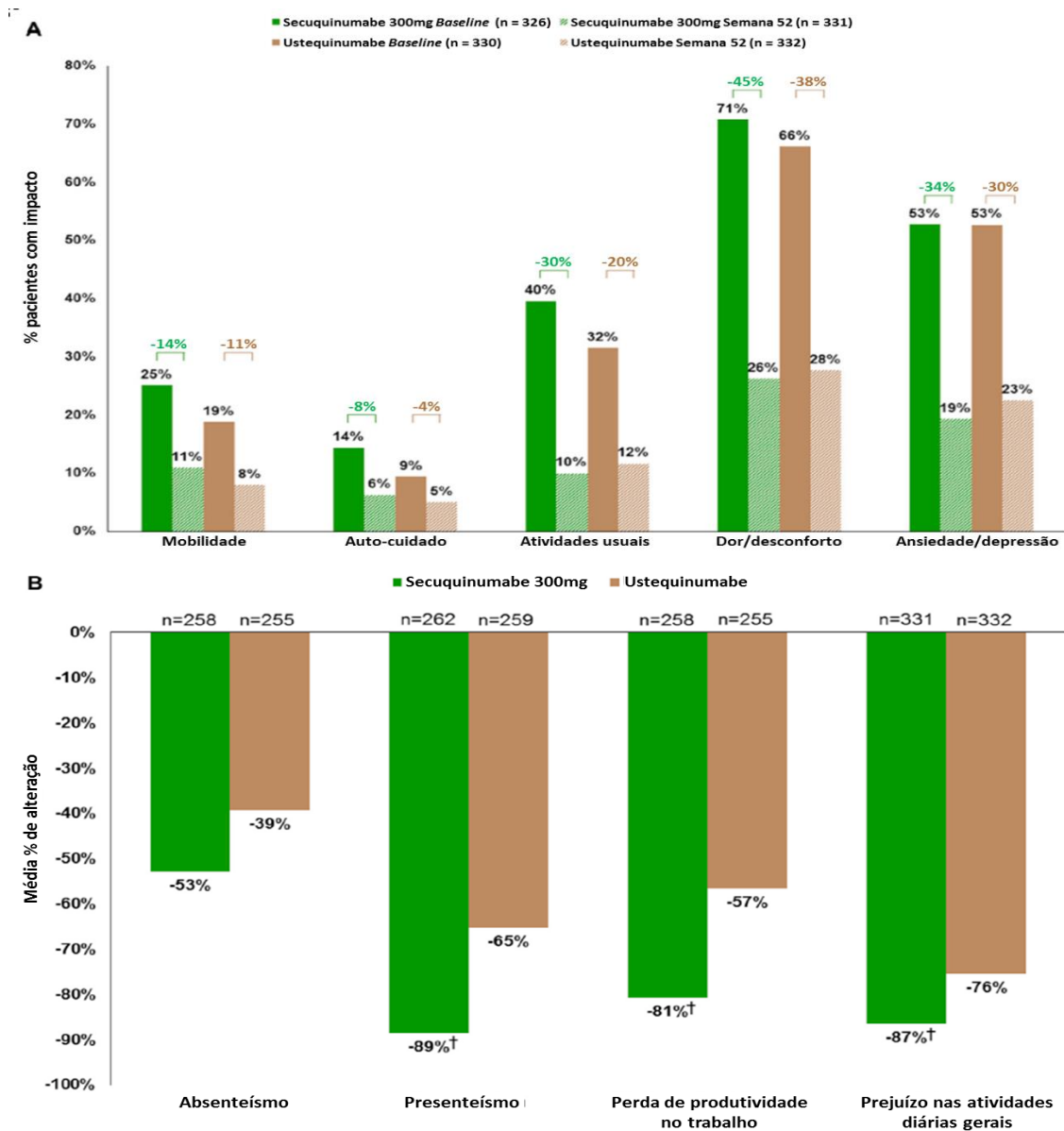
SE: *standard error*. (\*) pela análise de covariância.

O percentual de pacientes que atingiu o escore DLQI de 0/1, indicando a ausência de impacto na qualidade de vida causado pelos problemas de pele, foi significativamente superior com secuquinumabe do que com ustequinumabe até a 52ª semana (semana 52: 71,6% vs. 59,2% respectivamente;  $p=0,0008$ ). Em todos os pontos de tempo avaliados, o secuquinumabe mostrou maior média percentual de melhora no DLQI e em todas as subescalas (Figura 7).



**Figura 7.** Percentual médio de melhoras a partir do baseline no escore total de DLQI e subescalas individuais na semana 52. Os dados ausentes foram imputados com o último valor observado. (\*) $p = 0,0002$  vs. ustequinumabe pelo teste de *van Elteren*. Valores p para as subescalas não foram avaliados. DLQI: Dermatology Life Quality Index. Adaptado de Blauvelt *et al.* (2017b).

Em todos os pontos de tempo avaliados, resultados superiores foram observados no grupo de secuquimabe *versus* ustequinumabe na avaliação do estado de saúde através da escala visual analógica do EQ-5D-3L (0-100) e em todos os domínios deste instrumento (Figura 8A). O secuquimabe também mostrou efeitos positivos significativos na produtividade no trabalho e atividades diárias gerais avaliados pelo instrumento WPAI-PSO (Figura 8B).



**Figura 8. A:** Percentual de pacientes com impacto nos domínios de EQ-5D-3L no *baseline* e na semana 52. **B:** Porcentagens de redução no impacto no WPAI-PSO a partir do *baseline* até a semana 52. Os dados ausentes foram imputados com o último valor observado. Os pacientes classificaram seu nível de impacto em cada dimensão em categorias de resposta de 1 a 3 (sem problemas, problema moderado, ou problema grave); esta figura mostra os percentuais de pacientes que reportaram problemas graves ou moderados em cada dimensão. <sup>†</sup>p<0,01 vs ustequinumabe por análise do covariância. EQ-5D: *EuroQoL 5-Dimension Health Questionnaire* (EQ-5D; versão EQ-5D-3L); WPAI-PSO: *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Psoriasis*. Adaptado de Blauvelt *et al.* (2017b).

## RESULTADOS DE SEGURANÇA

O perfil de segurança do secuquinumabe foi comparável ao do ustequinumabe. Uma morte foi relatada durante o estudo (de causa desconhecida) no grupo de ustequinumabe em um paciente com histórico de diabetes e doença cardiovascular. Cinquenta e seis pacientes apresentaram eventos adversos sérios e todos foram eventos únicos, exceto por dois casos de melanoma maligno no grupo de secuquinumabe, ambos em pacientes com nervos melanocíticos displásicos. Os eventos adversos mais comuns, para ambos os grupos, foram nasofaringite e dor de cabeça. A maioria dos casos de candidíase foram de infecções orais, todas foram leves ou moderadas e nenhuma levou à descontinuação do tratamento. Não houve relato de neutropenia grau 3 ou 4, doença inflamatória no intestino ou tuberculose.

### 5.6.8 JUNCTURE, 52 semanas (Lacour *et al.*, 2017)

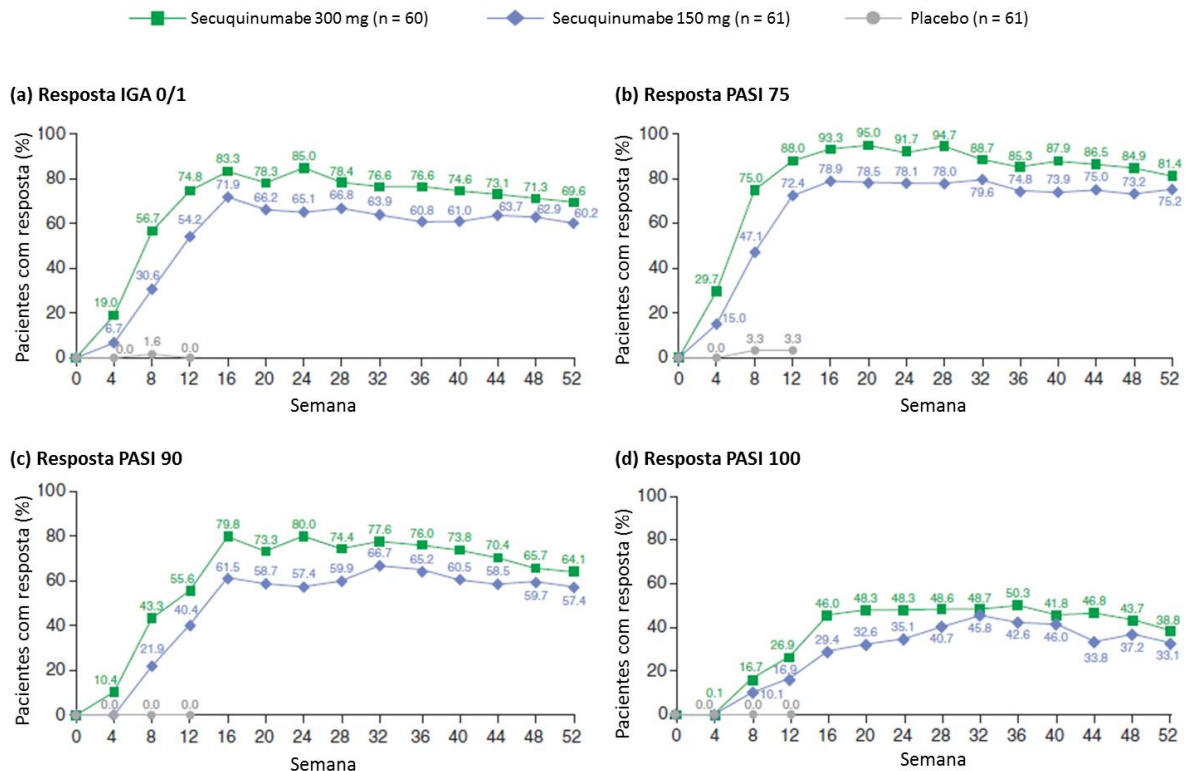
O JUNCTURE foi um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, multicêntrico, de grupos paralelos, que teve como objetivo avaliar a eficácia, segurança e aceitabilidade do paciente à auto-administração de secuquinumabe. A publicação de Lacour *et al.* (2017) apresentou os resultados de 52 semanas do estudo. Os resultados de 12 semanas do estudo JUNCTURE foram previamente publicados por Paul *et al.* (2015) e considerados nas revisões sistemáticas conduzidas por De Carvalho *et al.* (2017), Gómez-García *et al.* (2017) e Rungapiromnan *et al.* (2017), conforme resumidos nos itens 5.6.2; 5.6.3; e 5.6.7, respectivamente.

Os resultados de 52 semanas foram apresentados para os seguintes desfechos: taxa de pacientes com resposta PASI 75/90/100, IGA mod 2011 de 0/1, aceitabilidade do paciente ao uso do autoinjeter e segurança.

Cento e oitenta e dois (182) pacientes foram randomizados, sendo 60 para secuquinumabe 300mg, 61 para secuquinumabe 150mg e 61 ao placebo. As características demográficas e da doença no *baseline* foram similares entre os dois grupos de tratamento. A 52ª semana do estudo foi concluída por 96,7% dos pacientes recebendo secuquinumabe 300mg e 83,6% dos pacientes recebendo secuquinumabe 150mg.

## RESULTADOS DE EFICÁCIA

As respostas de eficácia com secuquinumabe foram sustentadas até a semana 52, conforme ilustrado na Figura 9.

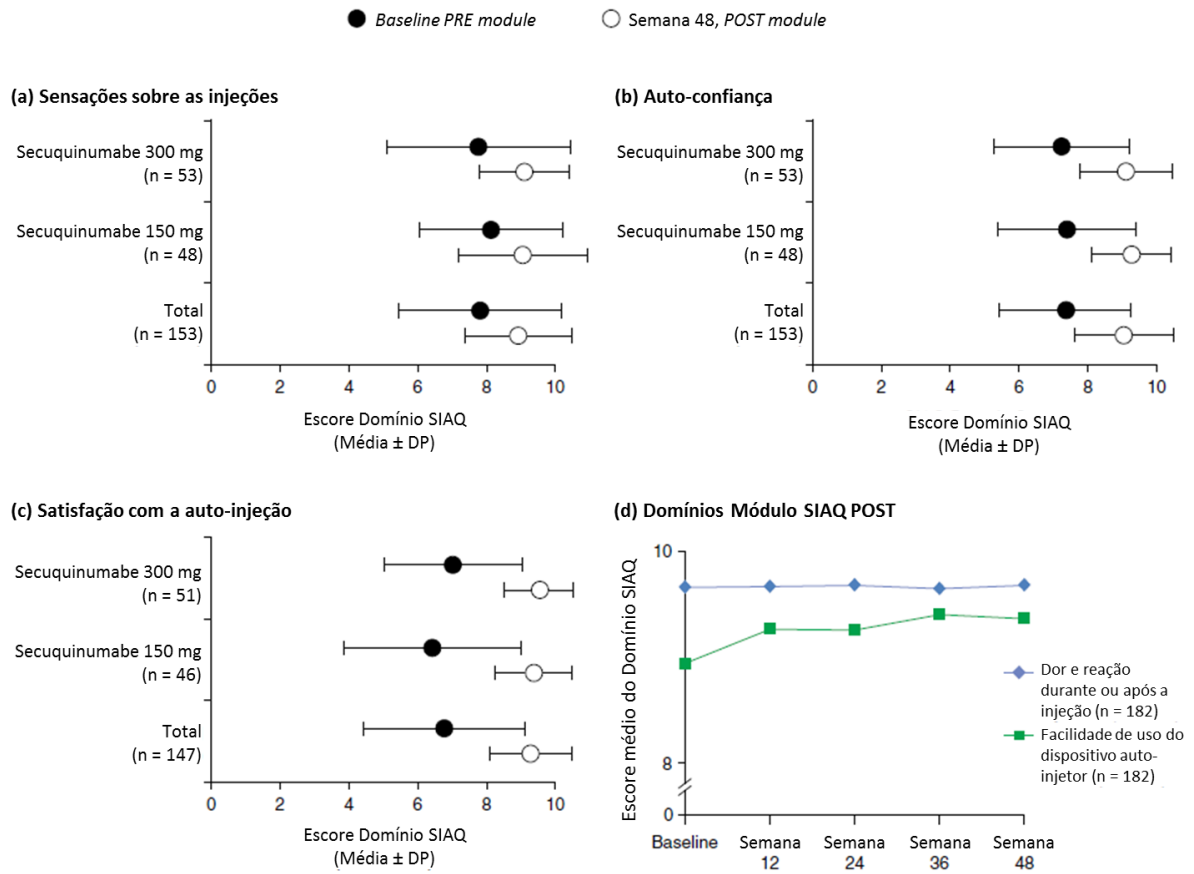


**Figura 9.** Eficácia ao longo do tempo para pacientes inicialmente randomizados para secuquinumabe e analisado por *multiple imputation*. Taxas de resposta clínica para (a) IGA 0/1, (b) PASI 75, (c) PASI 90 e (d) PASI 100 a partir da *baseline* até a semana 52. O valor *n* representa o número de pacientes avaliáveis. IGA 0/1: *Investigator's Global Assessment, 2011 modified version*, melhoras para escores de 0 ou 1 (pele limpa ou quase limpa); PASI 75/90/100: 75%/90%/100% de melhora a partir da *baseline* em *Psoriasis Area and Severity Index*. Adaptado de Lacour *et al.* (2017).

## RESULTADOS REPORTADOS PELOS PACIENTES

Os escores de três domínios (sentimento sobre autoinjeção, autoconfiança e satisfação com autoinjeção) reportados pelos pacientes foram elevados na *baseline* e se mantiveram elevados até a semana 48 (Figura 10). Houve um aumento na satisfação dos pacientes entre a *baseline* e a semana 48. Na semana 48, os escores médios dos domínios para a população inteira do estudo foram de 9,38 para facilidade de uso e 9,70 para ausência de dor e de reação durante ou depois da injeção. Similarmente, altos níveis de aceitabilidade foram reportados, na semana 48: 8,92 para sentimento em relação às injeções; 9,40 para autoimagem; 9,02 para autoconfiança e 9,23 para

satisfação com autoinjeção. 99,4% (todos pacientes exceto 1) relataram que se sentiriam confortáveis com a autoadministração em seu domicílio (sem a supervisão de uma equipe médica) mesmo após a primeira administração.



**Figura 10.** Aceitabilidade do auto-injetor reportada pelo paciente. Experiência geral do paciente com a administração do secuquinumabe através do dispositivo auto-injetor foi avaliada na *baseline (PRE module)* e na *semana 48 (POST module)* pelos domínios SIAQ: (a) sensações sobre a auto-injeção, (b) auto-confiança e (c) satisfação com a auto-injeção. A experiência do paciente com a auto-injeção foi também avaliada ao longo do tempo, desde a *baseline* até a semana 48 pela *SIAQ Post Modules* (d). O valor *n* representa o número de pacientes com um escore em ambos, no *baseline PRE module* e na *Semana 48 POST module* para os painéis (a), (b) e (c). Para o painel (d), o valor *n* representa o número total de pacientes avaliáveis na *baseline*. DP: desvio padrão; SIAQ: *self-injection assessment questionnaire*. Adaptado de Lacour *et al.* (2017).



## RESULTADOS DE SEGURANÇA

Os eventos adversos mais comuns foram nasofaringite, dor de cabeça, tosse, prurido e infecção do trato respiratório superior. Em pacientes recebendo secuquinumabe ocorreram eventos adversos no local da injeção, excetuando duas reações que foram moderadas, todas as outras foram de severidade leve, todas resolvidas sem tratamento e não levaram a descontinuação do estudo.

Infecções por *Candida* foram reportadas por 6 pacientes, nenhum desses casos foi sério, todos foram de severidade leve a moderada e não levaram a descontinuação do estudo. Infecções graves foram reportadas em 5 pacientes, porém nenhum caso levou a descontinuação do estudo.

Um único evento cardíaco grave foi reportado (infarto do miocárdio) em um paciente de 48 anos com históricos de hiperlipidemia no grupo secuquinumabe. Ocorreram 3 casos de malignidade no grupo secuquinumabe. Não ocorreram mortes durante o estudo. Um total de 711 amostras coletadas nas semanas 12, 24 e 52 foram analisadas para a presença de anticorpos para secuquinumabe, e nenhum resultado foi positivo para a presença de anticorpos.

### 5.6.9 ERASURE e FIXTURE, 52 semanas (Strober *et al.*, 2017)

Strober *et al.* (2017) analisaram o efeito de secuquinumabe na qualidade de vida reportada pelo paciente, em 52 semanas, avaliada através do instrumento *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) em pacientes com psoríase em placas moderada a grave, a partir dos dados obtidos de dois estudos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados, multicêntricos de fase III: ERASURE e FIXTURE. Apenas o FIXTURE inclui ainda um grupo de tratamento com etanercepte.

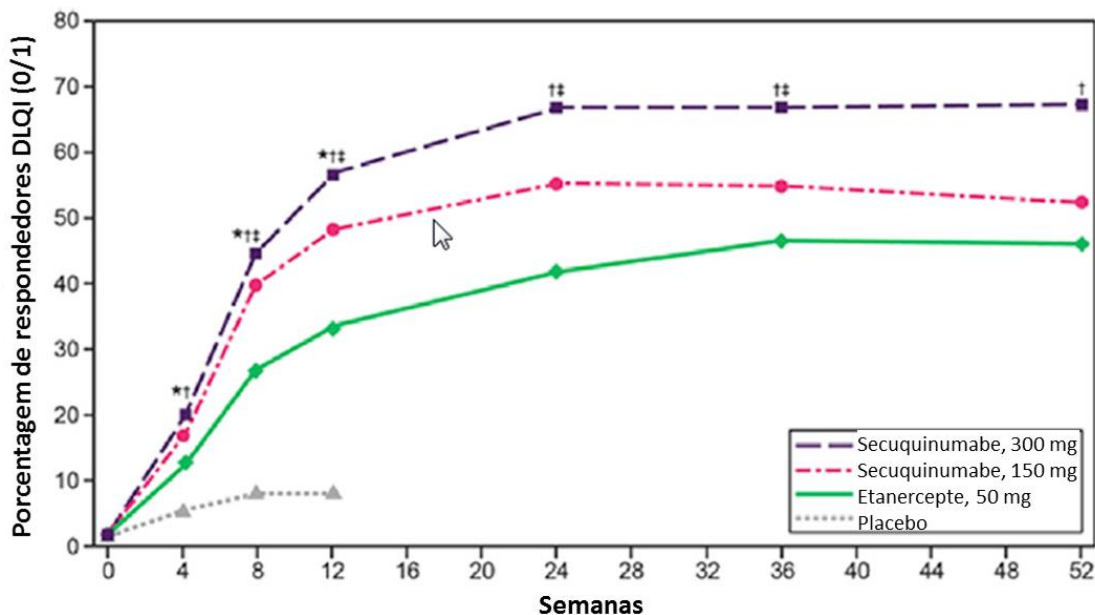
Os resultados de 12 semanas desses dois estudos foram previamente publicados por Langley *et al.* (2014) e considerados nas revisões sistemáticas conduzidas por De Carvalho *et al.* (2017), Gómez-García *et al.* (2017) e Rungapiromnan *et al.* (2017), conforme resumidos nos itens 5.6.2; 5.6.3; e 5.6.4, respectivamente.

Dos 2.402 pacientes randomizados para ambos os estudos, 1.470 (72%) foram incluídos nesta análise: 572 para secuquinumabe 300 mg; 572 para secuquinumabe 150 mg; 326 para etanercepte; 572 para placebo. As características clínicas e demográficas na *baseline* foram

similares entre todos os grupos de tratamento. Os pacientes foram predominantemente do sexo masculino e a idade média variou de 42,9 a 44,8 anos (secuquinumabe 300 mg: 44,5 anos; secuquinumabe 150 mg: 44,8 anos; etanercepte: 42,9 anos; e placebo: 44,8 anos). Os escores médios de PASI na *baseline* foram similares entre os grupos e variaram de 22,9 a 23,3. Os escores de DLQI na *baseline* também foram similares entre os grupos e mostraram efeito moderado na qualidade de vida, variando de 12,8 – 13,6. A maioria dos pacientes (97,7%) completou o DLQI no início do estudo (*baseline*). Dados ausentes para DLQI variaram de 6,2% a 15,8% entre as semanas 24 e 52.

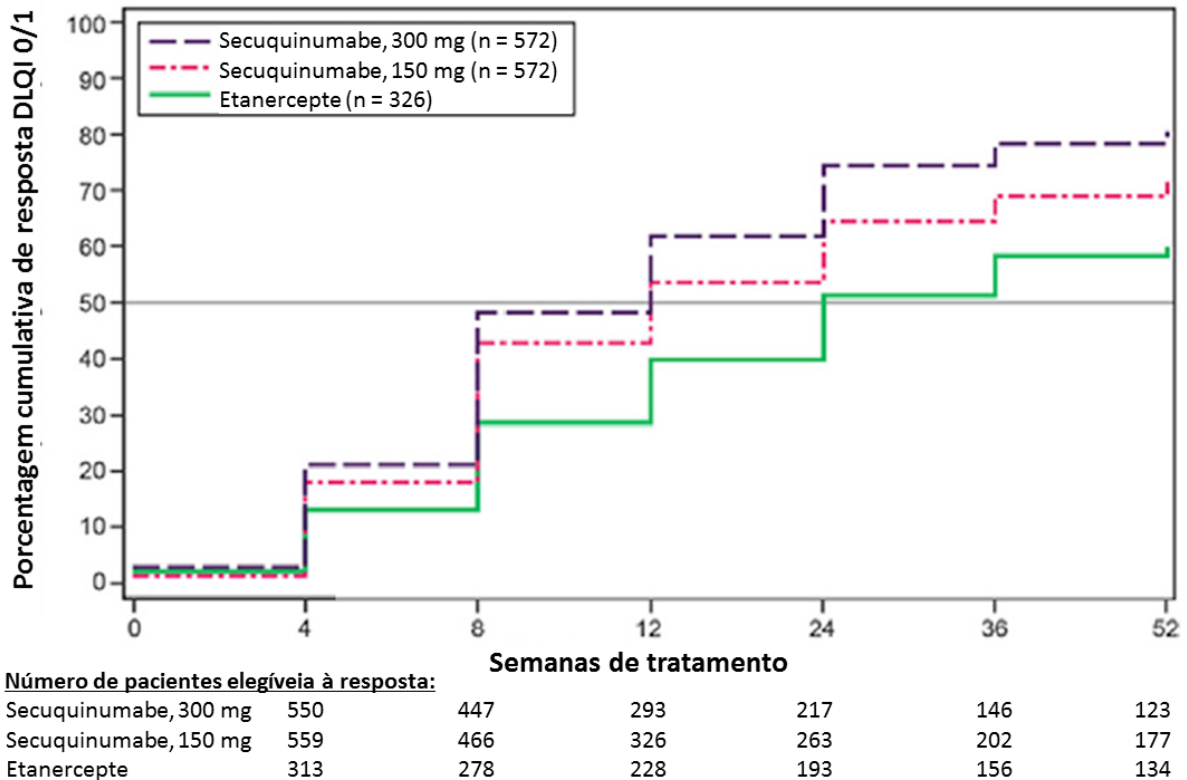
## RESULTADOS

A Figura 11 representa a proporção de pacientes que atingiram o escore DLQI 0/1 ao longo do tempo em cada grupo de tratamento. O escore de DLQI de 0/1 significativamente superior de secuquinumabe *versus* etanercepte foi observado já no início da semana 4 e sustentado até semana 52 (com 2 exceções para SEC 150 mg vs ETA: na semana 4 [P = 0,0553] e na semana 52 [P = 0,0843]).



**Figura 11.** Porcentagem de pacientes com escore total de DLQI de 0/1 (ie, ausência de impacto da psoríase sobre a qualidade de vida), por grupo de tratamento, desde a randomização até a semana 52. Pacientes do grupo placebo que não atingiram *Psoriasis Area and Severity Index* 75 na semana 12 foram rerrandomizados para secuquinumabe; a análise não contém o grupo placebo além da semana 12. \*p<0,001, 150 mg *versus* placebo; 300 mg *versus* placebo. † p<0,05, 300 mg *versus* etanercepte. DLQI: *Dermatology Life Quality Index*. Adaptado de Strober *et al.* (2017).

Durante a semana 52, a resposta de DLQI 0/1 ocorreu em 456 dos 571 indivíduos (79,9%) no grupo SEC 300 mg e 404 dos 571 indivíduos (70,8%) no grupo SEC 150 mg *versus* 193 dos 325 indivíduos (59,4%) no grupo ETA. O tempo médio de resposta foi 12 semanas tanto para SEC 300 mg quanto para SEC 150 mg e 24 semanas para ETA (P <0,01), como ilustrado na Figura 12.



**Figura 12.** Tempo para obtenção de resposta 0/1 no escore total de DLQI (ie, ausência de impacto da psoríase sobre a qualidade de vida), por grupo de tratamento ativo. Valores P do teste *long-rank* para comparação geral na curva de Kaplan-Meier: <0,0001, 300 mg *versus* etanercepte; 0,0036, 150 mg *versus* etanercepte. DLQI: *Dermatology Life Quality Index*. Adaptado de Strober *et al.* (2017).

As comparações de respostas sustentadas com o placebo foram omitidas devido à rerrandomização do grupo placebo na semana 12. As taxas para a resposta sustentada (definidas como a resposta de DLQI 0/1 na semana 24 e mantida até a semana 52), e a redução de 90% a 100% no escore total de PASI na semana 24, foram maiores para os grupos de secuquinumabe do que para etanercepte; 85,8% (278/324) para secuquinumabe 300 mg, 79,4% (177/223) para secuquinumabe 150 mg e 74,6% (50/67) para etanercepte. Além disso, as taxas de respostas foram maiores para o secuquinumabe 300 mg do que o etanercepte entre os indivíduos que obtiveram

a resposta de DLQI 0/1 na semana 24 e se manteve até a semana 52, além de uma redução de 100% na resposta de pontuação total PASI na semana 24: secuquinumabe 300 mg, 90,2% (174/193); secuquinumabe 150 mg, 81,1% (86/106); e etanercepte 83,3% (20/24).

#### 5.6.10 ERASURE e FIXTURE, 52 semanas (Korman *et al.*, 2016)

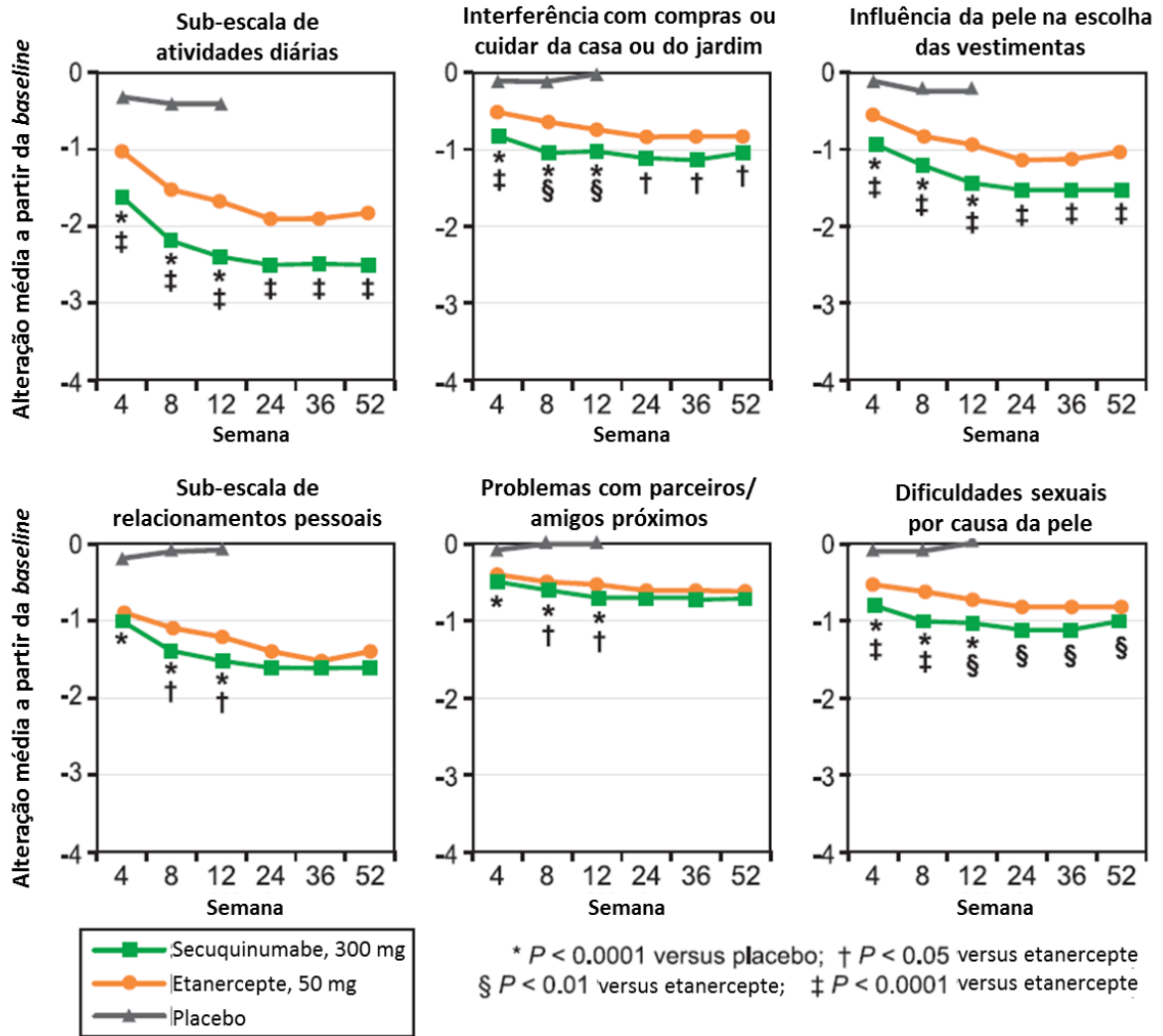
Korman *et al.* (2016) realizaram uma comparação detalhada do impacto de secuquinumabe *versus* etanercepte e *versus* placebo na capacidade dos pacientes com psoríase de possuir vidas normais com relação a atividades diárias (AD; ex. escolher as próprias vestimentas) e relações pessoais (RP; ex. função sexual), no período de 52 semanas. Essa análise partiu dos dados de dois estudos randomizados de fase III: ERASURE e FIXTURE, já resumidos anteriormente (item 5.6.9).

### RESULTADOS

No geral, secuquinumabe 300 mg proporcionou benefícios superiores e alívio eficaz no impacto da psoríase nas AD, incluindo ato de se vestir e RP, *versus* etanercepte e *versus* placebo (Figuras 13 e 14).

Pacientes tratados com secuquinumabe alcançaram respostas superiores na escala de AD *versus* pacientes em placebo ou etanercepte em cada visita até a semana 12 ( $p < 0,0001$ ). A redução média nas AD foi significativamente maior para secuquinumabe do que para etanercepte na semana 52 (-2,5 vs. -1,8,  $p < 0,0001$ ). Tendência similar foi observada para os itens individuais: interferências ao ir às compras ou ao cuidar da casa/jardim (semana 52: -1,0 vs. -0,8,  $p < 0,05$ ) e impacto na influência no ato de se vestir (semana 52: -1,5 vs. 1,0,  $p < 0,0001$ ).

Adicionalmente, pacientes com secuquinumabe alcançaram benefício superior na escala de RP do que pacientes em PLA em cada visita até a semana 12 e aqueles com ETA nas semanas 8 e 12 ( $p < 0,05$ ). A redução média na escala RP foi maior para secuquinumabe comparado com etanercepte na semana 52, porém sem significância estatística. Tendência similar foi observada no item de impacto de relacionamentos com parceiros/amigos/parentes (-0,7 vs. -0,6 na semana 52) e no item de dificuldades sexuais (-1,0 vs. -0,8 na semana 52,  $p < 0,1$ ). Ambos os tratamentos alcançaram benefícios superiores *versus* placebo até a semana 12.

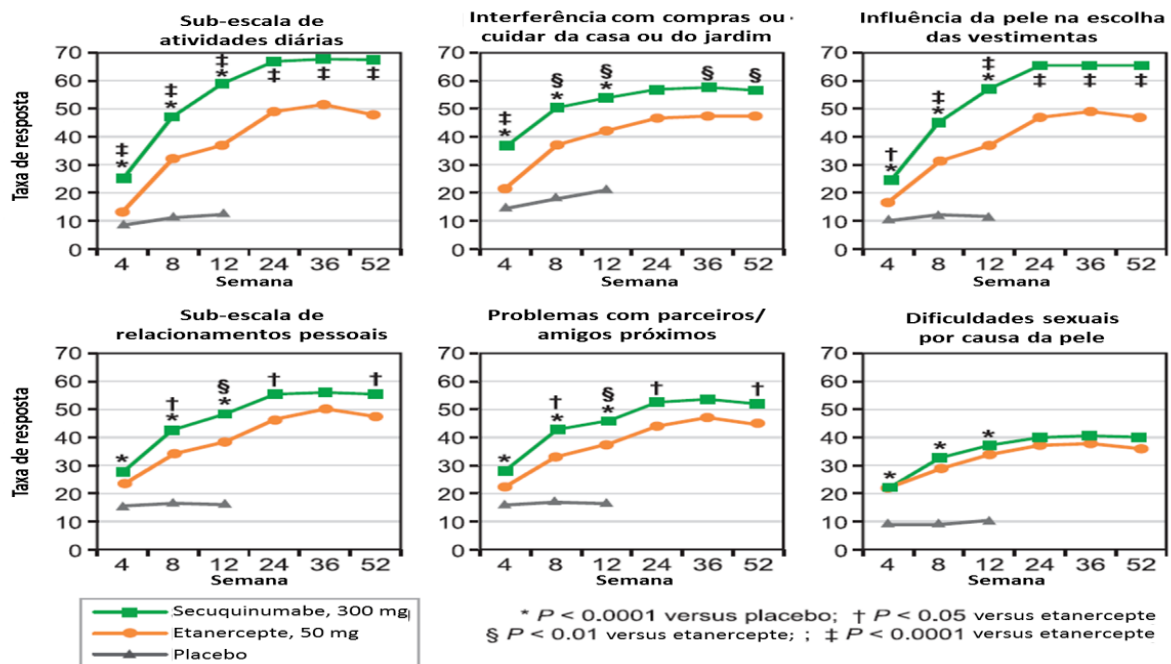


**Figura 13.** Médias de redução das sub-escalas de atividades diárias e relacionamentos pessoais do DLQI. Adaptado de Korman *et al.* (2016).

Para a escala de AD, na semana 12, a resposta para secuquinumabe foi significativamente superior *versus* placebo e *versus* etanercepte (58,9% vs. 12,4% e vs. 37,1%;  $p < 0,0001$ ; respectivamente). De forma semelhante, a resposta de secuquinumabe na semana 52 foi de 68,1% comparada com 48,0% para etanercepte ( $p < 0,0001$ ). Em cada visita, as taxas de resposta nos itens de interferência ao ir às compras, cuidar da casa/jardim e influência no ato de se vestir, foram significativamente superiores para secuquinumabe *versus* placebo e *versus* etanercepte.

Tendências similares foram observadas na melhora da escala de RP (semana 12: resposta de 47,5% vs. 15,5% e vs. 37,6%,  $p < 0,01$ ; respectivamente secuquinumabe, placebo e etanercepte) e

na semana 52 (54,6% vs. 46,8%,  $p < 0,05$ ; secuquinumabe vs. etanercepte) e nos itens individuais em relacionamentos com parceiros/amigos/parentes (semana 12, para secuquinumabe *versus* placebo e *versus* etanercepte, respectivamente: 45,2% vs. 16,3% e 37,2%,  $p < 0,05$ ; na semana 52, para secuquinumabe *versus* etanercepte: 51,7% vs. 44,5%,  $p < 0,05$ ; respectivamente) e dificuldades sexuais (semana 12, secuquinumabe [36,7%] *versus* placebo [9,7%] e *versus* etanercepte [34,0%], com  $p < 0,0001$  apenas contra placebo); semana 52, as respostas foram de 39,8% vs. 35,5%; respectivamente, secuquinumabe e etanercepte.



**Figura 14.** Taxa de respostas das sub-escalas de atividades diárias e relacionamentos pessoais do DLQI. Adaptado de Korman *et al.* (2016).

### 5.6.11 FEATURE, 52 semanas (Gottlieb *et al.*, 2016)

O FEATURE foi um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, multicêntrico, de grupos paralelos, que avaliou a eficácia e segurança de secuquinumabe nos pacientes com psoríase em placas moderada a grave. A publicação de Gottlieb *et al.* (2016) apresentou os resultados de 52 semanas deste estudo, enquanto que os resultados de 12 semanas, foram previamente publicados por Blauvelt *et al.* (2015). Conforme resumidos nos itens 4.6.1; 4.6.2; e 4.6.3, as revisões sistemáticas conduzidas por De Carvalho *et al.* (2017), Gómez-

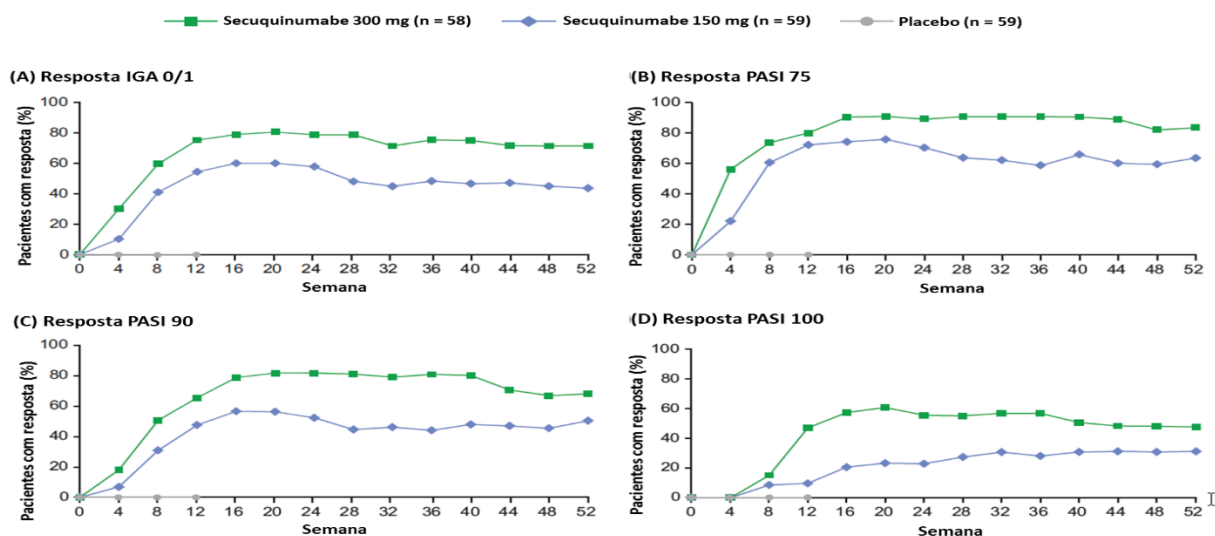
García *et al.* (2017) e Rungapiromnan *et al.* (2017), respectivamente, incluíram os resultados de 12 semanas do estudo FEATURE.

Os resultados de secuquinumabe em 52 semanas apresentados foram: taxa de pacientes com resposta PASI 75/90/100, IGA mod 2011 de 0/1, utilidade da seringa pre-preenchida e segurança.

Foram 177 pacientes incluídos neste estudo e randomizados em 59 para cada grupo de tratamento (secuquinumabe 300 mg, secuquinumabe 150 mg e placebo). Entre todos os grupos de tratamento, muitos pacientes tinham previamente utilizado terapia biológica (39% – 48%) e falhados a terapia biológica (39% a 64%). A maioria dos pacientes randomizados para os grupos com tratamento ativo completou o período de 52 semanas do estudo. Em todo o período do estudo, nove pacientes do grupo secuquinumabe 300 mg e 15 pacientes do grupo de secuquinumabe 150 mg descontinuaram o tratamento.

## RESULTADOS DE EFICÁCIA

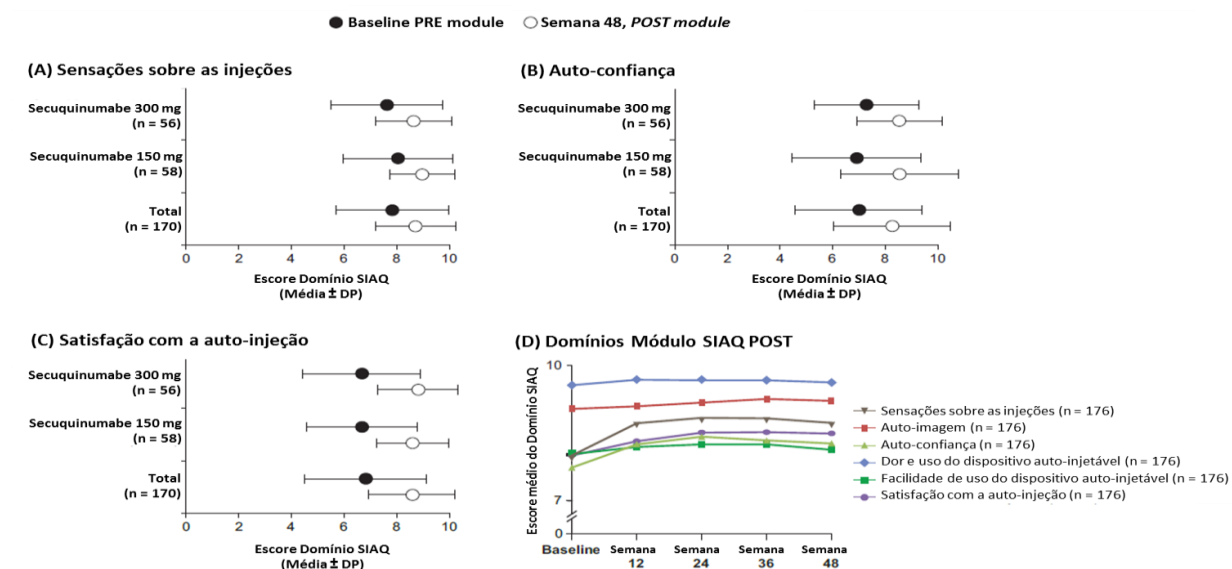
As respostas de eficácia com secuquinumabe foram sustentadas até a semana 52, conforme ilustrado na Figura 15.



**Figura 15.** Eficácia de secuquinumabe ao longo do tempo analisada por *multiple imputation*. Taxas de resposta clínica para (A) IGA mod 2011 0/1, (B) PASI 75, (C) PASI 90 e (D) PASI 100 a partir da *baseline* até a semana 52. O valor *n* representa o número de pacientes avaliáveis. IGA 0/1: *Investigator’s Global Assessment, 2011 modified version*; PASI 75/90/100: 75%/90%/100% de melhora a partir da *baseline* em *Psoriasis Area and Severity Index*. Adaptado de Gottlieb *et al.* (2016).

## RESULTADOS REPORTADOS PELOS PACIENTES

A aceitabilidade reportada pelo paciente da seringa pré-preenchida foi avaliada pelo SIAQ (*self-injection assessment questionnaire*). Os escores dos três domínios (sensações sobre as auto-injeções, auto-confiança e satisfação com as auto-injeções) foram elevadas, desde a *baseline* até a semana 48 (Figura 16). No geral, os resultados indicaram que os pacientes estavam confiantes em realizar as auto-injeções com a seringa pré-preenchida e ficaram satisfeitos com a administração de secuquinumabe pela seringa pré-preenchida.



**Figura 16.** Aceitabilidade do auto-injetor reportada pelo paciente. Experiência geral do paciente com a auto-administração do secuquinumabe através da seringa pré-preenchida foi avaliada na *baseline (PRE module)* e na semana 48 (*POST module*) pelos domínios SIAQ: (a) sensações sobre a auto-injeção, (b) auto-confiança e (c) satisfação com a auto-injeção. A experiência do paciente com a auto-injeção foi também avaliada ao longo do tempo, desde a *baseline* até a semana 48 pela *SIAQ Post Modules* (d). O valor *n* representa o número de pacientes com um escore em ambos, no *baseline PRE module* e na *Semana 48 POST module* para os painéis (a), (b) e (c). Para o painel (d), o valor *n* representa o número total de pacientes avaliáveis na *baseline*. DP: desvio padrão; SIAQ: *self-injection assessment questionnaire*. Adaptado de Gottlieb *et al.* (2016).

## RESULTADOS DE SEGURANÇA

Nenhum dado de segurança novo ou inesperado foi observado até a semana 52 comparado com os achados de segurança até a semana 12, reportados anteriormente (Blauvelt A. *et al.*, 2015). Os resultados foram consistentes com estudos prévios de fase 3. Dois casos de malignidade foram reportados em pacientes recebendo secuquinumabe 300mg: carcinoma de células escamosas, durante o período de manutenção, e carcinoma de células escamosas de linfonodo, que ocorreu durante a fase de manutenção e levou a descontinuação do tratamento; e dois casos em pacientes



de secuquinumabe 150mg: carcinoma adenoescamoso metastático e carcinoma basocelular. Dois eventos MACE (*major adverse cardiovascular events*) foram reportados. Ocorreram duas mortes, um paciente re-randomizado para secuquinumabe 300mg devido ao excesso de consumo alcóolico e outro por parada cardíaca em paciente randomizado para secuquinumabe 300mg; pneumonia, carcinoma adenoescamoso metastático, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, histórico de hipertensão, doença arterial coronária, cardiomiopatia, hipercolesterolemia, hipotireoidismo contribuíram para a causa da morte.

## 5.7 Discussão dos resultados dos estudos incluídos

A revisão sistemática da literatura teve como objetivo buscar evidências científicas que respondessem se o uso de secuquinumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave, quando comparado ao tratamento com placebo e com as opções de biológicos disponíveis atualmente no SUS. Como resultado, quatro revisões sistemáticas com meta-análises e sete estudos clínicos controlados e randomizados (ECR) foram incluídos.

As quatro meta-análises foram selecionadas, de acordo com a data de publicação, abrangência dos desfechos avaliados e dos comparadores incluídos. Dentre os 4 estudos selecionados, o de De Carvalho *et al.* (2017) avaliou apenas a eficácia dos imunobiológicos nos desfechos PASI 75/90/100; o de Gómez-García *et al.* (2017) avaliou eficácia dos agentes biológicos em PASI 75/90, IGA/PGA/sPGA e DLQI, além da segurança dos imunobiológicos (eventos adversos gerais, graves, infecciosos e aqueles que levaram à descontinuação do tratamento); o de Rungapiromnan *et al.* (2017) avaliou sobre segurança dos medicamentos biológicos, especificamente em relação à ocorrência de MACEs (*major adverse cardiovascular events*) e o de Sawyer *et al.* (2019) avaliou a eficácia sustentada (1 ano de tratamento) dos imunobiológicos nos desfechos PASI 75/90/100.

A meta-análise conduzida por De Carvalho *et al.* (2017) avaliou a eficácia de diversos agentes imunobiológicos no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, incluindo apenas ECR's comparados com placebo. Entre os agentes imunobiológicos disponíveis no SUS para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave (adalimumabe, secuquinumabe e

ustequinumabe), secuquinumabe foi o agente biológico que mostrou maiores chances de atingir resposta PASI 75/90/100 (12 semanas) comparado ao placebo (diferença de risco (DR): 0,76; 0,53; 0,28; respectivamente). Os autores deste estudo concluem que os medicamentos biológicos são altamente efetivos no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, e que os agentes anti-IL-17, como o secuquinumabe, apresentaram a mesma eficácia ou até superior aos anti-TNF's (adalimumabe, etanercepte e infliximabe) e aos anti-IL-12/23 (ustequinumabe), de acordo com os resultados de PASI 75/90. Quando considerado o PASI 100, os anti-IL-17 tendem a apresentar melhor performance do que os agentes anti-TNF's e os anti-IL-12/23.

Em relação ao artigo de De Carvalho *et al.* (2017), o estudo de Gómez-García *et al.* (2017) se diferencia em três aspectos: (1) inclusão de estudos *head-to-head*, além dos ECR's placebo-controlados; (2) na metodologia, por incluir comparações diretas e indiretas, através da técnica de meta-análise em rede; (3) avaliação de outros desfechos, além do PASI 75/90, como: IGA/PGA/sPGA; DLQI e ocorrência de eventos adversos.

Neste estudo, o secuquinumabe foi o agente biológico mais efetivo para o desfecho PASI 90 (OR: 96,0; IC95%: 48,8—188,6) *versus* placebo e o mais efetivo em DLQI (OR: 62,1; IC95%: 35,6—108,4) *versus* placebo. O secuquinumabe também demonstrou superioridade na comparação direta com ustequinumabe, nos desfechos PASI 75/90, IGA/PGA/sPGA e DLQI. Na comparação indireta, o secuquinumabe foi 3 vezes mais efetivo que o adalimumabe no desfecho PASI 75 (OR 0,33; IC95% 0,20—0,55) e 4 vezes, em relação ao PASI 90 (OR 0,25; IC95% 0,10—0,65), *versus* o mesmo comparador. Quanto aos resultados de segurança, secuquinumabe não mostrou diferenças estatisticamente significativas, nas comparações *versus* placebo com relação ao risco da ocorrência de pelo menos um EA (OR 1,34; IC95% 1,09—1,66;  $p=0,006$ ); de pelo menos um EA sério (OR 1,16; IC95% 0,52—2,59;  $p=0,72$ ); e no risco da descontinuação devido ao EA (OR 1,01; IC95% 0,37—2,74;  $p=0,98$ ), ao longo de 12 semanas. Por outro lado, a diferença foi estatisticamente significativa no risco da ocorrência de pelo menos um EA infeccioso (OR 2,05; 1,57—2,67;  $p<0,00001$ ) *versus* placebo, semana 12, de intensidade leve a moderada.

A meta-análise de Rungapiromnan *et al.* (2017) teve como objetivo avaliar apenas a segurança dos medicamentos biológicos aprovados no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, mais especificamente o risco dos MACE's. Os autores do estudo concluem que

o uso dos biológicos licenciados em geral não mostraram impacto significativo no risco de MACEs durante o período de avaliação dos ECR's incluídos na meta-análise.

A meta-análise conduzida por Sawyer *et al.* (2019) teve como objetivo avaliar a eficácia sustentada, ou seja a eficácia em um ano de tratamento, das novas terapias para psoríase moderada a grave. Neste estudo, o secuquinumabe foi o medicamento associado as taxas mais altas de resposta PASI 75/90/100 dentre os agentes biológicos disponíveis no SUS. Os autores concluíram que os agentes anti-IL17, como o secuquinumabe, e os agentes bloqueadores do receptor IL-17R, são os agentes mais eficazes dentre todo arsenal disponível para o tratamento da psoríase moderada a grave.

Entre todas as meta-análises descritas acima, quatro ECR's de secuquinumabe foram comuns: ERASURE (Langley *et al.*, 2014); FIXTURE (Langley *et al.*, 2014); FEATURE (Blauvelt *et al.*, 2015) e o JUNCTURE (Paul *et al.*, 2015). A meta-análise conduzida por Rungapiromnan *et al.* (2017) incluiu ainda o estudo SCULPTURE (Mrowietz *et al.*, 2015). E aquelas realizadas por Gómez-García *et al.* (2017) e Sawyer *et al.* (2019) incluíram, além dos quatro ECRs citados, o estudo *head-to-head* de secuquinumabe 300 mg *versus* ustequinumabe 45 mg/90 mg, o CLEAR (Thaçi *et al.*, 2015). Vale ressaltar que todos esses estudos, com exceção do estudo SCULPTURE, foram de curto prazo, com duração de 12 a 16 semanas. Mais recentemente, foram publicados os resultados de 52 semanas dos estudos: CLEAR (Blauvelt *et al.*, 2017b) e FIXTURE (Strober *et al.*, 2017; Korman *et al.*, 2016), os quais, portanto, foram incluídos na revisão sistemática ora apresentada.

Conforme demonstrado no estudo CLEAR (Thaçi *et al.*, 2015), em 16 semanas, 79,0% dos pacientes atingiram PASI 90 com secuquinumabe contra 57,6% dos pacientes tratados com ustequinumabe ( $p < 0,0001$ ). A fase de extensão deste estudo conduzida por Blauvelt *et al.* (2017b) confirmou novamente a superioridade de secuquinumabe *versus* ustequinumabe, em 52 semanas, na proporção de pacientes que atingiram PASI 90 (76,2% vs 60,6%,  $p < 0,0001$ , com valores ausentes manejados por “*multiple imputation*” [MI]). A eficácia mostrada pelos desfechos PASI 75/90/PASI100 e IGA mod 2011 0/1 foi consistentemente superior para secuquinumabe *versus* ustequinumabe, em todos os pontos de tempo avaliados ao longo de um ano, com respostas significativamente superiores já nas primeiras semanas de tratamento (isto é, diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento observadas na 1ª semana para o PASI 75, na 2ª

semana para o PASI 90 e para o IGA mod 2011 0/1, e na 4ª semana para o PASI 100). Resultados superiores com secuquinumabe comparados com ustequinumabe foram observados na semana 52 também na redução da dor (80,1% vs. 58,8% respectivamente), coceira (77,6% vs. 68,3%) e descamação (82,6% vs. 71,8%). Significativamente mais pacientes atingiram DLQI 0/1 (sem impacto na qualidade de vida devido aos problemas na pele) com secuquinumabe do que com ustequinumabe por todos os pontos de tempo do estudo até a última semana (71,6% vs 59,2%,  $p= 0,0008$ , na semana 52). Os perfis de segurança e de tolerabilidade foram comparáveis entre secuquinumabe e ustequinumabe, e não houve relato de dados novos ou inesperados de segurança em relação aos estudos de secuquinumabe publicados anteriormente.

Recentemente, o estudo CLARITY, segundo estudo *head-to-head* comparando secuquinumabe com ustequinumabe no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, teve seus resultados reportados para 16 semanas de seguimento. Diferenciando-se do estudo CLEAR, o estudo CLARITY incluiu uma amostra maior de pacientes ( $N = 1.102$  vs.  $N = 676$ ), uma proporção maior de pacientes norte-americanos (64,2% vs. 12,6%) e uma avaliação dos desfechos primários de eficácia na semana 12. Segundos os resultados deste estudo, o secuquinumabe foi superior ao ustequinumabe em todos os desfechos avaliados (PASI 75/90/100, IGA mod 2011 0/1 e DLQI 0/1) em todos os pontos de tempo avaliados ao longo de 16 semanas (Bagel *et al.*, 2018), corroborando, portanto, a superioridade do tratamento com secuquinumabe já evidenciada anteriormente com o estudo CLEAR (Thaçi *et al.*, 2015; Blauvelt *et al.*, 2017b).

Os resultados de 52 semanas do estudo JUNCTURE também confirmaram a eficácia robusta e sustentada de secuquinumabe no tratamento da psoríase em placas moderada a grave. O estudo mostrou que 81,4/64,1/38,8% e 69,9% dos pacientes atingiram PASI 75/90/100 e IGA mod 2011 0/1, respectivamente, com o secuquinumabe 300mg em 52 semanas (valores ausentes manejados por “*multiple imputation*”). Além disso, a alta aceitabilidade da autoadministração de secuquinumabe pelo paciente e o bom perfil de segurança deste agente biológico foram também observados neste estudo.

Dois artigos publicados apresentaram os resultados de 52 semanas dos estudos pivotais ERASURE e FIXTURE: o primeiro avaliou a qualidade de vida (Strober *et al.*, 2017) e o segundo, o impacto nas atividades diárias e nas relações pessoais (Korman *et al.*, 2016) dos pacientes com

psoríase em placas moderada a grave tratados com secuquimumabe ou placebo ou etanercepte (FIXTURE). O estudo de Strober *et al.* (2017) evidenciou que a proporção de pacientes atingindo a resposta DLQI 0/1 na semana 52 foi significativamente maior no grupo de pacientes tratados com secuquimumabe (79,9%) *versus* etanercepte (59,4%). Korman *et al.* (2016) também evidenciaram que secuquimumabe foi mais efetivo no alívio do impacto da psoríase sobre as atividades diárias e nos relacionamentos pessoais comparado com etanercepte, ao longo de um ano.

A eficácia de secuquimumabe em 16 semanas mostrada no estudo FEATURE (Blauvelt *et al.*, 2015) foi mantida por 52 semanas (Gottlieb *et al.*, 2016). Com secuquimumabe 300 mg, respostas PASI 75/90/100 e IGA mod 2011 0/1 foram atingidas na semana 52 por, respectivamente, 83,5%/68,0%/47,5% e 71,5% dos pacientes analisados por MI. A aceitabilidade da seringa pré-preenchida de secuquimumabe foi alta durante todo o estudo. O perfil de segurança foi favorável até a semana 52.

Por fim, vale ressaltar que a qualidade metodológica de todos os estudos incluídos (revisões sistemáticas e estudos clínicos controlados e randomizados) foi alta, com exceção do estudo JUNCTURE (Paul *et al.*, 2017) que foi aceitável, de acordo com o instrumento *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN, 2015).

## 5.8 Evidências complementares

Os estudos a seguir foram descritos separadamente (Tabela 18), pois se referem a estudos abrangendo análises agrupadas ou análises de subgrupos de estudos clínicos previamente publicados ou, estudos clínicos de secuquimumabe em psoríase de áreas de difícil controle ou, ainda, resultados de  $\geq 2$  anos de estudos clínicos de fase III apresentados apenas em congressos até o momento, que complementam os resultados de segurança de secuquimumabe a longo prazo, ou de eficácia sustentada ( $\geq 2$  anos) ou de eficácia em subgrupos de pacientes.

<b>Estudo de:</b>	<b>O que o estudo acrescenta aos estudos incluídos na revisão sistemática?</b>
Puig <i>et al.</i> , 2018	Análise <i>post-hoc</i> do estudo CLEAR sobre o impacto do tratamento com secuquinumabe, comparado ao ustequinumabe, na dor, prurido e descamação, além do impacto na qualidade de vida em pacientes com psoríase em placas moderada a grave.
Stull <i>et al.</i> , 2018	Análise <i>post-hoc</i> do estudo CLEAR sobre o impacto do tratamento com secuquinumabe, comparado ao ustequinumabe, na qualidade de vida, produtividade no trabalho e atividade devido à psoríase em placas moderada a grave.
Blauvelt <i>et al.</i> , 2017a	Análise <i>post-hoc</i> do estudo CLEAR sobre o impacto do tratamento com secuquinumabe, comparado ao ustequinumabe, nas atividades diárias e relacionamentos pessoais em pacientes com psoríase em placas moderada a grave.
Bissonnette <i>et al.</i> (2018):	O artigo publicado recentemente apresenta <u>resultados de 5 anos</u> do estudo SCULPTURE, estudo clínico de fase III, sobre eficácia sustentada e segurança a longo-prazo de secuquinumabe.
van de Kerkhof <i>et al.</i> (2018):	Apresentação em congresso de <u>análise agrupada de 19 estudos clínicos de fase II e III de secuquinumabe</u> em pacientes com psoríase em placas moderada a grave para investigar a <u>segurança a longo prazo</u> .
Bagel <i>et al.</i> (2017):	O estudo apresentou resultados de secuquinumabe no tratamento da <u>psoríase de couro cabeludo</u> .
Bissonnette <i>et al.</i> (2017):	<u>Resultados de 3 anos</u> do estudo SCULPTURE, que comparou dois esquemas posológicos diferentes de secuquinumabe.
van de Kerkhof <i>et al.</i> (2016):	<u>Análise agrupada de 10 estudos clínicos de fase II e III de secuquinumabe</u> em pacientes com psoríase em placas moderada a grave para investigar a <u>segurança a longo prazo</u> .
Gottlieb <i>et al.</i> (2017):	Estudo GESTURE, que mostrou resultados de secuquinumabe no tratamento da <u>psoríase palmoplantar em pacientes com psoríase em placas</u> .
Reich <i>et al.</i> (2017):	O estudo investigou sobre a <u>imunogenicidade a longo prazo de secuquinumabe</u> a partir da análise agrupada de 6 estudos clínicos fase III.
Blauvelt <i>et al.</i> (2016):	O resumo apresentado em congresso trouxe <u>resultados de eficácia a longo prazo (2 anos)</u> dos estudos ERASURE e FIXTURE, dois estudos clínicos de fase III de secuquinumabe, com foco em variações do escore PASI.
Griffiths <i>et al.</i> (2016):	O resumo apresentado em congresso trouxe <u>resultados de 2 anos</u> dos estudos ERASURE e FIXTURE, dois estudos clínicos de fase III, com foco no <u>perfil de segurança</u> do secuquinumabe.
Reich <i>et al.</i> (2018):	Estudo TRANSFIGURE que mostrou resultados de secuquinumabe em <u>psoríase ungueal em pacientes com psoríase em placas</u> .
Gottlieb <i>et al.</i> (2015):	Avaliou eficácia de secuquinumabe no <u>subgrupo de pacientes com psoríase em placas moderada a grave com artrite psoriásica concomitante</u> , a partir de dois estudos clínicos de fase III: ERASURE e FIXTURE.

**Tabela 18. Descrição das evidências complementares de secuquinumabe**

Estudo/ Tipo	População	Intervenção e comparador	Desfechos	Resumo dos resultados
<p><b>Puig et al. (2018)</b></p> <p><b>Tipo:</b> Análise <i>post-hoc</i> do CLEAR, Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, comparativo, multicêntrico, de grupos paralelos.</p>	<p>Pacientes com psoríase em placas moderada a grave.</p>	<p>Secuquinumabe 300 mg vs. ustequinumabe 45 mg/90 mg.</p>	<p>Dor, prurido e descamamento relacionados a psoríase e DLQI</p>	<p>Nesta análise adicional do estudo CLEAR, utilizando dados reportados pelos pacientes, foram observados os seguintes resultados:</p> <p><b>Dor, prurido e descamamento:</b> Nas semanas 16 e 52, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com secuquinumabe <i>versus</i> ustequinumabe alcançou alívio completo da dor (69,1% vs. 56,7% na semana 16 e 65,6% vs. 55,9% na semana 52 [ambos <math>p &lt; 0,05</math>]), do prurido (49,7% vs. 36,7% na semana 16 e 46,3% vs. 38,4% na semana 52 [ambos <math>p &lt; 0,05</math>]) e do descamamento (61,0% vs. 42,4% na semana 16 e 52,7% vs. 37,4% na semana 52 [ambos <math>p &lt; 0,0001</math>]).</p> <p>O tempo médio para alcançar o alívio completo do descamamento foi 8 semanas mais curto para o secuquinumabe do que para o ustequinumabe (8 semanas vs. 16 semanas [<math>p &lt; 0,0001</math>]) e 4 semanas mais curto para o prurido (12 semanas vs. 16 semanas [<math>p &lt; 0,001</math>]).</p> <p><b>DLQI:</b> Uma proporção maior de pacientes tratados com o secuquinumabe obteve uma mudança significativa, conforme definido pelo limiar da mínima diferença clinicamente importante (MCID) na pontuação total do DLQI (<math>\geq 5</math> pontos), em relação aos pacientes tratados com ustequinumabe; as diferenças foram observadas desde o início da semana 4 (70,8% vs. 58,0% [<math>p &lt; 0,001</math>]) e se mantiveram até a semana 52 (81,0% vs. 72,4% [<math>p &lt; 0,05</math>]).</p> <p><b>Benefício cumulativo:</b> Por meio da análise <math>AUC_{0-52 \text{ semana}}</math> da resposta PASI e dos sintomas relatados pelos pacientes, o benefício clínico cumulativo foi maior com secuquinumabe do que com ustequinumabe nos diferentes níveis de PASI, resultando em razões de benefícios clínicos superiores a 1,0 para secuquinumabe <i>versus</i> para ustequinumabe (PASI 75: 1,16 [IC95% = 1,11-1,22]; PASI 90: 1,32 [IC95% = 1,22-1,43] e PASI 100: 1,40 [IC95% = 1,21-1,62], respectivamente).</p>

Estudo/ Tipo	População	Intervenção e comparador	Desfechos	Resumo dos resultados
<b>Stull et al. (2018)</b>  <b>Tipo:</b> Análise <i>post-hoc</i> do CLEAR, Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, comparativo, multicêntrico, de grupos paralelos.	Pacientes com psoríase em placas moderada a grave.	Secuquinumabe 300 mg vs. ustequinumabe 45 mg/90 mg.	DLQI e WPAI-PSO (PASI gravidade e sintomas como mediadores)	<p>Nesta análise adicional do estudo CLEAR, utilizando modelos de equações estruturais para examinar os efeitos de secuquinumabe vs. ustequinumabe sobre o DLQI o WPAI, foram observados os seguintes resultados:</p> <p><b>DLQI:</b> Em comparação com aqueles tratados com ustequinumabe, os pacientes tratados com secuquinumabe foram significativamente mais propensos a alcançar uma resposta PASI 50, 75, 90, 100 (<math>\beta = -0,08; -0,14; -0,22; -0,17</math>; respectivamente). Alcançar o PASI 75 ou 90 melhorou significativamente a subescala Total do DLQI (revisada) (ou seja, o total combinado das outras cinco subescalas do DLQI). Da mesma forma, melhorias na dor, prurido e descamação também melhoraram significativamente a subescala DLQI Total (revisada) (<math>\beta = -0,50</math>; <math>p &lt; 0,05</math>) em favor do secuquinumabe vs. ustequinumabe. Resultados semelhantes foram observados com os modelos DLQI na semana 52.</p> <p><b>WPAI-PSO:</b> No modelo WPAI para 16 semanas, o tratamento da psoríase (<math>\beta = -0,215</math>) e descamação (<math>\beta = -0,257</math>) melhorou diretamente a resposta PASI 90, e os pacientes tratados com secuquinumabe foram mais propensos a alcançar uma resposta PASI 90 do que aqueles tratados com ustequinumabe. Comparado com ustequinumabe, o tratamento com secuquinumabe melhorou indiretamente e significativamente a dor e prurido nos pacientes (<math>r \approx 0,07</math> e <math>0,09</math>, respectivamente), por meio da melhoria com o descamamento.</p> <p>No modelo WPAI para 52 semanas, a melhora na descamação e a obtenção de uma resposta PASI 90 resultaram diretamente no menor comprometimento da atividade WPAI para o secuquinumabe, quando comparado ao grupo do ustequinumabe (<math>\beta = -0,115</math> e <math>-0,223</math>, respectivamente), e menor presenteísmo (<math>\beta = -0,126</math> e <math>-0,236</math>, respectivamente). A melhora na descamação e a obtenção de uma resposta PASI 90 resultaram indiretamente em menos absenteísmo na semana 52, porque o absenteísmo esteve correlacionado com o comprometimento da atividade WPAI (<math>r = 0,264</math>) e com o presenteísmo (<math>r = 0,305</math>), neste modelo.</p>



Estudo/ Tipo	População	Intervenção e comparador	Desfechos	Resumo dos resultados
<b>Blauvelt et al. (2017a)</b>  <b>Tipo:</b> Análise <i>post-hoc</i> do CLEAR, Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, comparativo, multicêntrico, de grupos paralelos.	Pacientes com psoríase em placas moderada a grave.	Secuquinumabe 300 mg vs. ustequinumabe 45 mg/90 mg.	DLQI - Impacto nas atividades diárias e relações pessoais	<p>Nesta análise adicional do estudo CLEAR, foram observados os seguintes resultados:</p> <p><b>Atividades diárias:</b> A redução média nas atividades diárias foi significativamente maior para o secuquinumabe do que para o ustequinumabe na semana 16 (-2,63 vs. -2,43, <math>p &lt; 0,001</math>) e foi mantida até a semana 52 (-2,60 vs. -2,33, <math>P &lt; 0,001</math>).</p> <p>As taxas de resposta (% de pacientes que não relataram nenhum impacto) também foram significativamente maiores para o secuquinumabe do que para o ustequinumabe para as atividades diárias na semana 16 e foram sustentadas ao longo de 52 semanas (Semana 16: 83,6% vs. 73,1%, <math>p &lt; 0,01</math>; Semana 52: 82,9% vs. 73,5%, <math>p &lt; 0,01</math>). No nível dos itens, as taxas de resposta foram significativamente maiores para o secuquinumabe do que para o ustequinumabe para o item interferência com ir às compras ou cuidar de casa/jardim (Semana 16: 88,5% vs. 79,6%, <math>p &lt; 0,05</math>; Semana 52: 88,5% vs. 78,2%; <math>p &lt; 0,01</math>) e influência nas roupas usadas (Semana 16: 86,7% vs. 77,9%, <math>p &lt; 0,01</math>; Semana 52: 85,6% vs. 74,4%, <math>p &lt; 0,01</math>).</p> <p><b>Relações pessoais:</b> Pacientes em uso de secuquinumabe obtiveram uma melhora média significativamente maior nas relações pessoais, comparado a pacientes em uso de ustequinumabe, na semana 16 (Semana 16: -1,67 vs. -1,49; <math>p &lt; 0,01</math>) e mantidas até a semana 52 (Semana 52: -1,65 vs. -1,42, <math>p &lt; 0,01</math>).</p> <p>As taxas de resposta também foram mais altas para secuquinumabe do que para o ustequinumabe para relações pessoais (Semana 16: 86,5% vs. 75,4%, <math>p &lt; 0,01</math>; Semana 52: 86,1% vs. 73,7%, <math>p &lt; 0,01</math>) e seus itens individuais: relacionamentos com parceiros/amigos próximos/parentes (Semana 16: 87,6% vs. 75,2, <math>p &lt; 0,01</math>; Semana 52: 86,6% vs. 74,8%, <math>P &lt; 0,01</math>) e dificuldades sexuais (Semana 16: 87,3% vs. 80,8%, ns; Semana 52: 88,5% vs. 74,3%, <math>P &lt; 0,01</math>).</p>

Estudo/ Tipo	População	Intervenção e comparador	Desfechos	Resumo dos resultados
<p><b>Bissonnette et al. (2018)</b></p> <p><b>Tipo:</b> extensão do SCULPTURE, um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de grupos paralelos.</p>	<p>Pacientes com psoríase em placas moderada a grave.</p>	<p>Este estudo comparou dois regimes de tratamento com secuquinumabe: - RAN (<i>retreatment-as-needed</i>) com SEC 300 mg e 150 mg; - FI (fixed interval) com SEC 300 mg e 150 mg;</p>	<p>% respondedores PASI 75/90/100; Valores absolutos de PASI 75/90/100 DLQI 0/1 Segurança</p> <p>Após 5 anos de tratamento com secuquinumabe.</p>	<p>No primeiro ano, 168 pacientes entraram na fase de extensão do estudo e ao final de 5 anos, 126 pacientes completaram o tratamento (SEC 300 mg a cada 4 semanas).</p> <p><b>% pacientes que atingiram PASI 75, 90 e 100</b> foram mantidos desde o ano 1 (88,9%, 68,5% e 43,8% respectivamente) até o ano 5 (88,5%, 66,4% e 41%). Esses índices de respostas PASI foram consistentes entre as diferentes análises realizadas: as taxas de resposta PASI 75, 90 e 100 foram mantidas até o 5º ano (80,1%, 58,6% e 35,6%) de acordo com a análise MI (<i>multiple imputation</i>) e (79,2%, 59,5% e 37,5%) na análise LOCF (<i>last observation carried forward</i>).</p> <p><b>Respostas PASI (valores absolutos):</b> a variação percentual média do PASI ao longo de 5 anos foi de 90%; a melhora média do valor absoluto médio de PASI a partir do <i>baseline</i> ao ano 1 foi de 91,1% e a partir do <i>baseline</i> ao 5º ano foi de 90,1%.</p> <p><b>Respostas PASI ≤5/≤3/≤2/≤1:</b> foram sustentadas a partir do 1º ano (87,7%, 74,1%, 67,9% e 58,6%, respectivamente) até o ano 5 (84,4%, 75,4%, 66,4% e 53,3%). Similarmente, PASI ≤5/≤3/≤2/≤1 foram sustentadas até o 5º ano em ambas análises: MI (76,4%, 66,9%, 58,4% e 47%) e LOCF (76,2%, 69%, 60,1% e 48,2%).</p> <p><b>DLQI 0/1</b> (representando ausência de impacto na vida dos pacientes devido aos problemas de pele) foi mantida em 5 anos (72,7% no 1º ano e 65,5% no 5º ano).</p> <p><b>Segurança:</b> o perfil de segurança do secuquinumabe manteve-se favorável ano-a-ano até o 5º ano. Os eventos adversos mais comuns foram nasofaringite, dor nas costas e dor de cabeça, consistentes com os resultados deste estudo reportados anteriormente (Mrowietz <i>et al.</i>, 2015) e com os estudos pivotais fase III. Houve relato de um óbito no ano 5 devido a MACE (major adverse cardiovascular events) em um paciente que apresentava ≥2 fatores de risco MACE pré-existent, e não foi relacionado ao medicamento, segundo os investigadores. Houve 9 relatos de infecções por cândida durante 5 anos de tratamento (7 vulvovaginais e 2 orais), em 5 pacientes. Todas as ocorrências de candidíase foram de leve a moderada e que não levaram à descontinuação do tratamento. Três casos de colite ulcerativa foram reportados em 5 anos; uma delas foi exacerbação de colite ulcerativa já existente. As seguintes malignidades e tumores inespecíficos foram reportados: 2 casos no ano 2 (1 caso de colangiocarcinoma, 1 caso de carcinoma de mama ductal invasivo), nenhum nos anos 3 ou 4, e 1 caso no ano 5 de câncer de mama. Não houve relatos de infecções por tuberculose ou oportunistas (novo ou reativação da tuberculose latente) em 5 anos de tratamento.</p>

Estudo/ Tipo	População	Intervenção e comparador	Desfechos	Resumo dos resultados																																																																															
<p><b>van de Kerkhof <i>et al.</i> (2018)</b></p> <p><b>Tipo:</b> análise agrupada a partir de 19 estudos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados, multicêntricos de fase II/III: ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE, SCULPTURE, STATURE, A2211, A2211E1, A2220, A2212, A1302, A2102, A2103, A2204, A2223, A2225.</p> <p>(apresentação em congresso)</p>	Pacientes com psoríase em placas moderada a grave.	Secuquinumabe 300 mg; Etanercepte; Ustequinumabe e placebo.	O objetivo do estudo foi revisar dados de segurança de 19 estudos clínicos de fase 2 e 3 de secuquinumabe.	<p>A análise incluiu 4.674 pacientes recebendo SEC, equivalente a exposição de 10.061 pacientes-anos; 3.423 pacientes expostos a SEC por mais de 1 ano; 1.972 (&gt;2 anos); 1.522 (&gt;3 anos); 909 (&gt;4 anos):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="5">Year 1</th> <th colspan="2">Year 2</th> <th colspan="2">Year 3</th> <th colspan="2">Year 4</th> <th colspan="2">Year 5</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Secuquinumab</th> <th rowspan="2">ETN 50 mg (n=323)</th> <th rowspan="2">UST 45/90 mg (n=336)</th> <th rowspan="2">PBO (n=1090)</th> <th colspan="2">Secuquinumab</th> <th colspan="2">Secuquinumab</th> <th colspan="2">Secuquinumab</th> <th colspan="2">Secuquinumab</th> </tr> <tr> <th>Any dose (n=4674)</th> <th>300 mg (n=1773)</th> <th>Any dose (n=3423)</th> <th>300 mg (n=1188)</th> <th>Any dose (n=1972)</th> <th>300 mg (n=572)</th> <th>Any dose (n=1522)</th> <th>300 mg (n=397)</th> <th>Any dose (n=909)</th> <th>300 mg (n=263)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Duration of exposure (patient-years)</td> <td>4093.5</td> <td>1467.4</td> <td>296.9</td> <td>318.1</td> <td>301.2</td> <td>2631.3</td> <td>859.6</td> <td>1659.6</td> <td>423.0</td> <td>1392.2</td> <td>377.5</td> <td>291.6</td> <td>90.0</td> </tr> <tr> <td>Total AEs</td> <td>254.1</td> <td>275.6</td> <td>245.7</td> <td>252.2</td> <td>355.8</td> <td>169.9</td> <td>168.1</td> <td>159.8</td> <td>160.2</td> <td>104.1</td> <td>111.9</td> <td>12.0</td> <td>13.9</td> </tr> <tr> <td>Non-fatal serious AEs</td> <td>8.6</td> <td>8.9</td> <td>6.9</td> <td>8.2</td> <td>9.1</td> <td>7.6</td> <td>7.3</td> <td>7.4</td> <td>8.8</td> <td>5.8</td> <td>6.8</td> <td>0.7</td> <td>1.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>AE, adverse event; ETN, etanercept; PBO, placebo; UST, ustekinumab</p> <p>Os eventos adversos mais frequentes foram: nasofaringite, dor de cabeça e infecção do trato respiratório superior. Os dados agrupados de segurança do secuquinumabe permanecem favoráveis ao longo de 5 anos de tratamento sem aumento dos eventos durante este período. O secuquinumabe demonstrou um perfil de segurança comparável ao do placebo, etanercepte e ustequinumabe ao longo de um ano. Não houve reativação da tuberculose latente em nenhum dos estudos incluídos nesta análise. Esta análise agrupada abrangente de 19 estudos fase 2/3 suporta o perfil de segurança a longo prazo favorável de secuquinumabe em pacientes com psoríase. Nenhum novo dado de segurança foi identificado em até 5 anos de tratamento com secuquinumabe e não houve aumentos nas taxas anuais de eventos adversos desde do primeiro ano de tratamento. O perfil de segurança do secuquinumabe foi consistente com aquele estabelecido nos estudos fase 2/3 anteriores.</p>		Year 1					Year 2		Year 3		Year 4		Year 5		Secuquinumab		ETN 50 mg (n=323)	UST 45/90 mg (n=336)	PBO (n=1090)	Secuquinumab		Secuquinumab		Secuquinumab		Secuquinumab		Any dose (n=4674)	300 mg (n=1773)	Any dose (n=3423)	300 mg (n=1188)	Any dose (n=1972)	300 mg (n=572)	Any dose (n=1522)	300 mg (n=397)	Any dose (n=909)	300 mg (n=263)	Duration of exposure (patient-years)	4093.5	1467.4	296.9	318.1	301.2	2631.3	859.6	1659.6	423.0	1392.2	377.5	291.6	90.0	Total AEs	254.1	275.6	245.7	252.2	355.8	169.9	168.1	159.8	160.2	104.1	111.9	12.0	13.9	Non-fatal serious AEs	8.6	8.9	6.9	8.2	9.1	7.6	7.3	7.4	8.8	5.8	6.8	0.7	1.1
	Year 1					Year 2		Year 3		Year 4		Year 5																																																																							
	Secuquinumab		ETN 50 mg (n=323)	UST 45/90 mg (n=336)		PBO (n=1090)	Secuquinumab		Secuquinumab		Secuquinumab		Secuquinumab																																																																						
	Any dose (n=4674)	300 mg (n=1773)			Any dose (n=3423)		300 mg (n=1188)	Any dose (n=1972)	300 mg (n=572)	Any dose (n=1522)	300 mg (n=397)	Any dose (n=909)	300 mg (n=263)																																																																						
Duration of exposure (patient-years)	4093.5	1467.4	296.9	318.1	301.2	2631.3	859.6	1659.6	423.0	1392.2	377.5	291.6	90.0																																																																						
Total AEs	254.1	275.6	245.7	252.2	355.8	169.9	168.1	159.8	160.2	104.1	111.9	12.0	13.9																																																																						
Non-fatal serious AEs	8.6	8.9	6.9	8.2	9.1	7.6	7.3	7.4	8.8	5.8	6.8	0.7	1.1																																																																						

Estudo/ Tipo	População	Intervenção e comparador	Desfechos	Resumo dos resultados
<b>Bagel et al. (2017)</b>  <b>Tipo:</b> estudo randomizado, duplo-cegos, placebo-controlados, multicêntrico de fase 3b, com duração de 24 semanas.	Pacientes $\geq 18$ anos com psoríase de couro cabeludo moderada a grave, com ou sem psoríase em placas concomitante (em qualquer parte do corpo), com duração de $\geq 6$ meses de controle inadequado da doença, apesar do uso de tratamento tópico, fototerapia ou terapia sistêmica.	Secuquinumabe 300 mg e Placebo.	PSSI 90: 90% de melhora a partir do basal no escore de "psoriasis scalp severity index".  IGA mod 2011 0/1.  PSSI 100.  Segurança e tolerabilidade.	102 pacientes randomizados (1:1): 51 para secuquinumabe (SEC) e 51 para placebo (PLA).  <b>Resumo dos resultados:</b> - <b>PSSI 90, semana 12:</b> resposta atingida por 52,9% dos pacientes do grupo SEC vs. 2,0% do grupo PLA (diferença entre as taxas: 0,51; 95%IC 0,37-0,65; $p < 0,001$ ). - <b>IGA mod 2011 0/1, semana 12:</b> resposta atingida por 56,9% dos pacientes do grupo SEC vs. 5,9% do grupo PLA (diferença: 0,51; 95%IC 0,36-0,66; $p < 0,001$ ). - <b>PSSI 100, semana 12:</b> resposta atingida por 35,3% dos pacientes do grupo SEC vs 0% do grupo PLA (diferença: 0,35; 95%IC 0,15-0,53; $p < 0,001$ ). - <b>Diferenças estatisticamente significativas de PSSI 90 foram observadas na 3ª semana de tratamento:</b> 11,8% (SEC) vs. 0% (PLA), com diferença de 0,12; 95%IC 0,09-0,31; $p = 0,027$ . - <b>IGA mod 2011 0/1, semana 3:</b> 25,5% (SEC) vs. 5,9% (PLA), com diferença de 0,20; 95%IC 0,06-0,33; $p = 0,005$ ). - <b>PSSI 90, semana 24:</b> 58,8% dos pacientes tratados com SEC atingiram este desfecho. - <b>IGA mod 2011 0/1, semana 24:</b> 62,7% dos pacientes tratados com SEC atingiram o desfecho. - <b>PSSI 100, semana 24:</b> 47,1% dos pacientes tratados com SEC atingiram este desfecho. - <b>Segurança:</b> nenhum evento novo/inesperado de segurança foi observado com secuquinumabe neste estudo, sendo demonstrado boa tolerabilidade do fármaco em 24 semanas. Não houve óbitos durante o estudo. Somente um evento adverso (EA) sério (um caso de celulite no grupo PLA) ocorreu durante o período do estudo. Dois pacientes do grupo SEC descontinuaram o estudo devido a EA (dor abdominal superior moderada e psoríase leve).

Estudo/ Tipo	População	Intervenção e comparador	Desfechos	Resumo dos resultados
<p><b>Bissonnette et al. (2017)</b></p> <p><b>Tipo:</b> extensão dos estudos SCULPTURE e STATURE, estudos de fase III, randomizados, duplo-cegos, multicêntricos, de grupos paralelos.</p>	<p>Pacientes com psoríase em placas moderada a grave.</p>	<p>Os estudos compararam dois regimes de tratamento com secuquinumabe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RAN (<i>retreatment-as-needed</i>) com SEC 300 mg e 150 mg;</li> <li>- FI (fixed interval) com SEC 300 mg e 150 mg;</li> </ul> <p><b>Obs:</b> o regime FI equivale ao regime posológico atualmente aprovado em bula, ou seja, 5 doses semanais, seguidas de uma dose a cada 4 semanas.</p>	<p>PASI 75/90/100 DLQI EQ-5D-3L</p>	<p>168 em SEC 300 mg (regime FI) e 172 em SEC 300 mg (RAN) entraram na fase de extensão do estudo.</p> <p>Secuquinumabe 300 mg (FI) demonstrou eficácia sustentada durante 3 anos no tratamento da psoríase em placas moderada a grave.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>PASI 100:</b> 43,8% dos pacientes do grupo SEC 300 mg FI atingiram PASI 100 na semana 52, e esta resposta foi mantida por 42,6% dos pacientes no ano 3.</li> <li>- <b>PASI 90:</b> 68,5% dos pacientes do grupo SEC 300 mg FI atingiram PASI 90 na semana 52, e 63,8% mantiveram este resultado por até 3 anos.</li> <li>- <b>DLQI:</b> durante o 2° e o 3° ano de tratamento, aproximadamente 2/3 dos pacientes do grupo SEC 300 mg FI reportaram DLQI 0/1: 72,7% (semana 52); 64,7% (semana 104); 68,3% (semana 140), indicando nenhum impacto da doença na vida dos pacientes. Para os pacientes que não mantiveram DLQI 0/1 entre os anos 1 e 3, a maioria (69%) migrou para um escore de DLQI 2-5 no ano 3, indicando um pequeno impacto da doença sobre a vida dos pacientes.</li> <li>- <b>EQ-5D-3L:</b> o escore médio do grupo SEC 300 mg FI foi de 83,8 na semana 52, 83,5 na semana 104 e 83,1 na semana 140, correspondendo a respostas consistentemente superiores às do grupo RAN.</li> <li>- <b>Segurança:</b> o perfil de segurança do secuquinumabe manteve-se favorável ano-a-ano até o 3° ano, sem acumulação ou identificação de problemas inesperados quanto a segurança do medicamento. Os eventos adversos mais comuns foram nasofaringite e infecção do trato respiratório superior, semelhante aos resultados de 1 ano de estudos clínicos pivotais publicados anteriormente.</li> </ul>

Estudo/ Tipo	População	Intervenção e comparador	Desfechos	Resumo dos resultados
<p><b>Gottlieb et al. (2017)</b></p> <p><b>Tipo:</b> estudo randomizado, duplo-cegos, placebo-controlados, multicêntrico de fase 3b, com duração de 16 semanas.</p> <p>Estudo GESTURE</p>	<p>Pacientes ≥18 anos com psoríase palmo-plantar moderada a grave, e com pelo menos uma placa em outra região do corpo, além das palmas e das plantas dos pés. Também apresentavam controle inadequado da doença, apesar do uso de tratamento tópico, fototerapia ou terapia sistêmica. Pacientes com outras formas de psoríase foram excluídos.</p>	<p>Secuquinumabe 150 mg ou 300 mg e Placebo.</p>	<p>ppIGA: palmoplantar <i>Investigator's Global Assessment</i> 0 (sem lesões ou pele limpa) ou 1 (quase sem lesões ou quase limpa).</p> <p>ppPASI: <i>palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index</i>.</p> <p>DLQI.</p> <p>ppQLI: <i>palmoplantar Quality of Life Instrument</i>.</p> <p>SGA: <i>Subject Global Assessment</i>.</p> <p>Segurança/ tolerabilidade.</p>	<p>205 pacientes randomizados para secuquinumabe (SEC) 150 mg; 300 mg e para placebo (PLA), sendo que 92% dos pacientes completaram o período de 16 semanas do estudo.</p> <p><b>Resumo dos resultados:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>ppIGA 0/1, semana 16:</b> resposta atingida por 33,3% dos pacientes no grupo SEC 300 mg vs. 1,5% do grupo PLA (p&lt;0,0001).</li> <li>- <b>ppPASI, semana 16:</b> a redução a partir do <i>baseline</i> foi significativa no grupo SEC 300 mg (-54,5%) vs. PLA (-4,0%), com p&lt;0,0001.</li> <li>- <b>DLQI 0/1, semana 16:</b> taxa de resposta deste desfecho foi significativamente superior no grupo SEC 300 mg (26,6%) vs. PLA (1,5%), com p&lt;0,0001</li> <li>- <b>ppQLI, semana 16:</b> o percentual de pacientes que não apresentaram dificuldades causadas pelas lesões nas palmas e nas solas dos pés aumentou de 0% no <i>baseline</i> para 12,5% na semana 16, no grupo SEC 300 mg, enquanto que para o grupo PLA, não houve alteração neste escore. Considerando apenas a psoríase nas palmas, 50%-60% de pacientes, no <i>baseline</i>, reportaram dor moderada a extrema nas mãos, limitações no trabalho, limitações sociais, constrangimento e com pouca autoconfiança. Com relação a psoríase das plantas, no <i>baseline</i>, quase 50% dos pacientes reportaram dores de intensidade moderada a extrema, impossibilidade de andar e trabalhar. Na semana 16, esses percentuais foram reduzidos pela metade com SEC 300 mg.</li> <li>- <b>SGA, semana 16:</b> 55,4% vs 14,0% dos pacientes reportaram resposta mediana nos grupos SEC 300 mg e PLA, respectivamente.</li> <li>- <b>Segurança:</b> a proporção de pacientes que apresentou pelo menos um evento adverso (EA) foi levemente superior nos grupos SEC 300 mg (58,0%) e SEC 150 mg (64,7%) vs. PLA (50,0%). Os EAs mais comuns entre todos os grupos foram: dor de cabeça, nasofaringite e infecção do trato respiratório superior. A incidência de EA sérios foi levemente superior com SEC 150 mg (5,9%) vs. SEC 300 mg (2,9%) e PLA (2,9%). Nenhum EA sério foi fatal e todos foram únicos.</li> </ul>

Estudo/ Tipo	População	Intervenção e comparador	Desfechos	Resumo dos resultados
<p><b>Reich et al. (2017)</b></p> <p><b>Tipo:</b> análise a partir de seis estudos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados, multicêntricos de fase III (ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE, SCULPTURE, STATURE)</p>	<p>Pacientes com psoríase em placas moderada a grave.</p>	<p>- FIXTURE: SEC 150 mg e 300 mg; ETA 50 mg e PLA.</p> <p>- ERASURE/ FEATURE/ JUNCTURE: SEC 150 mg; SEC 300 mg e PLA.</p> <p>- SCULPTURE: RAN com SEC 300 mg e 150 mg e FI (fixed interval) com SEC 300 mg e 150 mg;</p> <p>- STATURE: grupo IV-SC: utilizou SEC 10 mg/kg IV no <i>baseline</i>, semanas 2 e 4 e SEC 300 mg SC entre a semana 8 e 36; grupo SC: utilizou SEC 300 mg SC a cada 4 semanas, durante todo o estudo.</p> <p>Legenda: SEC: secuquinumabe; ETA: etanercepte; PLA: placebo.</p>	<p>O objetivo do estudo foi analisar a imunogenicidade de secuquinumabe entre seis estudos clínicos randomizados de fase III nos quais pacientes de psoríase em placa foram tratados com secuquinumabe até a semana 52 e adicionalmente foram acompanhados até a semana 60.</p> <p>A imunogenicidade foi avaliada no <i>baseline</i> e nas semanas 12, 24, 52 e 60. Anticorpo antimedicação (ADA) emergente no tratamento (TE) foram definidos como sinal positivo de ADA detectados pós tratamento a partir de pacientes com um sinal negativo no <i>baseline</i>.</p>	<p>Amostras sanguíneas de 2842 pacientes que receberam qualquer dose de secuquinumabe em estudos de fase III foram avaliados quanto à presença de TE-ADAs (anticorpos antimedicação emergentes no tratamento), dos quais, 11 (0,4%) desenvolveram TE-ADAs. Em 10 destes pacientes foi detectada a presença de TE-ADAs durante o período de tratamento de 52 semanas. Um paciente apresentou resultado positivo para TE-ADAs na semana 60 de acompanhamento, oito semanas após ao fim do período de manutenção.</p> <p>Dos onze pacientes que desenvolveram TE-ADAs, sete receberam SEC 150 mg e quatro receberam SEC 300 mg. Portanto, não houve evidência entre uma maior dosagem de secuquinumabe e a ocorrência de TE-ADAs. Dentre estes onze pacientes, poucos foram detectados na semana 52 e 60 em relação às semanas 12 ou 24. Além disso, ocorrências de TE-ADAs foram transientes: dos 10 pacientes que obtiveram testes positivos durante o período de tratamento de 52 semanas, 9 obtiveram resultado positivo nas semanas 12 ou 24 e apenas um obteve resultado positivo na semana 52. Apenas 1 dos 9 pacientes que obtiveram teste positivo na semana 24, também apresentou teste positivo na semana 52.</p> <p>Dentre os estudos de fase III, o desenvolvimento de TE-ADAs em 9 de 11 pacientes não foram associados com perda de resposta de secuquinumabe. Nenhuma reação de hipersensibilidade ou reação no local de injeção foram reportados para pacientes com TE-ADAs até a semana 52. Para o único paciente com TE-ADAs detectado na semana 60, com prurido desenvolvido no 22º dia, e urticária e dermatite reportadas no 217º dia. O tempo destes eventos sugerem que eles não foram associados com a detecção de TE-ADAs na semana 60.</p> <p>Os dados demonstraram, primeiramente, que independente da dosagem, o desenvolvimento de TE-ADAs ou a neutralização de anticorpos em pacientes com psoríase em placas moderada a grave tratados com secuquinumabe foi rara, e em segundo, quando anticorpos foram desenvolvidos, eles foram transientes e os pacientes não tiveram nenhum efeito negativo na eficácia como também não apresentaram impacto detectável na segurança do tratamento.</p>

Estudo/ Tipo	População	Intervenção e comparador	Desfechos	Resumo dos resultados
<p><b>Blauvelt et al. (2016)</b></p> <p><b>Tipo:</b> extensão do ERASURE e FIXTURE, dois estudos de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de grupos paralelos.</p> <p>(apresentação em congresso)</p>	<p>Pacientes com psoríase em placas moderada a grave.</p>	<p>- FIXTURE: SEC 150 mg e 300 mg; ETA 50 mg e PLA.</p> <p>- ERASURE: SEC 150 mg; SEC 300 mg e PLA.</p>	<p>Alterações absolutas do escore PASI na semana 104 naqueles pacientes que haviam atingido uma resposta PASI 75 na semana 52 nos respectivos estudos pivotais.</p>	<p>Pacientes tratados com secuquinumabe dos 2 estudos pivotais que haviam atingido resposta PASI 75 foram randomizados 2:1 para continuar com as mesmas doses de secuquinumabe (300 mg ou 150 mg) ou para receber placebo (aqueles que migraram de SEC 300 mg ou de SEC 150 mg passaram a receber placebo a cada 4 semanas até a semana 104 ou até a recidiva, definida como uma redução &gt;50% da máxima melhora do PASI a partir do baseline).</p> <p>A maioria dos pacientes que continuaram os respectivos tratamentos com 300 mg (87,1%) e 150 mg (72,8%) alcançaram a semana 104 sem recidiva <i>versus</i> 16,0% e 12,7% dos pacientes do grupo que removeu o tratamento com SEC 300 mg e SEC 150 mg, respectivamente.</p> <p>No grupo de pacientes que continuou o tratamento com SEC, a média (mediana, intervalo) do PASI foi reduzida de 22,1 (19,8; 11,2-72,0), valor basal dos estudos pivotais, para 1,6 (0,6; 0,0-23,4) ao longo de 104 semanas com SEC 300 mg (n = 335 na semana 104), e de 22,4 (19,2; 12,0-72,0) para 2,6 com SEC 150 mg (n = 239 na semana 104). As médias de reduções no PASI na semana 52 de 22,1 a 1,0 (n = 363) e de 22,9 a 1,8 (n = 297) com SEC 300 mg e SEC 150 mg, respectivamente, foram sustentadas até a semana 104.</p> <p>No grupo de pacientes que descontinuou o tratamento com SEC 300 mg (n = 136), em 27 indivíduos que apresentaram recidiva, o PASI médio foi reduzido de 13,0 uma semana após a recidiva para 1,7 doze semanas após a recidiva (a partir da semana 4 após a recidiva).</p> <p>No grupo de pacientes que descontinuou o tratamento com SEC 150 mg (n = 123), o PASI médio foi reduzido de 13,1 após a recidiva para 2,9 doze semanas após recidiva e retratamento (n = 50).</p> <p>Nenhum achado de segurança novo ou inesperado foi identificado. A imunogenicidade foi baixa e consistente com os estudos pivotais.</p> <p>Conclusão: O grupo de tratamento contínuo com SEC 300 mg ou SEC 150 mg obtiveram reduções robustas e sustentadas do PASI ao longo de 2 anos, sem eventos de segurança novos ou inesperados. Pacientes que recaíram após a retirada do tratamento na semana 52 recuperaram a resposta após o retratamento.</p>



Estudo/ Tipo	População	Intervenção e comparador	Desfechos	Resumo dos resultados
<p><b>Griffiths <i>et al.</i> (2016)</b></p> <p><b>Tipo:</b> extensão do ERASURE e FIXTURE, dois estudos de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de grupos paralelos.</p> <p>(apresentação em congresso)</p>	<p>Pacientes com psoríase em placas moderada a grave.</p>	<p>- FIXTURE: SEC 150 mg e 300 mg; ETA 50mg e PLA.</p> <p>- ERASURE: SEC 150 mg; SEC 300 mg e PLA.</p>	<p>Segurança em geral do secuquinumabe da semana 52 até a semana 104.</p>	<p>Na semana 104, os eventos adversos foram relatados em 76,6% e 70,1% dos indivíduos que receberam secuquinumabe 300 mg (n = 552) ou secuquinumabe 150 mg (N = 522), respectivamente.</p> <p>As <b>infecções</b> foram os eventos adversos mais freqüentes, tanto em secuquinumabe 300 mg (53,1%) quanto em secuquinumabe 150 mg (41,6%), com a nasofaringite sendo a infecção mais comum (24,1% e 17,0%, respectivamente).</p> <p><b>Eventos adversos sérios</b> foram relatados por 5,6% e 6,3% dos indivíduos que receberam secuquinumabe 300 mg ou 150 mg, respectivamente.</p> <p>Taxas de <b>eventos adversos de interesse especial</b> na semana 104 para secuquinumabe 300 mg e 150 mg foram, respectivamente: candidíase (2,5%, 1,5%), neutropenia grau 2 (3,1%, 2,8%), infecções graves (1,3%, 1,1%), doença inflamatória intestinal (0,2%, 0,2%), malignidade (0,4%, 0,8%) e eventos adversos cardiovasculares maiores, MACE (0,2%, 0,4%).</p> <p><b>Anticorpos antimedamentos emergentes do tratamento</b> (TE-ADA) e os anticorpos neutralizantes (AN): foram raros, tendo 6 (0,5%) pacientes que apresentaram TE-ADAs, dos quais 2 (0,2%) foram positivos para AN, e não foram associados à perda de eficácia do secuquinumabe ou a problemas de preocupação clínica.</p> <p>Não houve relatos de <b>mortes</b> e nem de casos de <b>reativação de tuberculose latente</b>.</p> <p><b>Conclusão:</b> secuquinumabe não foi associados a achados novos ou inesperados de segurança na semana 104. Esta análise suporta o perfil de segurança favorável de secuquinumabe ao longo de 104 semanas em pacientes com psoríase em placas moderada a grave.</p>

Estudo/ Tipo	População	Intervenção e comparador	Desfechos	Resumo dos resultados
<b>Reich et al. (2018)</b>  <b>Tipo:</b> estudo randomizado, duplo-cegos, placebo-controlados, multicêntrico de fase 3b, com duração de 32 semanas.  Estudo TRANSFIGURE	Pacientes com psoríase moderada a grave, e com envolvimento significativo das unhas.	Secuquinumabe 150 mg ou 300 mg e Placebo.	NAPSI: <i>Nail Psoriasis Severity Index</i> .  PASI.  NAPPA: <i>Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis</i> .  PBI: <i>Patient Benefit Index</i> .  QOL: <i>Quality of Life</i> .	198 pacientes randomizados 1:1:1 entre os grupos de secuquinumabe (SEC) 150 mg; 300 mg e placebo (PLA). Na semana 16, todos os pacientes do grupo PLA foram rerrandomizados 1:1 entre SEC 300 mg e SEC 150 mg.  <b>Resumo dos resultados:</b> - <b>NAPSI:</b> os percentuais médios de redução a partir do <i>baseline</i> foram de 45,3%, 37,9% e 10,8% para SEC 300 mg, SEC 150 mg e PLA, respectivamente ( $p < 0,0001$ ), na semana 16. As respostas foram ainda mais reduzidas na semana 32, com alteração média de -63,2% e -52,6% para SEC 300 mg e SEC 150 mg, respectivamente. - <b>PASI 90, semana 32:</b> 72,1% e 61,4% dos pacientes do grupo SEC 300 mg e SEC 150 mg, respectivamente, atingiram este desfecho. - <b>PASI 100, semana 32:</b> 36,9% e 28,1% dos pacientes do grupo SEC 300 mg e SEC 150 mg, respectivamente, atingiram este desfecho. - <b>NAPPA-QOL, semana 16:</b> a redução mediana no escore total deste desfecho foi de 60,9%, 49,9% e 15,8% para SEC 300 mg, SEC 150 mg e PLA, respectivamente. - <b>NAPPA-PBI:</b> o percentual de pacientes que atingiram o escore global $\geq 2$ (i.e. no mínimo, benefícios moderados) foi de 75,4%, 61,3% e 8,6%, respectivamente, nos grupos SEC 300 mg, SEC 150 mg e PLA.

Estudo/ Tipo	População	Intervenção e comparador	Desfechos	Resumo dos resultados
<p><b>van de Kerkhof et al. (2016)</b></p> <p><b>Tipo:</b> análise agrupada a partir de dez estudos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados, multicêntricos de fase II/III: ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE, SCULPTURE, STATURE, A2211, A2211E1, A2220 e A2212.</p>	<p>Pacientes com psoríase em placas moderada a grave.</p>	<p>- FIXTURE: SEC 150 mg e 300 mg; ETA 50 mg e PLA.</p> <p>- ERASURE/ FEATURE/ JUNCTURE: SEC 150 mg; SEC 300 mg e PLA.</p> <p>- SCULPTURE: RAN com SEC 300 mg e 150 mg e FI (<i>fixed interval</i>) com SEC 300 mg e 150 mg;</p> <p>- STATURE: grupo IV-SC: SEC 10 mg/kg IV no <i>baseline</i>, semanas 2 e 4 e SEC 300 mg SC entre a semana 8 e 36; grupo SC: SEC 300 mg SC a cada 4 semanas. A2211 e A2211E1: SEC 150 SC e PLA. A2220: SEC e PLA. A2212: SEC e PLA.</p>	<p>O objetivo do estudo foi revisar dados de segurança de dez estudos clínicos de fase 2 e 3 de secuquinumabe.</p>	<p>A análise incluiu 3993 pacientes, 3430 recebendo SEC, representando 2.725 pacientes-anos. Em 52 semanas, as taxas de incidências ajustadas à exposição (TIs) para 100 pacientes-anos foram comparáveis entre os tratamentos SEC 300 mg, SEC 150 mg e ETA, no <b>total de eventos adversos, EAs</b> (236,1; 239,9; 243,4 respectivamente); <b>infecções</b> (91,1; 85,3; 93,7); <b>EAs sérios</b> (7,4; 6,8; 7,0); <b>infecções graves</b> (1,4; 1,1; 1,4); <b>malignidade ou tumores inespecíficos</b> (0,77; 0,97; 0,68); e <b>eventos adversos cardiovasculares maiores, MACEs</b> (0,42; 0,35; 0,34). <b>EAs</b> não foram dose dependente exceto para candidíase de pele/mucosa leve a moderada (3,55; 1,85; 1,37 respectivamente).</p> <p><b>Segurança geral:</b> em 12 semanas, o índice de <b>EAs</b> para ambas doses de SEC foram comparáveis com ETA e foram numericamente superiores que o PLA. A diferença foi principalmente causada por altas taxas de <b>EAs não sérios</b>. Diferenças em infecções e infestações observadas em 12 semanas foram confinadas a <b>infecções não sérias</b>. Em 52 semanas, a TI para o <b>total de EAs</b> nos grupos de SEC foram comparáveis com ETA e não foi observada a ocorrência de EAs por dose dependência para os pacientes em SEC. As TIs de <b>EAs sérios</b> foram baixas entre os braços de tratamento. <b>Infecções:</b> em 12 semanas, a taxa de infecção para SEC 300 mg foi comparável à ETA, e maiores que o PLA, e foram relacionadas principalmente a nasofaringite e infecções do trato respiratório, de leve a moderada. <b>Neutropenia:</b> 18 (0,5%) pacientes do grupo SEC apresentaram neutropenia grau 3, 10 (0,3%) não apresentaram sinais de infecção, enquanto 8 (0,2%) apresentaram uma infecção, na maioria leve a moderada e de trato respiratório superior. Neutropenia de nível 4 foi reportada em 1 (0,3%) paciente tratado com ETA e foi associada como um caso de nasofaringite não grave.</p> <p><b>Malignidade:</b> ou tumores de pele não específicos, a TI foi comparável entre SEC 300 mg (0,60), SEC 150 mg (0,70) e ETA (0,34). A malignidade mais comum reportada, excluindo os casos de câncer de pele do tipo não-melanoma, foi câncer da bexiga (2 casos), melanoma (4 casos), e câncer da tireoide (2 casos). <b>MACEs:</b> em 12 semanas, foram reportados MACEs em pacientes recebendo SEC 300 mg (0,26%) e PLA (0,10%). Em 52 semanas, a TI de MACEs foi comparável em pacientes recebendo SEC 300 mg (0,42 por 100 pacientes-ano), SEC 150 mg (0,35) e ETA (0,34), apesar do alto risco cardiovascular no <i>baseline</i>. Todos os pacientes com MACE apresentaram doença cardiovascular prévia ou ativa ou fatores de risco (ex: hipertensão, tabagismo, obesidade, dislipidemia ou diabetes). <b>Doença inflamatória intestinal (DII):</b> o tratamento com SEC e a ocorrência/ exacerbação da DII não foram relacionados. A TI por 100 pacientes-ano de DII em pacientes recebendo qualquer dose de SEC (n=3430) durante as 52 semanas foi baixo (0,33) e comparável ao braço de ETA (0,34). <b>Doença de Chron e colite ulcerativa</b> em pacientes recebendo qualquer dose de SEC (n= 3430) durante as 52 semanas foi baixo apresentando valores de 0,11 e 0,15, respectivamente. <b>Distúrbios psiquiátricos:</b> após 52 semanas, as TIs foram de 4,17, 6,15 e 5,64 nos grupos de SEC 300 mg, SEC 150 mg e ETA, respectivamente.</p>

Estudo/ Tipo	População	Intervenção e comparador	Desfechos	Resumo dos resultados
<p><b>Gottlieb <i>et al.</i> (2015)</b></p> <p><b>Tipo:</b> análise de subgrupo a partir de dois estudos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados, multicêntricos de fase III: ERASURE e FIXTURE.</p>	<p>Pacientes com psoríase em placas moderada a grave concomitante com artrite psoriásica.</p>	<p>- FIXTURE: SEC 150 mg e 300 mg; ETA 50 mg e PLA.</p> <p>- ERASURE: SEC 150 mg; SEC 300 mg e PLA;</p>	<p>Eficácia (controle dos sintomas de psoríase e função física) e segurança.</p> <p>Instrumentos/exames utilizados:</p> <p>HAQ-DI: <i>Health Assessment Questionnaire – Disability Index</i></p> <p>hsCRP: <i>serum levels of high-sensitivity C-reactive protein</i> (um marcador de inflamação e potencial indicador da atividade /gravidade da artrite psoriásica.</p> <p>PASI: <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>.</p>	<p>Do um total de 2044 pacientes randomizados para SEC e PLA, 17,8% (363 pacientes) apresentaram psoríase e artrite psoriásica concomitante.</p> <p><b>HAQ-DI na semana 12:</b> em ambos os estudos com subgrupos de artrite psoriásica, SEC 300 mg melhorou a média de alteração do escore de HAQ-DI a partir do <i>baseline</i> comparado com PLA nas semanas 4 e 12 (P&lt;0,05), com respostas sustentadas após 52 semanas. No estudo FIXTURE a média de redução do escore HAQ-DI foi de -0,41 para SEC (P=0,0001 vs. PLA), -0,19 para SEC 150 mg (P=0,0616 vs. PLA), -0,29 para ETA (P=0,0122 vs. PLA), e +0,02 para PLA. No estudo ERASURE a média de redução do escore HAQ-DI foi de -0,35 para SEC (P=0,0003 vs. PLA), -0,18 para SEC 150 mg (P=0,1007 vs. PLA), e -0,08 para PLA.</p> <p><b>Resposta PASI na semana 12:</b> Em pacientes com artrite psoriásica concomitante, respostas PASI 75 e PASI 90 na semana 12 foram alcançadas por uma maior proporção de pacientes nos grupos de SEC comparados com os grupos PLA em ambos estudos (P&lt;0,0001).</p> <p><b>Respostas PASI 90 na semana 12</b> no estudo FIXTURE foram de 44,0% para SEC 300 mg (P=0,0084 vs. ETA), 38,8% para SEC 150 mg, 18,2% para ETA, e 2,1% para PLA; respostas correspondentes ao estudo ERASURE foram de 52,6% para SEC 300 mg, 43,5% para SEC 150 mg, e 0% para PLA.</p> <p><b>Respostas PASI 75 na semana 12</b> no estudo FIXTURE foram de 72,0% para SEC 300 mg (P=0,0017 vs. ETA), 59,2% para SEC 150 mg, 38,6% para ETA, e 2,1% para PLA; respostas correspondentes para o estudo ERASURE foram de 68,4% para SEC 300 mg, 69,6% para SEC 150 mg, e 4,4% para PLA.</p> <p><b>Respostas PASI 75 e PASI 90</b> nos grupos de SEC foram sustentadas após 52 semanas.</p> <p><b>Níveis de hsCRP:</b> Redução pronunciada da inflamação, medida pelos níveis de hsCRP na semana 12 em ambos estudos de subgrupos de artrite psoriásica tratados com SEC ou ETA, estas reduções foram sustentadas após 52 semanas.</p> <p><b>Segurança:</b> SEC foi bem tolerado nas populações do estudo em geral e nenhum evento adverso inesperado foi reportado.</p> <p><b>Conclusão:</b> Esta subanálise de 2 estudos fase 3 de psoríase demonstrou que SEC 300 mg produz melhora significativa na psoríase e na função física em pacientes com psoríase em placas moderada a grave com artrite psoriásica concomitante em comparação com ETA.</p>

## 5.9 Considerações finais

De acordo com os resultados dos estudos apresentados na presente revisão da literatura, o COSENTYX® (secuquinumabe) tem o potencial de beneficiar os pacientes com psoríase em placas moderada a grave, pois, resumidamente:

- É o **único biológico anti-IL-17A totalmente humano e altamente seletivo**, disponível no SUS, que proporciona a **79% dos pacientes**, a pele sem lesão ou quase sem lesão – PASI 90 a 100 (Thaçi *et al.*, 2015);
- Possui **rápido início de ação**, apresentando melhora significativa das lesões nas primeiras semanas de tratamento (Langley *et al.*, 2014; Thaçi *et al.*, 2015; Blauvelt *et al.*, 2017b);
- Demonstrou **eficácia superior versus ustequinumabe** em dois estudos *head-to-head* (Thaçi *et al.*, 2015; Bagel *et al.*, 2018). Com secuquinumabe, 79% dos pacientes atingiram PASI 90 (pele quase sem lesão) e 44% atingiram PASI 100 (pele sem lesão) na semana 16 (Thaçi *et al.*, 2015) e respectivamente, 76% e 46%, na semana 52 (Blauvelt *et al.*, 2017b);
- **Resposta sustentada por 5 anos** (Bissonnette *et al.*, 2018);
- **Excelente perfil de segurança** mantido em **longo prazo**, sem aumento do risco de tuberculose, com imunogenicidade e índice de reações no local de aplicação quase zero (Gómez-García *et al.*, 2017; Rungapiromnan *et al.*, 2017; van de Kerkhof *et al.*, 2016; Griffiths *et al.*, 2016; Bissonnette *et al.*, 2018);
- Oferece **tratamento completo**, pois o secuquinumabe demonstrou eficácia também em outros grupos de pacientes;
  - **psoríase do couro cabeludo**: 58,8% dos pacientes tratados com secuquinumabe atingiram PSSI 90 (90% de redução da lesão no couro cabeludo) em 24 semanas (Bagel *et al.*, 2017);
  - **psoríase palmoplantar**: secuquinumabe mostrou redução significativa a partir do *baseline* no desfecho ppPASI (*palmoplantar psoriasis area and severity index*), na semana 16, *versus* placebo, de -54,5% vs. -4,0%, respectivamente (Gottlieb *et al.*, 2017);

- **psoríase ungueal:** pacientes tratados com secuquinumabe tiveram em média 63,2% de redução do NAPSI (*Nail Psoriasis Severity Index*) a partir do *baseline*, em 32 semanas (Reich *et al.*, 2018);
- pacientes com psoríase em placas moderada a grave com **artrite psoriásica concomitante:** secuquinumabe proporcionou melhora significativa na psoríase e na função física em pacientes com psoríase em placas moderada a grave com artrite psoriásica concomitante (Gottlieb *et al.*, 2015);
- **99,4% dos pacientes** relataram se sentir **confortáveis com autoadministração** em casa, sem a supervisão de uma equipe médica (Lacour *et al.*, 2017).

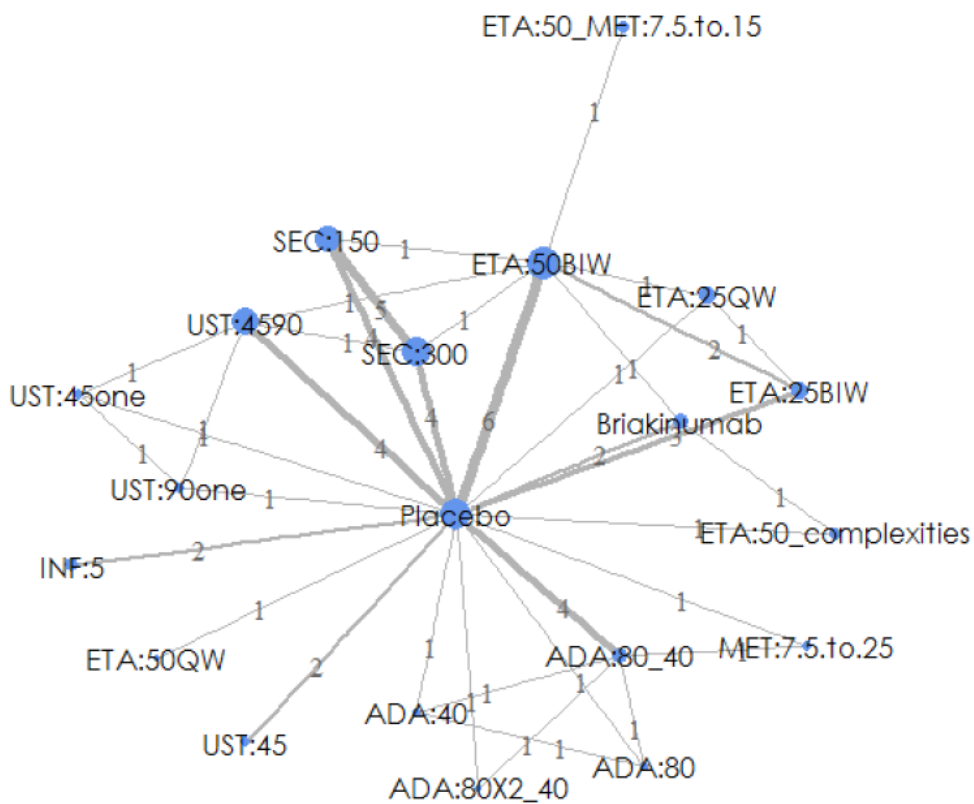
## 5.10 Meta-análise em rede

Adicionalmente, uma meta-análise em rede foi conduzida pela Novartis para avaliar a eficácia do secuquinumabe 300 mg comparado com outros biológicos aprovados para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave.

A primeira versão desta meta-análise foi concluída em meados de Abril/2014 e, posteriormente, em Outubro/2015 foi atualizada para incluir dados do estudo CLEAR, por não estarem disponíveis anteriormente. Esta meta-análise foi desenvolvida para coletar resultados de eficácia, de acordo com o desenho do modelo de custo-efetividade do secuquinumabe apresentado as Agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde. O relatório completo desta meta-análise em rede está anexo a este documento (Anexo 4). No entanto, **solicitamos que este relatório seja tratado como confidencial, pois a mesma ainda não foi publicada integralmente em periódico científico.**

Os dados utilizados na meta-análise em rede foram extraídos de 32 estudos identificados após revisão sistemática da literatura. As intervenções e doses de interesse consideradas nesta meta-análise foram: secuquinumabe 150 mg e 300 mg; etanercepte 25 mg e 50 mg; adalimumabe 40 mg, 80/40 mg, e 80 mg; infliximabe; e ustequinumabe 45 mg, 45/90 mg, e 90 mg.

Para a construção de uma rede de conexão viável entre os tratamentos, foram selecionados estudos que permitiram a ligação desses tratamentos com um comparador comum (por ex.: placebo). Os desfechos de interesse nesta meta-análise foram coletados da seguinte forma: escores PASI modelados como categorias ordinais para PASI < 50, PASI 75 até 90, e PASI ≥ 90; e escores PASI nas semanas 4, 8, 12 e 16 semanas. O diagrama em rede das evidências em 12 semanas é representado na Figura 17. A metodologia detalhada para a análise estatística destes desfechos e os diagramas em rede de cada categoria analisada encontram-se no relatório completo (Anexo 4).



**Figura 17.** Diagrama em rede das evidências em 12 semanas meta-análise em rede. ADA: adalimumabe; BIW: 2 vezes por semana; ETA: etanercepte; INF: infliximabe; MET: metotrexato; QW: uma vez por semana; SEC: secuquinumabe; UST: ustequinumabe.

## RESULTADOS DAS CARACTERÍSTICAS BASELINE

As características clínicas e demográficas de *baseline* dos estudos incluídos na meta-análise são detalhados no relatório completo (Anexo 4). A proporção de homens nos estudos varia entre 58% e 89%; a idade média (ou mediana, quando não reportada a média) também variou entre os estudos incluídos, 38 a 57 anos.

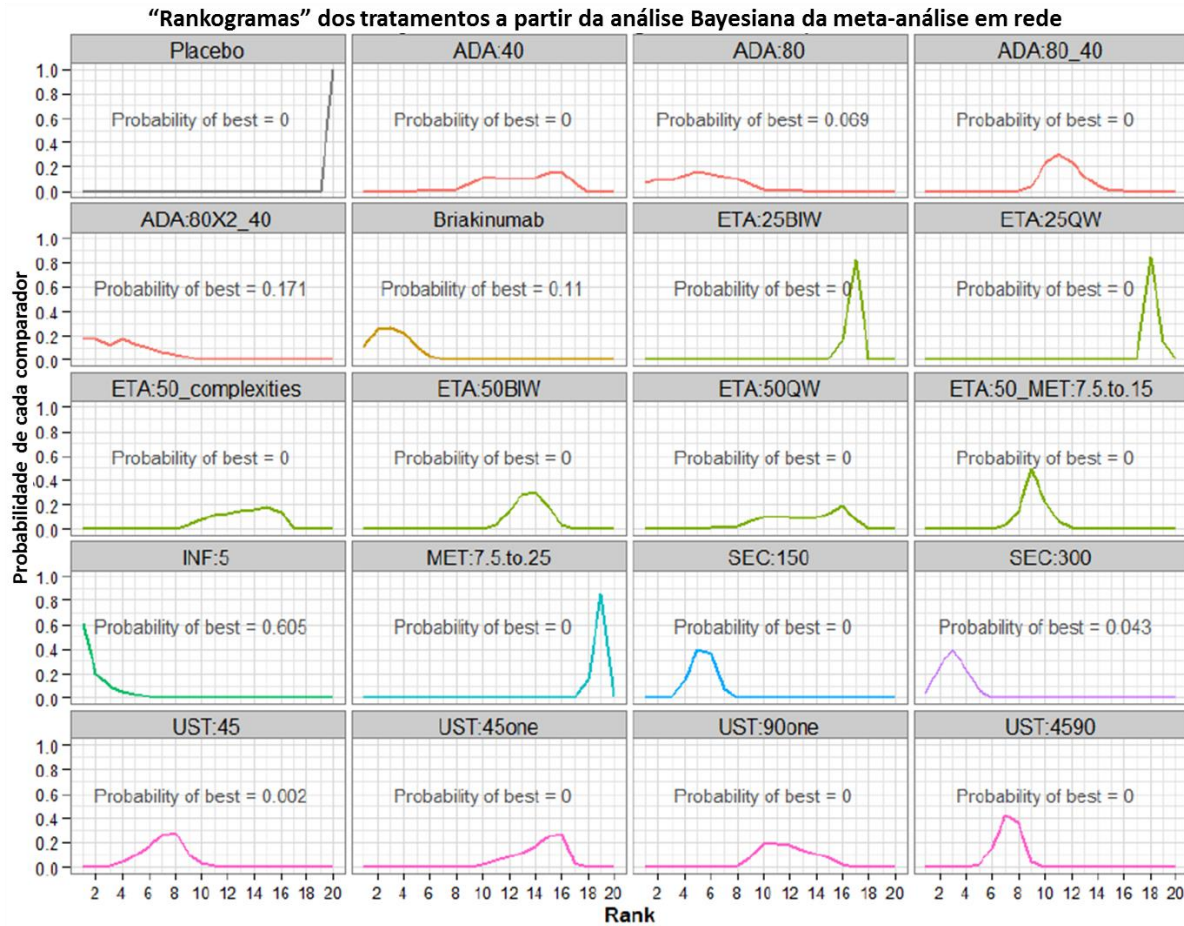
O PASI na *baseline* foi considerado o potencial modificador de risco mais importante. Na maioria das análises de meta-regressão, nenhum efeito do PASI basal foi observado. A variabilidade no PASI basal foi de 10,4 a 30,3, e o peso basal variou de 67,4 a 135,9kg. O peso basal foi considerado uma covariável adicional nos modelos, devido às estratégias de combinação com as doses de ustequinumabe.

## RESULTADOS DA META-ANÁLISE EM REDE

De acordo com a análise realizada, os autores concluíram que secuquinumabe apresenta eficácia estatisticamente superior aos demais biológicos, no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave, quando considerada a resposta PASI. O secuquinumabe 300 mg teve a maior probabilidade de ser o tratamento mais efetivo nas semanas 4, 8 e 16 *versus* os demais biológicos avaliados e disponíveis no Brasil. Na semana 12, secuquinumabe foi mais efetivo que o adalimumabe e ustequinumabe, independente do tipo de análise realizada. Os rankings de resultados PASI na semana 12 de cada biológico são apresentados na Figura 18. Os demais resultados de outros desfechos e de outras análises, são apresentados no relatório completo (Anexo 4).

Assim como todas as meta-análises, certas limitações devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Os estudos clínicos variaram em termos de desenho dos estudos e população de pacientes (ou seja, heterogeneidade entre os estudos), necessitando, portanto, a análise dos efeitos desta heterogeneidade. Quando possível, apenas estudos robustos de desenho semelhantes foram incluídos na comparação. Níveis de heterogeneidade foram testadas, e estes resultados são apresentados no relatório completo (Anexo 4).





*Semana: 12; Desfecho: PASI ordinal, População de pacientes: Geral; Meta-análise em rede: efeitos fixos; Covariáveis: PASI basal, peso basal.*

**Figura 18.** Ranking de eficácia a partir da análise Bayesiana para o PASI em 12 semanas, efeitos fixos, com covariáveis. ADA: adalimumabe; BIW: twice weekly (duas vezes por semana); ETA: etanercepte; INF: infliximabe; MET: metotrexato; MTC = mixed-treatment comparison (comparação mista de tratamentos); PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; QW: once weekly (uma vez por semana); SEC: secuquinumabe; UST: ustequinumabe.

## 6. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

O Quadro 5 resume as recomendações para secuquinumabe no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave das principais agências de ATS no mundo.

### Quadro 5. Recomendações de órgãos de ATS com relação à incorporação de secuquinumabe no tratamento da psoríase em placas moderada a grave.

ATS; País	RECOMENDAÇÃO
<p><b>National Institute for Health and Care Excellence, NICE; Reino Unido</b> (NICE, 2015)</p>	<p>Secuquinumabe é recomendado, dentro da sua autorização de comercialização, como uma opção para tratar adultos com psoríase em placas somente quando: a doença for grave, conforme definido por escore PASI <math>\geq 10</math> ou DLQI <math>&gt; 10</math>, em pacientes que não responderam a terapias sistêmicas padrão [ex.: ciclosporina, metotrexato e PUVA (psoraleno e radiação ultravioleta de onda longa)], ou que sejam intolerantes ou contraindicados a esses tratamentos.</p> <p>O tratamento com secuquinumabe deve ser interrompido na ausência de resposta ao tratamento em 12 semanas. Outros ciclos de tratamento não são recomendados nesses indivíduos. Uma resposta adequada é definida como: PASI 75 ou PASI 50 e uma redução de 5 pontos na DLQI desde o início do tratamento.</p>
<p><b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH; Canadá</b> (CADTH, 2015)</p>	<p>O secuquinumabe foi recomendado para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos que são candidatos a terapia sistêmica ou fototerapia. O tratamento deve ser interrompido se a resposta PASI 75 não for atingida após 12 semanas.</p>
<p><b>Scottish Medicines Consortium, SMC; Escócia</b> (SMC, 2015)</p>	<p>Secuquinumabe foi recomendado para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes que não responderam a terapias sistêmicas padrão (incluindo ciclosporina, metotrexato e fototerapia), intolerantes ou que têm uma contraindicação a esses tratamentos.</p>
<p><b>The Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS; Austrália</b> (PBS, 2015)</p>	<p>Secuquinumabe foi recomendado aos pacientes com psoríase crônica em placas grave, com resposta inadequada, contraindicados ou intolerantes a pelo menos 3 dos 4 tratamentos seguintes: fototerapia (UVB ou PUVA) em 3 sessões/semana durante pelo menos 6 semanas; metotrexato com uma dose de pelo menos 10 mg semanalmente durante pelo menos 6 semanas; ciclosporina numa dose de pelo menos 2 mg/kg por dia durante pelo menos 6 semanas; acitretina numa dose de pelo menos 0,4 mg/kg por dia durante pelo menos 6 semanas.</p>
<p><b>Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS; Espanha</b> (AEMPS, 2015)</p>	<p>Secuquinumabe foi considerado como uma opção terapêutica com alta eficácia a curto e médio prazo e um perfil de segurança semelhante a outros medicamentos biológicos. Além disso, seu perfil a imunogenicidade é relativamente baixo, sendo, portanto, uma alternativa terapêutica a outros produtos biológicos em segunda linha de tratamento de pacientes com psoríase após resposta inadequada, contraindicação ou intolerância aos tratamentos convencionais ou PUVA.</p> <p>Além disso, em pacientes com psoríase extensa, grave e incapacitante, que exige uma abordagem com drogas biológicas desde o início, o secuquinumabe pode ser uma opção apropriada.</p>

De acordo com o Quadro 5, apenas o CADTH no Canadá incorporou o secuquinumabe para a população com psoríase em placas moderada a grave em adultos candidatos a terapia sistêmica ou fototerapia. As demais, consideraram a incorporação de secuquinumabe na população com psoríase em placas grave, com resposta inadequada, contraindicação ou intolerância a terapias sistêmicas convencionais ou fototerapia.

Vale ressaltar que nos estudos clínicos de secuquinumabe, a maioria dos pacientes incluídos já havia realizado tratamento prévio com sistêmicos tradicionais ou imunobiológicos. Nos estudos pivotais, mais de 60% dos pacientes tinham sido tratados anteriormente com medicações sistêmicas (Langley *et al.*, 2014; Thaçi *et al.*, 2015).

Os mesmos estudos clínicos de secuquinumabe apresentados neste documento principal foram considerados também pelas agências internacionais de ATS na avaliação deste medicamento, e aquelas que incluíram secuquinumabe na população com psoríase em placas grave com resposta inadequada a terapias sistêmicas convencionais ou fototerapia, concordaram que os resultados desses estudos seriam generalizáveis para esses pacientes e os mesmos foram considerados adequados para a tomada de decisão sobre a eficácia clínica deste medicamento (NICE 2015).

## 7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA – ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

### 7.1 Caracterização do problema

Com base na revisão da literatura disponível, secuquinumabe demonstrou eficácia superior *versus* ustequinumabe (Thaçi *et al.*, 2015; Bagel *et al.*, 2018), através de dois estudos de comparação direta (estudos “*head-to-head*”) em todos os desfechos. Com secuquinumabe, 79% dos pacientes atingiram PASI 90 (pele quase sem lesão) e 44% atingiram PASI 100 (pele sem lesão) na semana 16 (Thaçi *et al.*, 2015) e respectivamente, 76% e 46%, na semana 52 (Blauvelt *et al.*, 2017b). Além disso, estudos de comparação indireta tem mostrado que secuquinumabe apresenta a melhor resposta clínica quando comparado aos biológicos incluídos no SUS, ou seja, quando comparado ao adalimumabe, etanercepte e ustequinumabe (de Carvalho *et al.*, 2017; Gómez-García *et al.*, 2017; Sawyer *et al.*, 2019).

De acordo com o relatório de recomendação da CONITEC (2018a), que avaliou a inclusão de biológicos no SUS para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave, o secuquinumabe demonstrou em meta-análise em rede, a melhor eficácia entre os cinco medicamentos biológicos avaliados. Na avaliação econômica, porém, o secuquinumabe apresentou maior custo por resposta PASI 75/90/100, quando comparado com adalimumabe, levando a CONITEC, portanto, a recomendar a incorporação de secuquinumabe como segunda etapa de tratamento biológico, após falha de adalimumabe.

Diante da decisão da CONITEC de posicionar os biológicos em etapas de tratamentos, por meio do critério econômico de custo por resposta dos agentes biológicos avaliados, é importante salientar que a metodologia adotada nos modelos econômicos é um ponto importante e determinante dos resultados da análise econômica. No relatório da CONITEC, por exemplo, os cálculos de custo por resposta dos agentes biológicos foram baseados nas taxas de resposta dos estudos de Carvalho *et al.* (2017) e de Nast *et al.* (2015), respectivamente, em 16 e 24 semanas. Os custos foram estimados em 16 e em 52 semanas, e apenas os custos com aquisição de medicamentos biológicos foram considerados. O custo por resposta foi calculado com base no custo por respondedor dividido pela porcentagem de pacientes com resposta na 16ª ou 24ª semana (CONITEC, 2018a).

Por outro lado, a análise de custo por resposta apresentada a seguir, baseou-se em um modelo internacional adaptado para o Brasil (Susuki *et al.*, 2018). A estrutura do modelo consistiu em uma árvore de decisão, onde dois períodos consecutivos foram contemplados: uma fase de indução (10-16 semanas dependendo do agente biológico); seguida de uma fase pós-indução até o término do primeiro ano. Dentro de cada fase, os pacientes foram alocados em um dos quatro estados de saúde, com base na resposta PASI a partir do *baseline* (PASI <50%; 50-74%; 75-89%; ≥90%). As taxas de resposta neste modelo foram obtidas a partir de uma meta-análise em rede dos estudos pivotais de secuquinumabe *versus* placebo e estudos *head-to-head*, além dos estudos pivotais dos outros biológicos avaliados, onde os desfechos foram estimados em 4, 8, 16 e em 52 semanas, para que fosse possível ser utilizado na estrutura de modelo adotada. Além disso, este modelo também considerou outros parâmetros como descontinuação anual dos pacientes, custo de tratamento dos não respondedores com terapia padrão, custo de eventos adversos e de acompanhamento dos pacientes.

No contexto das avaliações de custo por resposta dos tratamentos para psoríase em placas moderada a grave, as principais características da análise devem ser bem definidas e explícitas, como por exemplo, PASI (75 ou 90?) e horizonte de tempo (16 ou 52 semanas?).

Reiteramos, que o secuquinumabe (COSENTYX®) é o único biológico anti-IL-17A totalmente humano e altamente seletivo, disponível no SUS, que se liga de maneira seletiva à citocina pró-inflamatória interleucina 17A (IL-17A), neutralizando-a e impedindo de interagir com o receptor da IL-17. As evidências científicas têm demonstrado consistentemente que o secuquinumabe tem o potencial de beneficiar os pacientes com psoríase em placas moderada a grave, proporcionando a pele sem lesão ou quase sem lesão (PASI 90 a 100), com rápido início de ação e eficácia comprovadamente superior ao ustequinumabe (Langley *et al.*, 2014; Thaçi *et al.*, 2015; Blauvelt *et al.*, 2017b).

Por fim, vale ressaltar que alcançar a resposta PASI ≥90 em pacientes com psoríase é alta e clinicamente relevante, dada a relação entre a melhora da pontuação PASI e a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) (Elewski *et al.*, 2017). Com secuquinumabe, 79% dos pacientes atingiram PASI 90 (pele quase sem lesão) e 44% atingiram PASI 100 (pele sem lesão) na semana

16 e respectivamente, 76% e 46%, na semana 52 (Blauvelt *et al.*, 2017b; Thaçi *et al.*, 2015). Além disso, a resposta sustentada a longo prazo deve ser considerada, por se tratar de uma doença crônica. Sendo assim, é inaceitável considerar que o mesmo seja recomendado como segunda etapa de tratamento biológico, após falha de adalimumabe, privando os pacientes com psoríase em placas moderada a grave de se beneficiar deste tratamento tão logo seja necessário.

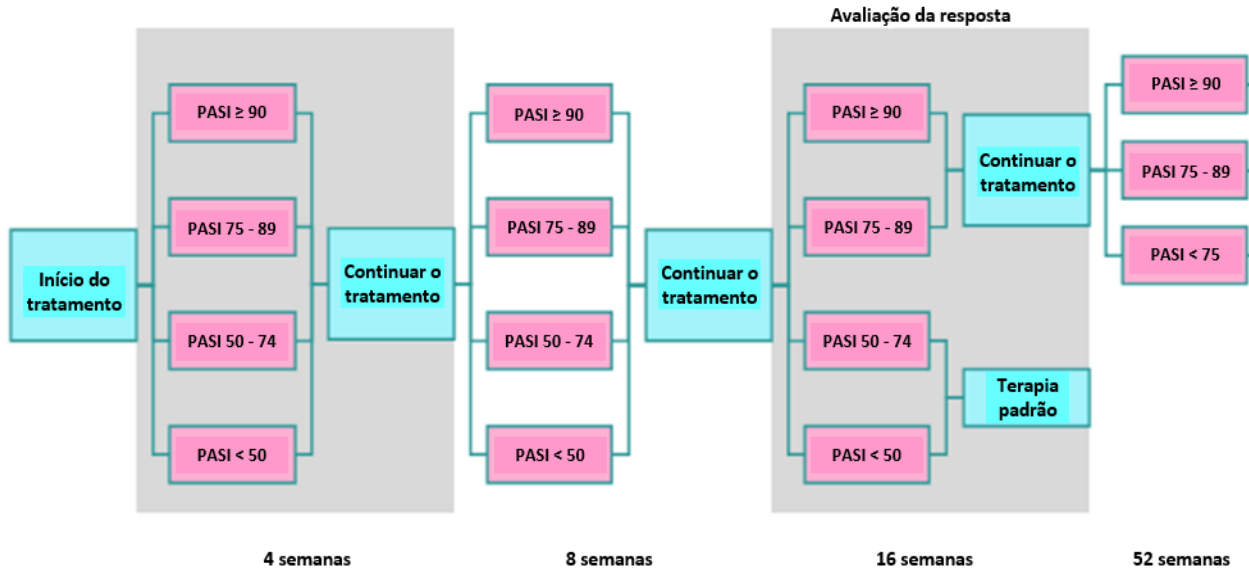
Portanto, o objetivo do presente estudo foi estimar a relação de custo por resposta de secuquinumabe *versus* os agentes biológicos disponíveis no SUS para o tratamento da psoríase moderada a grave em pacientes adultos (adalimumabe e ustequinumabe).

## 7.2 População-alvo

A população-alvo é composta de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave.

## 7.3 Estrutura do modelo

A presente avaliação econômica foi resultado da adaptação para o Brasil de um modelo econômico internacional desenvolvido em Microsoft® Excel (NICE, 2015). A estrutura do modelo consiste em uma árvore de decisão. Basicamente, dois períodos consecutivos são contemplados neste modelo: uma fase de indução (12-16 semanas dependendo do agente biológico); seguida de uma fase pós-indução até o término do primeiro ano. Dentro de cada fase, os pacientes são alocados em um dos quatro estados de saúde, com base na resposta PASI a partir do *baseline* (PASI <50%; 50-74%; 75-89%; ≥90%), conforme representado na Figura 19.



**Figura 19.** Modelo de árvore de decisão.

A duração da fase de indução foi determinada de acordo com o medicamento utilizado (ou seja, 12 semanas para secuquimumabe e ustequimumabe; 16 semanas para adalimumabe). Os pacientes permaneceram em tratamento durante todo o período de indução. Após o período de indução, os pacientes que atingiram melhora igual ou superior a 75% no resultado PASI (PASI  $\geq$  75) continuaram o tratamento com o agente biológico e, os pacientes com resposta PASI inferior a 75% (PASI < 75) descontinuaram a terapia biológica e migraram para o tratamento padrão. Nesse caso, o modelo separa a coorte em respondedores e não respondedores, baseado na probabilidade de alcançar uma resposta predefinida PASI 75 ou maior, correspondendo ao mesmo critério de avaliação definido no PCDT de psoríase (PCDT, 2013).

Esta estrutura de modelo segue a mesma abordagem de avaliação geral da resposta ao tratamento, como observado em outras avaliações econômicas anteriores de medicamentos biológicos para o tratamento da psoríase submetidas a agências internacionais de ATS (NICE, 2015).

#### 7.4 Tipo de análise

As terapias biológicas melhoraram muito o tratamento da psoríase em placas moderada a grave nos últimos anos. Em estudos controlados randomizados, de 50% a 80% dos indivíduos que receberam esses agentes biológicos alcançaram PASI  $\geq 75$  após 10-16 semanas de tratamento (Thaçi et al., 2015; Godse, 2017).

No entanto, o PASI  $\geq 90$ , ou seja, uma melhora de 90% em relação ao índice PASI basal tem sido definido como o novo limiar de sucesso do tratamento, conforme a Agência Europeia de Medicamentos (EMA, 2004; Puig, 2015), além de ser considerado uma "medida de resposta ótima" pela *American Academy of Dermatology* (Godse, 2017). Anteriormente, este objetivo era considerado um "requisito muito rigoroso e um alvo nem sempre possível de obter na prática clínica" (EMA, 2004). É importante notar que a resposta PASI  $\geq 90$  foi alcançada apenas por aproximadamente 20% dos pacientes tratados com etanercepte e aproximadamente 40%-50% com infliximabe, adalimumabe e ustequinumabe (Thaçi et al, 2015; Godse, 2017). Com o secuquinumabe, os estudos têm mostrado que uma resposta PASI  $\geq 90$  tornou-se um objetivo alcançável na maioria dos pacientes com psoríase em placas moderada a grave (Thaçi et al., 2015).

Alcançar a resposta PASI  $\geq 90$  em pacientes com psoríase é alta e clinicamente relevante, dada a relação entre a melhora da pontuação PASI e a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Em um estudo recente de Elewski *et al.* (2017), significativamente mais pacientes com resposta PASI 90-100, na semana 12, obtiveram resposta DLQI 0/1 (sem impacto sobre a qualidade de vida causado pela doença de pele) comparados àqueles com resposta PASI 75-89 (69,4% vs. 47,1;  $p < 0,001$ ). Diferença significativa na resposta DLQI 0/1 também foi observada no período de 52 semanas (74,0% vs. 56,7%;  $p < 0,001$ ). Esses achados confirmam que o PASI 90-100 é um objetivo terapêutico relevante na psoríase moderada a grave comparado com PASI 75-89, considerando a qualidade de vida do paciente.

Desta forma, os resultados desta avaliação econômica foram expressos em custo por resposta PASI  $\geq 90$  de secuquinumabe seguido de terapia padrão *versus* comparadores seguidos de terapia padrão, em 16 e 52 semanas. Esta relação foi calculada através da soma dos custos



incorridos até a 16<sup>a</sup> e a 52<sup>a</sup> semanas, dividida pelo percentual de pacientes com resposta PASI  $\geq 90$  nos respectivos pontos do tempo.

O custo por resposta PASI  $\geq 90$  sustentada foi também avaliado, baseado na soma dos custos incorridos entre a semana 16 e 52, dividido pelo percentual de pacientes com resposta PASI  $\geq 90$  na semana 16 e que sustentaram esta resposta até a semana 52.

As relações de custo por respondedores com PASI  $\geq 90$  entre os biológicos permitem uma comparação mais simples e direta, e suportam a tomada de decisão sobre o uso de tecnologias em saúde no âmbito de tratamento da psoríase. Já no caso de uma tomada de decisão em âmbito mais abrangente, que envolve a comparação com tecnologias em saúde para outros fins terapêuticos, a análise econômica mais adequada seria a de custo-utilidade, com resultados apresentados em termos de custo por QALY (*Quality-Adjusted Life-Year*).

Um modelo econômico internacional de custo-utilidade foi desenvolvido para submissão no NICE (2015), Reino Unido. Este modelo comparou todos os biológicos em primeira linha de tratamento e, considerou que na falha do primeiro biológico (PASI  $< 75$ ), os pacientes migrariam para terapia padrão e permaneceriam neste tratamento até o final do modelo de Markov (horizonte temporal de 10 anos e ciclos anuais). Ou seja, o modelo comparou um biológico seguido de terapia padrão *versus* outro biológico seguido de terapia padrão. Na perspectiva do Sistema de Saúde Inglês, o desenho deste modelo foi aceitável, pois o posicionamento de todos os biológicos em primeira linha permitiu a comparação equiparada de todos estes agentes, além de conseguir capturar de forma adequada, os reais benefícios econômicos de cada medicamento.

Contudo, na perspectiva do SUS, este desenho de modelo não refletiu adequadamente os resultados, pois neste desenho de modelo, terapias biológicas menos efetivas, apresentam maior índice de pacientes em terapia padrão e conseqüentemente, menor custo ao longo do horizonte temporal do modelo. Diante do exposto, a Novartis considerou que a avaliação de custo-utilidade não seria uma ferramenta útil para a tomada de decisão na perspectiva do SUS e sendo assim, optou por apresentar a análise de custo por resposta PASI  $\geq 90$ .

## **7.5 Descrição da intervenção a ser comparada**

Como ressaltado anteriormente, os medicamentos biológicos muitas vezes, constituem-se na última alternativa terapêutica para muitos pacientes e, em geral, são considerados mais seguros do que as terapias convencionais (Gisondi P. *et al*, 2017). Adicionalmente, as terapias biológicas melhoraram muito o tratamento da psoríase em placas moderada a grave nos últimos anos, elevando o patamar de objetivo de tratamento para uma resposta equivalente a pele sem lesão ou quase sem lesão (PASI  $\geq 90$ ) (Thaçi *et al.*, 2015).

Recentemente, a CONITEC concluiu a avaliação da incorporação de biológicos no SUS recomendando a inclusão de adalimumabe, secuquimumabe e ustequimumabe no SUS, para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave (CONITEC, 2018a).

Desta forma, para o presente modelo, os comparadores adotados foram:

- Adalimumabe 40 mg por injeção subcutânea;
- Ustequimumabe 45 mg e 90 mg por injeção subcutânea.

## **7.6 Perspectiva do estudo**

A perspectiva adotada para a avaliação econômica foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

## **7.7 Taxa de desconto anual**

Não se aplica.

## **7.8 Parâmetros utilizados no modelo**

### **7.8.1 População**

As características da população para entrada no modelo foram baseadas nas características da população e nos critérios de inclusão e exclusão dos ensaios clínicos randomizados de fase 3 de secuquimumabe [ERASURE e FIXTURE (Langley *et al.*, 2014); SCULPTURE (Mrowietz *et al.*, 2015); CLEAR (Thaçi *et al.*, 2015)]:

- Idade média de 45 anos;
- Peso médio corporal de 86,6 kg ( $\pm 19,8$ );
- Psoríase de tipo placa crônica diagnosticada pelo menos 6 meses antes da randomização, candidato a terapia sistêmica, considerada inadequadamente controlada por: tratamento tópico e/ou fototerapia e/ou terapia sistêmica anterior;
- A psoríase moderada a grave definida como: escore PASI  $\geq 12$ ; e IGA (mod 2011)  $\geq 3$ ; e 10% ou mais da superfície corporal afetada pela psoríase tipo placa.

### **7.8.2 Taxa de resposta PASI**

O percurso do paciente pela árvore de decisão é baseado na sua resposta PASI para cada agente biológico. A distribuição dos pacientes entre os resultados de PASI é definida nas semanas 4, 8, 12 e 16 para cada comparador. Estes resultados são provenientes da meta-análise em rede entre os agentes biológicos para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave (resumido no item 5.10 e detalhado no relatório completo, Anexo 4) e são descritos na Tabela 19.

**Tabela 19. Dados de eficácia baseados na meta-análise em rede**

Escore PASI	TP	SEC	ADA	UST
<b>Resposta semana 4</b>				
PASI < 50	93,9%	25,8%	52,1%	50,8%
PASI 50-74	5,5%	35,9%	32,0%	32,5%
PASI 75-89	0,6%	25,7%	12,6%	13,2%
PASI 90-99 <sup>a</sup>	0,0%	12,7%	3,2%	3,5%
PASI 100 <sup>a</sup>	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
<b>Resposta semana 8</b>				
PASI < 50	89,1%	8,5%	26,7%	18,4%
PASI 50-74	8,7%	19,1%	29,6%	26,8%
PASI 75-89	2,0%	34,7%	29,4%	33,3%
PASI 90-99 <sup>a</sup>	0,2%	37,7%	14,3%	21,5%
PASI 100 <sup>a</sup>	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
<b>Resposta semana 12</b>				
PASI < 50	87,2%	6,1%	19,7%	11,1%
PASI 50-74	9,2%	12,6%	22,7%	17,6%
PASI 75-89	3,2%	30,6%	32,8%	33,5%
PASI 90-99 <sup>a</sup>	0,4%	50,7%	24,8%	37,9%
PASI 100 <sup>a</sup>	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
<b>Resposta semana 16</b>				
PASI < 50	84,3%	3,6%	17,3%	8,3%
PASI 50-74	10,1%	7,7%	18,9%	13,0%
PASI 75-89	4,5%	19,7%	27,9%	25,5%
PASI 90-99 <sup>a</sup>	1,0%	69,1%	35,9%	53,2%
PASI 100 <sup>a</sup>	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

ADA: adalimumabe, SEC: secuquinumabe, TP: tratamento padrão, UST: ustequinumabe.

<sup>a</sup> Dados de PASI 100 não estavam disponíveis para todos os comparadores do modelo. Portanto, os valores foram zerados para este parâmetro.

**Fonte:** Os dados de 4, 8, 12 e 16 semanas são provenientes da meta-análise em rede, cujo relatório completo encontra-se disponível no Anexo 4. Os dados da fase de extensão do SEC e TP foram obtidos dos estudos clínicos de fase III do FIXTURE e ERASURE; de ADA e de UST foram obtidos de Gordon et al. (2006) e de Papp et al. (2008), respectivamente. Os dados de UST representam os resultados agrupados de 45 mg e de 90 mg.

### 7.8.3 Taxa de descontinuação

Taxas de descontinuação foram baseadas na proporção de pacientes que atingiram uma resposta PASI 75 no período de indução, mas que falharam em manter a resposta na avaliação de 52 semanas. Os dados de secuquinumabe foram calculados como o número de pacientes que descontinuaram a terapia de manutenção dividido pelo número de pacientes que entraram na fase de manutenção do estudo ERASURE (Langley *et al.*, 2014), resultando no valor de 0,097. Para os demais comparadores, assumiu-se a mesma taxa de descontinuação.

#### 7.8.4 Eventos adversos graves

Somente eventos adversos (EA) graves necessitando internação foram incluídos no modelo. A incidência de EA graves é baixa e similar entre os comparadores. Os dados de incidência foram retirados da literatura quando disponível, ou de informação disponível do produto pelo fabricante. As probabilidades de incidência são específicas por tratamento, como demonstrado na Tabela 20.

**Tabela 20. Incidências de eventos adversos graves**

<b>Evento Adverso</b>	<b>SEC</b>	<b>ADA</b>	<b>UST</b>
Maligndades	0,003	0,006	0,006
Câncer de pele tipo não-melanoma	0,004	0,007	0,005
Infecções graves	0,014	0,052	0,010

ADA: adalimumabe, SEC: secuquinumabe, UST: ustequinumabe.

Fontes: Dixon *et al* (2016), bulas locais e internacionais de ADA e UST, além dos estudos clínicos de SEC.

#### 7.8.5 Quantificação e custeio dos recursos

Os custos incluídos no modelo foram de medicamentos, de acompanhamento médico e de eventos adversos. Os custos foram estimados através da quantificação de recursos utilizados e a valoração dos respectivos recursos na perspectiva do SUS.

##### 7.8.5.1 Custo dos medicamentos

No tratamento com agente biológico, o número de doses usado em cada período do modelo foi estimado com base nos esquemas de doses adotados nos estudos clínicos dos respectivos medicamentos, que estão em linha com as respectivas posologias recomendadas em bula de cada comparador para o tratamento da psoríase em placas (Tabela 21). Na terapia padrão, considerou-se que 90% recebiam terapia sistêmica (45% metotrexato e 45% acitretina).

**Tabela 21. Número de doses para cada agente biológico**

Semanas	N° de doses			
	SEC 300 mg	ADA 40 mg	UST 45 mg	UST 90 mg
<b>0-16</b>	7	10	2	2
<b>16-24</b>	2	4	1	1
<b>24-52</b>	7	14	3	3

ADA: adalimumabe, SEC: secuquinumabe, UST: ustequinumabe.

O custo unitário do agente biológico adalimumabe foi coletado da última compra realizada pelo Ministério da Saúde (MS), conforme publicada no Diário Oficial da União (DOU) - 21/12/2018. Já para ustequinumabe, utilizou-se como custo unitário a proposta de preço unitário para esta tecnologia, reportada no relatório de recomendação da CONITEC sobre a avaliação de incorporação dos biológicos para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave (CONITEC, 2018a). Para o cálculo do custo por dose de ustequinumabe, foi considerada uma média de peso corporal ponderada de 75,07% dos pacientes abaixo de 100kg e 24,93% acima de 100kg [equivalente a média de peso corporal de 86,6 kg ( $\pm 19,8$  kg)].

O custo dos medicamentos não biológicos metotrexato e ciclosporina foi estimado com base nas médias dos custos de aquisição destes medicamentos obtidos a partir do Painel de Preços em Saúde (2018). Já para secuquinumabe 300 mg, considerou-se o preço ofertado de R\$ 634,00. A Tabela 22 resume os custos de cada medicamento utilizados no modelo.

**Tabela 22. Custos dos medicamentos**

Medicamentos	Dosagem	Custo unitário	Fonte
<b>Biológicos sistêmicos</b>			
Secuquinumabe	300 mg	R\$ 634,00 por caneta (150 mg/mL)	Preço ofertado
Adalimumabe	40 mg	R\$ 477,34 por dose	DOU 21/12/2018
Ustequinumabe	45 mg ou 90 mg	R\$ 4.109,90 por dose <sup>(1),(2)</sup>	CONITEC, 2018a
<b>Não biológicos sistêmicos</b>			
Metotrexato 2,5 mg	30 mg/semana <sup>(3)</sup>	R\$ 10,92 por semana	Painel de preços <sup>(4)</sup>
Ciclosporina	2 x 150 mg/dia <sup>(3)</sup>	R\$ 18,24 por dia	Painel de preços <sup>(4)</sup>

1) Considerado o peso médio corporal de 86,6kg ( $\pm 19,8$  kg) para estimativa do custo por dose de ustequinumabe (75,07% dos pacientes em uso de ustequinumabe 45mg e 24,93% em uso de ustequinumabe 90 mg). (2) Para estimativa do custo de ustequinumabe, considerou-se o custo unitário de R\$3.289,82 para a apresentação de solução injetável 45 mg/0,5 mL, reportado no relatório de recomendação da CONITEC (2018a) sobre a avaliação de incorporação desta tecnologia para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave. (3) A dosagem de cada medicamento foi baseada no PCDT de psoríase (2013); (4) O custo por unidade dos medicamentos foi obtido do Painel de Preços, a partir de compras realizadas pelo Ministério da Saúde registradas no ano de 2018 (disponível em: [paineldeprescos.planejamento.gov.br](http://paineldeprescos.planejamento.gov.br)). (

### 7.8.5.2 Custos de acompanhamento médico

Os custos de acompanhamento médico neste modelo incluíram: consultas (4 ao ano), exames pré-tratamento (uma única vez antes do início de tratamento com agente biológico), exames de monitoramento dos pacientes com psoríase tratados com agentes biológicos e monitoramento dos pacientes em terapia padrão.

A Tabela 23 apresenta os números de consultas e de exames em cada período do modelo, considerados antes do início de tratamento com biológico e durante o monitoramento dos pacientes em uso da terapia biológica.

**Tabela 23. Consultas e exames de acordo com a terapia biológica adotada**

<b>Consultas/exames por período</b>	<b>SEC</b>	<b>ADA</b>	<b>UST</b>
<b>0-16 semanas</b>			
Número de consultas	1	2	1
Número de exames pré-tratamento	1	1	1
Número de exames monitoramento	2	2	2
<b>16-52 semanas</b>			
Número de consultas	3	2	3
Número de exames monitoramento	3	2	3

ADA: adalimumabe, SEC: secuquinumabe, UST: ustequinumabe.

Para cada consulta médica foi atribuído o valor de R\$ 10, de acordo com o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses e Próteses do SUS (SIGTAP) em fevereiro de 2019. Os custos de exames pré-tratamento e de monitoramento foram estimados também com base no SIGTAP, conforme detalhado na Tabela 24.

**Tabela 24. Custos pré-tratamento e monitoramento do tratamento com biológicos**

Exames	Custo unitário	Pré-tratamento	Monito-ramento	Código SIGTAP
Radiografia de tórax	R\$ 9,50	sim	—	02.04.03.015-3 - RADIOGRAFIA DE TORAX (PA E PERFIL)
Triagem do vírus da Hepatite B	R\$ 18,55	sim	—	02.02.03.097-0 - PESQUISA DE ANTIGENO DE SUPERFICIE DO VIRUS DA HEPATITE B (HBSAG)
Triagem do vírus da Hepatite C	R\$ 18,55	sim	—	02.02.03.067-9 - PESQUISA DE ANTICORPOS CONTRA O VIRUS DA HEPATITE C (ANTI-HCV)
Triagem HIV	R\$ 65,00	sim	—	02.02.03.004-0 - DETECCAO DE ÁCIDOS NUCLEICOS DO HIV-1 (QUALITATIVO)
Teste para tuberculose	R\$ 4,20	sim	sim	02.02.08.006-4 - BACIOSCOPIA DIRETA P/ BAAR TUBERCULOS (CONTROLE)
Hemograma completo	R\$ 4,11	sim	sim	02.02.02.038-0 – HEMOGRAMA COMPLETO
Ureia, Creatinina, Eletrólitos	R\$ 9,25	sim	sim	02.02.01.069-4 - DOSAGEM DE UREIA 02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA 02.02.01.060-0 - DOSAGEM DE POTASSIO 02.02.01.063-5 - DOSAGEM DE SODIO 02.02.01.021-0 - DOSAGEM DE CALCIO
Testes de função do fígado	R\$ 23,35	sim	sim	02.02.05.009-2 - DOSAGEM DE MICROALBUMINA NA URINA 02.02.01.065-1 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP) 02.02.01.064-3 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO) 02.02.01.042-2 - DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA 02.02.01.020-1 - DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES 02.02.01.046-5 - DOSAGEM DE GAMA-GLUTAMIL-TRANSFERASE (GAMA GT) 02.02.01.036-8 - DOSAGEM DE DESIDROGENASE LÁTICA
Velocidade de hemossedimentação	R\$ 2,73	sim	sim	02.02.02.015-0 - DETERMINACAO DE VELOCIDADE DE HEMOSSSEDIMENTACAO (VHS)
Proteína C-reativa	R\$ 2,83	sim	sim	02.02.03.020-2 - DOSAGEM DE PROTEINA C REATIVA
Teste de gravidez	R\$ 7,85	sim	sim	02.02.06.021-7 - DOSAGEM DE GONADOTROFINA CORIONICA HUMANA (HCG, BETA HCG)
<b>Total</b>		<b>R\$ 165,92</b>	<b>R\$ 54,32</b>	



Os custos do monitoramento de pacientes em uso da terapia padrão incluíram: dosagem de metotrexato, biópsia do fígado, dosagem de ciclosporina e fototerapia. A frequência de uso de cada recurso foi estimada conforme apresentado na Tabela 25.

**Tabela 25. Recursos utilizados no monitoramento de pacientes em uso da terapia padrão**

Procedimentos	Frequência	Média de uso
Dosagem de metotrexato	4 vezes ao ano	45% dos pacientes com terapia padrão
Biópsia do fígado	1 vez ao ano	4% dos pacientes em uso de metotrexato
Dosagem de ciclosporina	4 vezes ao ano	45% dos pacientes com terapia padrão
Fototerapia	24 sessões ao ano	16% dos pacientes com terapia padrão

Os custos unitários atribuídos a cada procedimento foram obtidos do SIGTAP e apresentados na Tabela 26.

**Tabela 26. Custos dos procedimentos utilizados na terapia padrão**

Procedimentos	Custo unitário	Código SIGTAP
Dosagem de metotrexato	R\$ 36,71	02.02.02.038-0 – HEMOGRAMA COMPLETO
		02.02.01.069-4 - DOSAGEM DE UREIA
		02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA
		02.02.01.060-0 - DOSAGEM DE POTASSIO
		02.02.01.063-5 - DOSAGEM DE SODIO
		02.02.01.021-0 - DOSAGEM DE CALCIO
		02.02.05.009-2 - DOSAGEM DE MICROALBUMINA NA URINA
		02.02.01.065-1 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP)
		02.02.01.064-3 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO)
		02.02.01.042-2 - DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA
02.02.01.020-1 - DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES		
02.02.01.046-5 - DOSAGEM DE GAMA-GLUTAMIL-TRANSFERASE (GAMA GT)		
02.02.01.036-8 - DOSAGEM DE DESIDROGENASE LÁTICA		
Biópsia do fígado	R\$ 71,15	02.01.01.021-6 - BIOPSIA DE FIGADO POR PUNCAO
Dosagem de ciclosporina	R\$ 58,61	02.02.07.018-2 - DOSAGEM DE CICLOSPORINA
Fototerapia	R\$ 4,00	03.03.08.010-8 - FOTOTERAPIA (POR SESSAO)

### 7.8.5.3 Custos de eventos adversos

Os eventos adversos graves decorrentes do tratamento com agente biológico considerados neste modelo foram malignidades (linfoma e melanoma), câncer de pele do tipo não-melanoma e infecções graves (sepse, tuberculose, pneumonia, infecções de pele e tecidos moles, infecções ósseas e articulares, e infecções do trato urinário).

Para o grupo de pacientes com terapia padrão, foram atribuídos custos de internação causada pela exacerbação da psoríase. Foi considerado que 82% dos pacientes tiveram uma internação ao ano e 18% tiveram 2,55/ano (NICE, 2015).

Para a valoração dos eventos, foi realizada uma revisão da literatura para o levantamento de publicações brasileiras sobre custos desses eventos adversos e foi encontrado um artigo que coletou custos do câncer de pele não melanoma (CPNM) e do melanoma cutâneo (MC) a partir da perspectiva do SUS e do sistema privado, no período de 2000 a 2007, referentes ao Estado de São Paulo (Souza *et al.*, 2011). Neste estudo, as informações financeiras para o sistema público foram obtidas do SIA/SUS e SIH/SUS (ambulatorial e hospitalar, respectivamente). O estudo mostrou que a média dos custos diretos unitários do tratamento do CPNM e do MC para o SUS foi, respectivamente, de R\$ 1.172,00 e de R\$ 13.062,40 (Tabela 27). Apesar de ser um estudo antigo, optou-se por não corrigir os valores de acordo com a inflação.

Para os demais eventos, não foram encontradas publicações brasileiras sobre custos na perspectiva do SUS, portanto, foram considerados apenas os valores médios de internação obtidos do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) correspondentes ao período de Janeiro a Dezembro de 2018, conforme descrito na Tabela 27.

**Tabela 27. Custos unitários dos eventos adversos**

Eventos	Custo (R\$)	Fonte / Código do procedimento hospitalar no SUS
Psoríase	R\$ 394,27	03.03.08.009-4 TRATAMENTO DE OUTRAS AFECCOES DA PELE E DO TECIDO SUBCUTANEO
Sepse	R\$ 371,38	03.03.01.006-1 TRATAMENTO DE DOENÇAS INFECCIOSAS E INTESTINAIS
Linfoma	R\$ 962,66	03.04.10.002-1 TRATAMENTO CLÍNICO DE PACIENTE ONCOLÓGICO
Melanoma	R\$ 13.062,40	Souza <i>et al.</i> , 2011
Câncer de pele tipo não-melanoma	R\$ 1.172,00	Souza <i>et al.</i> , 2011
Tuberculose	R\$ 1.990,94	03.03.01.021-5 TRATAMENTO DE TUBERCULOSE (A15 a A19)
Pneumonia	R\$ 1.026,96	03.03.14.015-1 TRATAMENTO DE PNEUMONIAS OU INFLUENZA (GRIPE)
Infecção de pele e tecidos moles	R\$ 421,82	03.03.08.006-0 TRATAMENTO DE ESTAFILOCOCCIAS
Infecção óssea e articulares	R\$ 874,59	04.08.06.055-7 TRATAMENTO CIRÚRGICO DE ARTRITE INFECCIOSA (GRANDES E MÉDIAS ARTICULAÇÕES)
Infecção do trato urinário	R\$ 380,63	03.03.15.005-0 TRATAMENTO DE OUTRAS DOENCAS DO APARELHO URINARIO

### 7.8.6 Análise de sensibilidade

As incertezas sobre os parâmetros-chave e as implicações no uso de diferentes estimativas foram testadas através da análise de sensibilidade univariada. A descrição dos parâmetros avaliados encontra-se na Tabela 28.

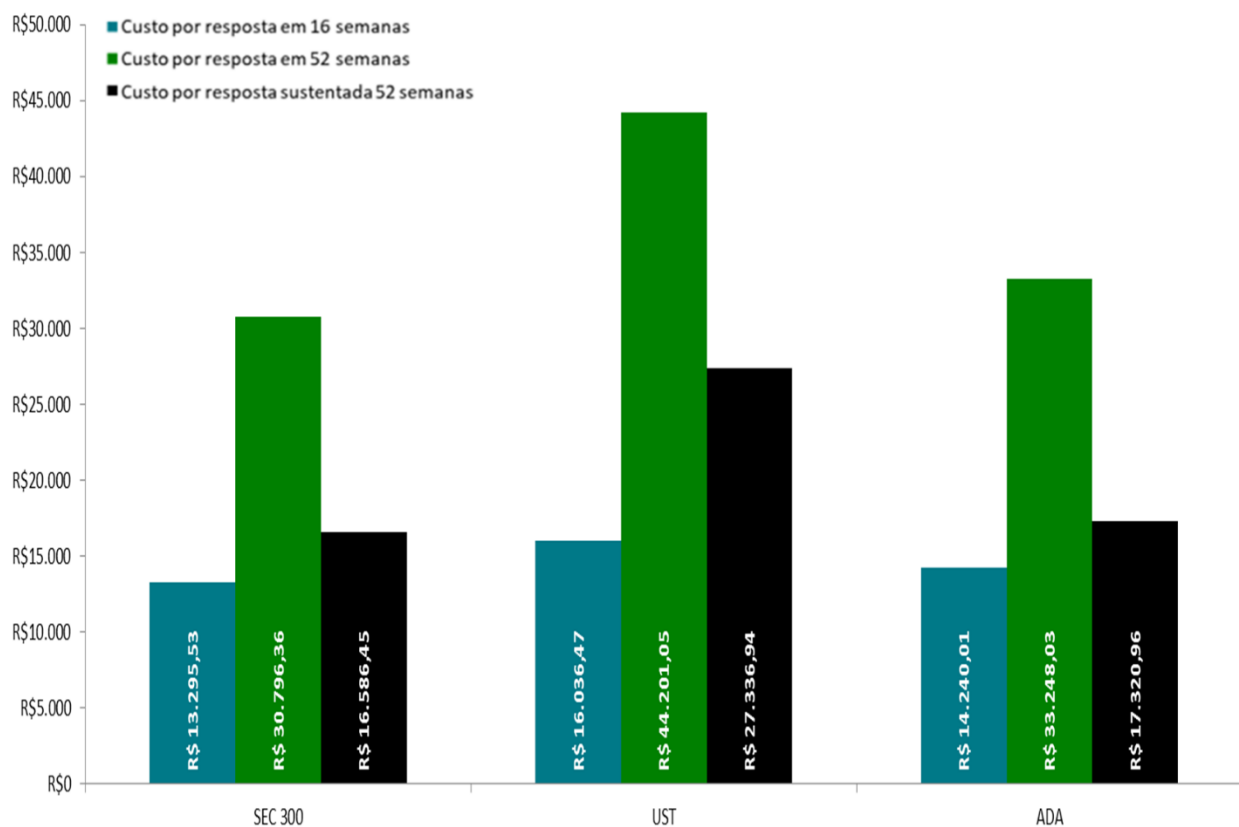
**Tabela 28. Parâmetros avaliados na análise de sensibilidade univariada**

Parâmetros	Caso Base	Descrição da variável testada
Custo dos comparadores	Adalimumabe: R\$ 477,34 por dose Ustequinumabe: R\$ 4.109,90 por dose	Redução de 5%
Custos no ano 1	Custos com biológicos, consultas, exames e eventos adversos	Custos com biológicos apenas

## 7.9 Resultados

### 7.9.1 Resultado do caso base

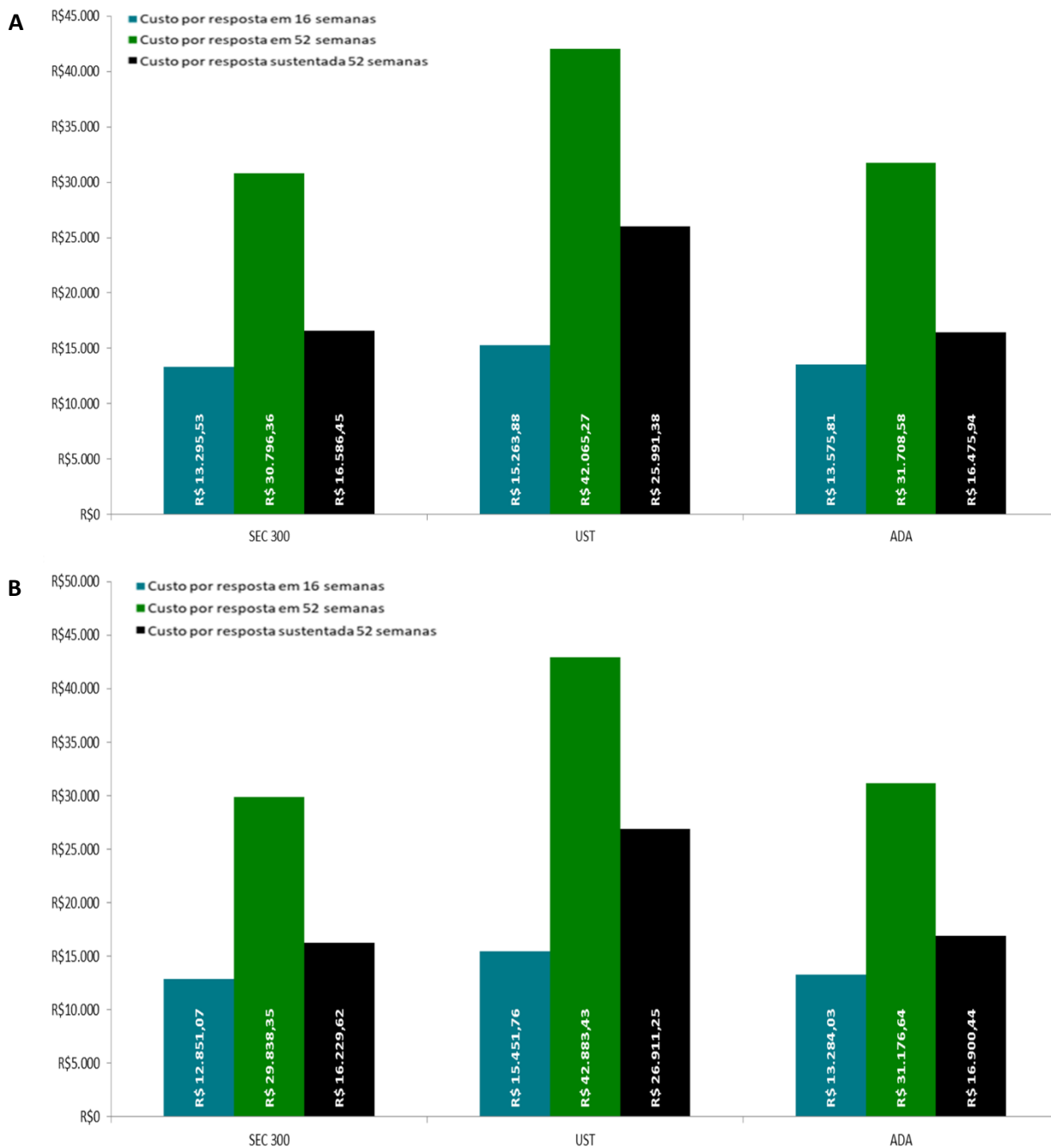
Os resultados obtidos no caso base expressos em “custos por resposta PASI  $\geq 90$ ” dos biológicos seguidos de terapia padrão são apresentados na Figura 20.



**Figura 20.** Resultados do caso base: custo por resposta PASI  $\geq 90$  das terapias biológicas seguidas da terapia padrão no período de 16 semanas e de 52 semanas e custo por resposta sustentada de PASI  $\geq 90$  (entre 16 e 52 semanas) dos agentes biológicos seguidos de terapia padrão. ADA: adalimumabe; SEC: secuquinumabe; UST: ustequinumabe.

## 7.9.2 Resultados da análise de sensibilidade

Os resultados obtidos na análise de sensibilidade univariada são apresentados na Figura 21.



**Figura 21.** Resultados da análise de sensibilidade univariada de secuquinumabe seguido de terapia padrão *versus* adalimumabe e ustequinumabe, seguidos de terapia padrão, considerando os seguintes cenários: (A) Redução de 5% no custo dos comparadores; e (B) Custo do ano 1 (dos biológicos apenas). ADA: adalimumabe; SEC: secuquinumabe; UST: ustequinumabe.

## **7.10 Conclusões**

De acordo com o modelo, o secuquinumabe mostrou-se como a alternativa biológica com melhor relação de custo por resposta PASI  $\geq 90$ , em comparação com os demais tratamentos biológicos disponíveis no SUS para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave. Os resultados em 16 semanas e em 52 semanas foram de R\$ 13.296 e de R\$ 30.796 por resposta PASI  $\geq 90$ , respectivamente. O custo por resposta sustentada de PASI  $\geq 90$  com secuquinumabe foi de R\$ 16.586.

Os resultados das análises de sensibilidade confirmaram os resultados obtidos no caso base, sendo que em todos os cenários avaliados, o secuquinumabe mostrou-se como a alternativa biológica com melhor relação custo por resposta.

## 8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

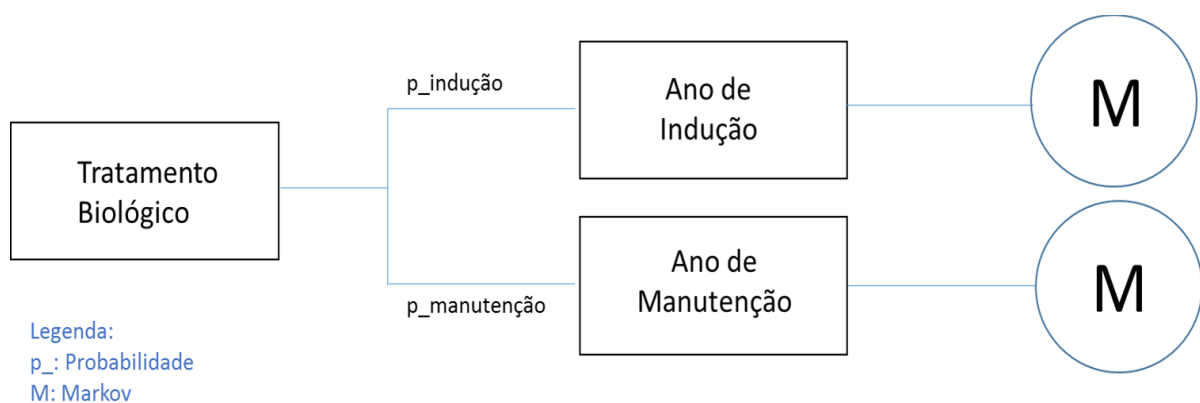
### 8.1 Objetivo

Uma análise de impacto orçamentário foi realizada com o objetivo de estimar a quantidade de recursos necessários para viabilizar o posicionamento do secuquinumabe na primeira etapa de terapia biológica para pacientes com psoríase em placas moderada a grave, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) no âmbito federal, num horizonte de tempo de 5 anos.

### 8.2 Método

Foi desenvolvido um modelo que estima o número de pacientes com psoríase elegíveis ao tratamento com biológicos e o investimento necessário para o posicionamento de secuquinumabe na primeira etapa de terapia biológica no SUS.

A partir da distribuição atual dos tratamentos biológicos no mercado de psoríase em placas moderada a grave e a partir da distribuição destes pacientes entre os perfis de ano de tratamento (indução e manutenção) no Ano 1, foi elaborado um modelo de Markov que simula o fluxo de tratamento com biológicos no SUS, conforme Figuras 21 e 23.



**Figura 22.** Distribuição dos pacientes entre os tratamentos



**Figura 23.** Desenho do modelo de Markov

Neste modelo, os pacientes transitam entre o primeiro, segundo ou terceiro agente biológico de acordo com o posicionamento do medicamento entre as etapas de tratamento (1ª, 2ª ou 3ª etapa). Dessa forma, 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, deixando o modelo após a falha de todos os tratamentos disponíveis no SUS.

Os custos de tratamentos são aplicados de acordo com o biológico utilizado e de acordo com o ano de tratamento em questão (custo de manutenção ou custo de indução), sendo o impacto orçamentário calculado por meio da comparação do cenário atual (com secuquimumabe após falha do tratamento com adalimumabe) *versus* cenário pós-incorporação de secuquimumabe (secuquimumabe já na primeira etapa de terapia biológica).

### **8.2.1 Comparadores**

Os comparadores adotados na análise de impacto orçamentário foram:

- Secuquimumabe
- Adalimumabe
- Ustequimumabe

### **8.2.2 População de pacientes elegíveis ao tratamento com biológicos no Ano 1**

Segundo a CONITEC, por meio de uma análise, realizada a partir dos dados obtidos no sistema de informações do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica do Ministério



da Saúde (CEAF/MS), estimando a população total com psoríase em placas moderada a grave nos anos de 2011 a 2016 por meio da frequência do uso de medicamentos sintéticos destes pacientes, estimou-se que 7.096 pacientes com psoríase em placas moderada a grave serão tratados com biológicos no ano de 2020, sendo este o número total de pacientes no Ano 1 deste modelo. (CONITEC, 2018a).

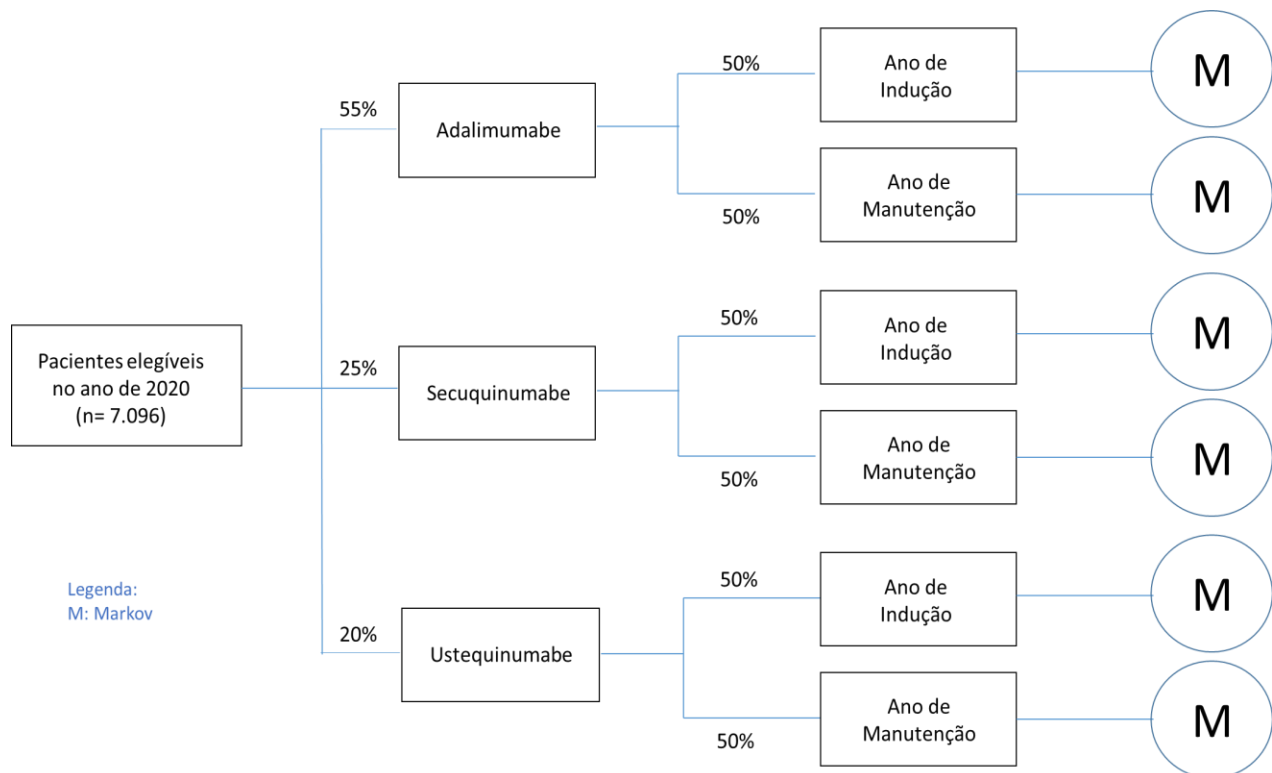
### **8.2.2.1 Distribuição dos pacientes elegíveis no Ano 1**

De acordo com esta mesma projeção realizada pela CONITEC, no primeiro ano da incorporação dos biológicos (2019) foi estimada uma quantidade de 1.099 pacientes com psoríase entrando no SUS (CONITEC, 2018a). Quando comparamos os dois anos, ou seja, o Ano 1 deste modelo com o ano anterior (2019), observa-se que apenas uma parcela pequena do total de pacientes elegíveis aos biológicos entrariam no SUS no ano da incorporação, transferindo a entrada da maioria dos pacientes com psoríase para o ano seguinte (2020).

Essa diferença no número de pacientes entrando no sistema que ocorre entre o primeiro e segundo ano da incorporação, provavelmente ocorre devido ao fato de que, uma vez incorporada, a tecnologia não é disponibilizada imediatamente para os pacientes a ela destinados, havendo um período de “adaptação” do sistema de saúde para poder ofertar a tecnologia para a população (neste período ocorre a negociação, organização da distribuição e do armazenamento, entre outros processos diretamente relacionadas a oferta da tecnologia no SUS).

Assim, considerando que a maioria dos pacientes hoje em tratamento com biológicos fora do SUS migrariam para o sistema público apenas no ano de 2020, espera-se que muitos destes pacientes já estejam em uso de outro biológico sem ser o adalimumabe, ou seja, não entrariam necessariamente no modelo como adalimumabe em 1ª etapa. Dessa forma, parte dos 7.096 pacientes do Ano 1, entrariam no modelo já em tratamento com secuquimumabe e ustequimumabe.

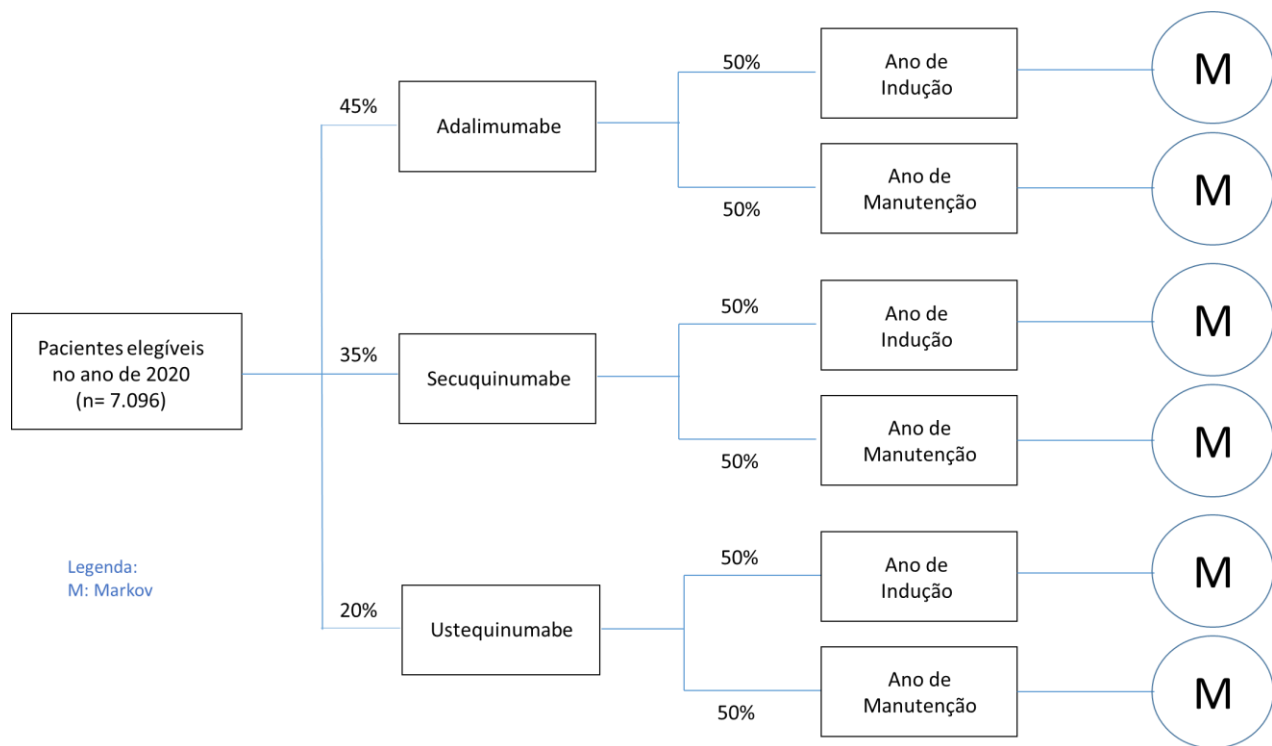
Como ainda não há informações disponíveis no SUS para estimar a presente distribuição destes pacientes entre as 3 terapias disponíveis no SUS (adalimumabe, secuquinumabe e ustequinumabe), optou-se por utilizar o *Market Share* destes medicamentos no mercado total de psoríase em placas moderada a grave, obtido por meio de pesquisa promovida pela IQVIA para o ano de 2018 (IQVIA Therapy Monitor – Onda 4: Set’18 à Nov’18). Conforme os resultados desta pesquisa, a distribuição dos pacientes com psoríase (considerando 1ª e 2ª etapa de tratamento) acontece na proporção de 55%, 25% e 20% para adalimumabe, secuquinumabe e ustequinumabe, respectivamente. Considerando esta distribuição no cenário atual do modelo, utilizou-se como premissa que 50% dos pacientes estariam no ano de manutenção de tratamento (pacientes em tratamento de indução ou manutenção no ano anterior) e 50% estariam em tratamento de indução (pacientes migrantes de outro biológico no ano anterior ou pacientes *naïve*). A Figura 24 exemplifica a distribuição entre os tratamentos biológicos e entre ano de manutenção/indução no cenário atual, para o Ano 1.



**Figura 24.** Distribuição dos pacientes entre os tratamentos no cenário atual no Ano 1

No cenário proposto, com secuquinumabe e adalimumabe na mesma etapa de tratamento (1ª etapa) e o ustequinumabe na falha destes medicamentos (2ª etapa), a tendência seria o nivelamento do *Market Share* dos medicamentos em 1ª etapa ao longo dos anos.

Desta forma, com o posicionamento de secuquinumabe na 1ª etapa de tratamento, seria esperado um reflexo desta tendência na distribuição dos pacientes logo no primeiro ano da mudança do PCDT. Sendo assim, no cenário proposto foi adotada uma distribuição dos pacientes com psoríase para o Ano 1 na proporção de 45%, 35% e 20% para adalimumabe, secuquinumabe e ustequinumabe, respectivamente, conforme apresentada na Figura 25.



**Figura 25.** Distribuição dos pacientes entre os tratamentos no cenário proposto no Ano 1

### 8.2.3 População de novos pacientes elegíveis a terapia biológica no Anos 2021-2024

Para a estimativa de novos pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave elegíveis para o tratamento com biológicos no SUS nos anos seguintes (2021 a 2024), utilizou-se a média de pacientes novos obtida na projeção de pacientes reportada no relatório de recomendação da CONITEC (CONITEC, 2018a) para os anos de 2020 a 2023, aplicando-a anualmente nos Anos 2 a 4 do modelo. A Tabela 29 apresenta a projeção da CONITEC e a estimativa anual média de novos pacientes elegíveis a terapia biológica.

**Tabela 29. Estimativa anual de novos pacientes elegíveis**

	<b>2020 (Ano 1)</b>	<b>2021 (Ano 2)</b>	<b>2022 (Ano 3)</b>	<b>2023 (Ano 4)</b>	<b>Novos pacientes (2021-2024)*</b>
Pacientes (n)	7.096	7.744	8.152	8.559	488

\*Estimado a partir da média da diferença de novos pacientes entre os anos 2020 e 2023.

#### 8.2.3.1 Distribuição dos pacientes novos nos Ano 2 a 4

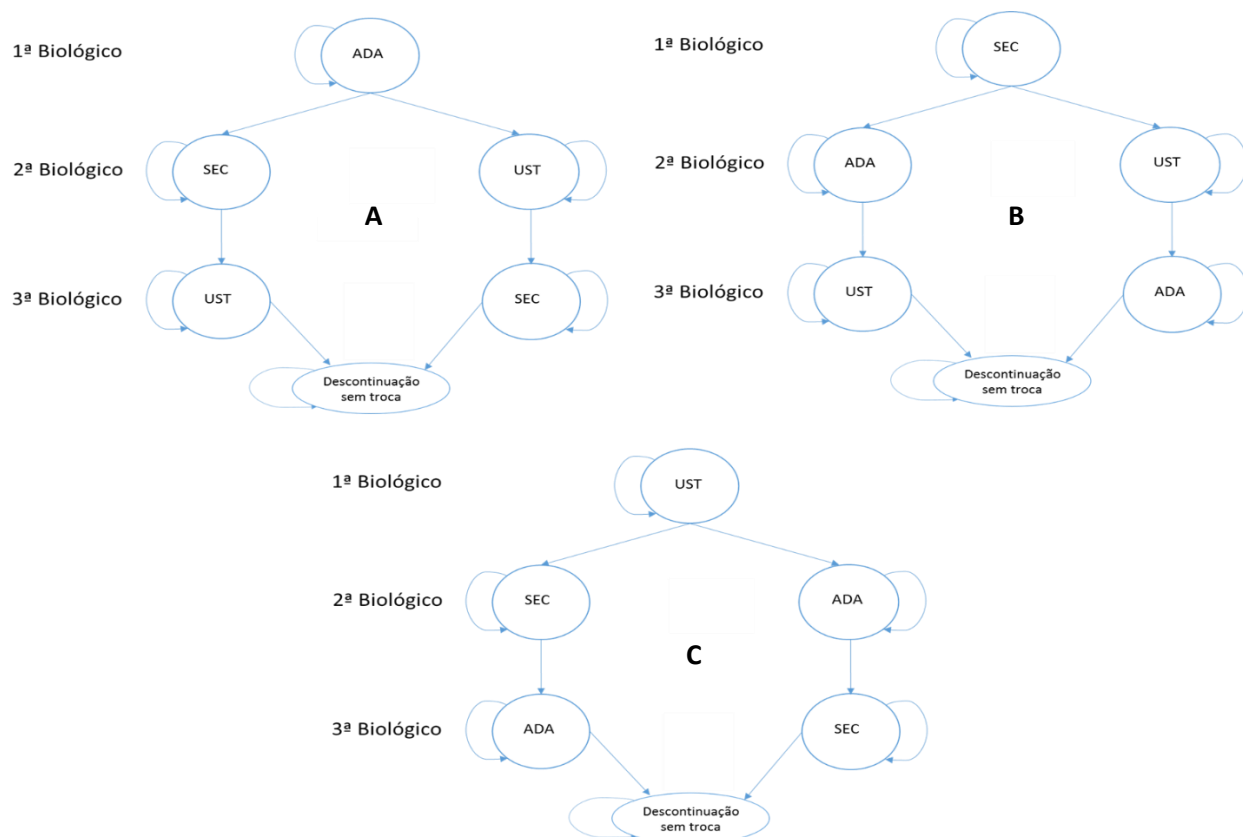
Uma vez que grande parte dos pacientes de psoríase em placas moderada que estão hoje em tratamento com biológicos fora do SUS migrariam para o sistema público no ano de 2020, foi considerado como premissa neste modelo que todo os pacientes ingressantes no SUS, a partir de 2021, seriam pacientes *naïve*, ou seja, pacientes sem utilização prévia de biológicos. Portanto, 100% dos pacientes novos, entre 2021 e 2024, entrariam no modelo na 1ª etapa de tratamento, ou seja, 100% em adalimumabe no cenário atual e 50% em adalimumabe e 50% em secuquinumabe no cenário proposto.

#### 8.2.4 Migração de pacientes entre as terapias biológicas

Neste modelo, considerou-se uma taxa de descontinuação de 23% para cada ciclo, baseada em duas publicações do registro britânico BADBIR, que reportaram uma taxa de sobrevivência dos tratamentos biológicos de 77% tanto para pacientes *naïve* (N=3.523) quanto para pacientes em

segunda etapa de tratamento (N=1.239), no primeiro ano de tratamento (Warren *et al.*, 2015; Iskandar *et al.*, 2018).

Ao entrar no modelo os pacientes migram, conforme a taxa de descontinuação utilizada anualmente, entre todos os tratamentos disponíveis no SUS (adalimumabe, secuquinumabe e ustequinumabe). Após esgotadas todas as opções (portanto, os três biológicos), os pacientes saem do modelo, na mesma razão da taxa de descontinuação anual aplicada. A Figura 26 exemplifica os possíveis fluxos de tratamentos (Cadeias de Markov):



**Figura 26.** Fluxos de tratamentos do modelo (A) Pacientes entrando no modelo em tratamento com adalimumabe (pacientes entrando no Ano 1 e pacientes *naïve* em ambos os cenários); (B) Pacientes entrando no modelo em tratamento com secuquinumabe (pacientes entrando no Ano 1 e pacientes *naïve* no cenário proposto); (C) Pacientes entrando no modelo em tratamento com ustequinumabe (pacientes entrando no Ano 1); ADA: adalimumabe; SEC: secuquinumabe; UST: ustequinumabe.

## 8.2.5 Número total de pacientes estimados

De acordo com as premissas adotadas no modelo, para cada biológico, foi estimado o número de pacientes em tratamento de indução e de manutenção no Ano 1 e estimado, para os Ano 2, 3 e 4, o número de pacientes *naïve* (tratados com o 1º biológico), o número de pacientes que migraram de outra terapia biológica em fase de indução (1º ano de tratamento), e o número de pacientes com mais de um ano de tratamento com biológico (>1 ano), ou seja, na fase de manutenção, conforme detalhado na Tabela 30 (cenário atual) e na Tabela 31 (cenário proposto).

**Tabela 30. Estimativa do número total de pacientes do cenário atual (secuquinumabe após falha de adalimumabe)**

Tratamento biológico	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
<i>Adalimumabe:</i>					
- Ano 1 - Indução	1.951	-	-	-	-
- Ano 1 - Manutenção	1.951	-	-	-	-
- Anos 2-5 <i>Naïve</i>	-	488	488	488	488
- ≤ 1 ano	-	367	367	348	318
- >1 ano	-	3.005	2.972	2.947	2.912
<b>- Total</b>	<b>3.903</b>	<b>3.860</b>	<b>3.827</b>	<b>3.782</b>	<b>3.718</b>
<i>Secuquinumabe:</i>					
- Ano 1 - Indução	887	0	0	0	0
- Ano 1 - Manutenção	887	0	0	0	0
- Anos 2-5 <i>Naïve</i>	0	0	0	0	0
- ≤ 1 ano	0	612	668	692	695
- >1 ano	0	1.366	1.523	1.687	1.832
<b>- Total</b>	<b>1.774</b>	<b>1.978</b>	<b>2.191</b>	<b>2.379</b>	<b>2.527</b>
<i>Ustequinumabe:</i>					
- Ano 1 - Indução	710	0	0	0	0
- Ano 1 - Manutenção	710	0	0	0	0
- Anos 2-5 <i>Naïve</i>	0	0	0	0	0
- ≤ 1 ano	0	653	709	730	730
- >1 ano	0	1.093	1.344	1.581	1.780
<b>- Total</b>	<b>1.419</b>	<b>1.746</b>	<b>2.053</b>	<b>2.311</b>	<b>2.510</b>
<b>Total Geral</b>	<b>7.096</b>	<b>7.584</b>	<b>8.071</b>	<b>8.473</b>	<b>8.755</b>

*Naïve*: 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 31. Estimativa do número total de pacientes do cenário atual (secuquinumabe já na primeira etapa de tratamento).**

Tratamento biológico	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
<i>Adalimumabe:</i>					
- Ano 1 - Indução	1.597	0	0	0	0
- Ano 1 - Manutenção	1.597	0	0	0	0
- Anos 2-5 <i>Naïve</i>	0	244	244	244	244
- ≤ 1 ano	0	449	477	481	471
- >1 ano	0	2.459	2.427	2.423	2.424
- Total	<b>3.193</b>	<b>3.151</b>	<b>3.147</b>	<b>3.148</b>	<b>3.139</b>
<i>Secuquinumabe:</i>					
- Ano 1 - Indução	1.242	0	0	0	0
- Ano 1 - Manutenção	1.242	0	0	0	0
- Anos 2-5 <i>Naïve</i>	0	244	244	244	244
- ≤ 1 ano	0	530	558	558	542
- >1 ano	0	1.912	2.069	2.211	2.320
- Total	<b>2.484</b>	<b>2.687</b>	<b>2.871</b>	<b>3.013</b>	<b>3.106</b>
<i>Ustequinumabe:</i>					
- Ano 1 - Indução	710	0	0	0	0
- Ano 1 - Manutenção	710	0	0	0	0
- Anos 2-5 <i>Naïve</i>	0	0	0	0	0
- ≤ 1 ano	0	653	709	730	730
- >1 ano	0	1.093	1.344	1.581	1.780
- Total	<b>1.419</b>	<b>1.746</b>	<b>2.053</b>	<b>2.311</b>	<b>2.510</b>
<b>Total Geral</b>	<b>7.096</b>	<b>7.584</b>	<b>8.071</b>	<b>8.473</b>	<b>8.755</b>

*Naïve:* 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.

Segundo a estimativa de pacientes encontrada no modelo apresentado, no Ano 4 (2023) teríamos uma quantidade de 8.473 pacientes com psoríase em placas moderada a grave em tratamentos com biológicos no SUS. Tal estimativa aproxima-se do número encontrado na projeção realizada pela CONITEC: 8.559 pacientes (CONITEC, 2018a). A semelhança dos números estimados é observada em todos os anos da projeção citada, conforme observada na Tabela 32.

**Tabela 32. Comparação projeção de pacientes CONITEC vs. modelo Novartis**

Tratamento biológico	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Projeção CONITEC	7.096	7.744	8.152	8.559	-
Modelo Novartis	7.096	7.584	8.071	8.473	8.755

Em termos de *Market Share*, observa-se que a premissa de nivelamento da proporção de pacientes entre secuquimumabe e adalimumabe no cenário proposto, é confirmada neste modelo para os últimos anos desta análise, conforme observado na Tabela 33.

**Tabela 33. Market Share do tratamentos biológicos nos cenário atual e proposto**

Tratamento biológico	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
<b>Cenário Atual</b>					
Adalimumabe	55%	51%	47%	45%	42%
Secuquimumabe	25%	26%	27%	28%	29%
Ustequimumabe	20%	23%	25%	27%	29%
<b>Cenário Proposto</b>					
Adalimumabe	45%	42%	39%	37%	36%
Secuquimumabe	35%	35%	36%	36%	35%
Ustequimumabe	20%	23%	25%	27%	29%

### 8.2.6 Custo anual de medicamentos

O custo anual total dos medicamentos (Tabela 34) 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 52 semanas de tratamento, baseado no esquema de administração em bula dos medicamentos adalimumabe, secuquimumabe e ustequimumabe por meio da contagem de doses em semanas. 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 34. Custo anual total dos medicamentos.**

Tratamento biológico	# unidades farmacêuticas			Custo anual	
	Ano 1	Ano 2*	Custo unitário (R\$)	Ano 1 (R\$)	Ano 2* (R\$)
<b>Adalimumabe</b>	28	26	477,34 <sup>1</sup>	13.365,52	12.410,84
<b>Secuquinumabe</b>					
– n° canetas preenchidas de 150 mg/mL	32	26	634,00 <sup>1</sup>	20.288,00	16.484,00
<b>Ustequinumabe</b>					
– n° frascos-ampola de 45mg/10mL ou 95mg/10mL	5	4,33 <sup>†</sup>	4.109,97 <sup>2</sup>	20.549,86	17.809,88

<sup>1</sup> Diário Oficial da União (DOU) referente à compra realizada pelo Ministério da Saúde de adalimumabe (DOU 21/12/2018) e secuquinumabe (DOU 24/12/2018).

<sup>2</sup> Para estimativa deste custo, considerou-se uma média corporal de 86,6 kg ( $\pm 19,8$  kg) para o cálculo da dose e o custo unitário de R\$3.289,82 para a apresentação de solução injetável 45 mg/0,5 mL, reportado no relatório de recomendação da CONITEC (2018a) sobre a avaliação de incorporação desta tecnologia para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave.

<sup>†</sup> Devido as variações de doses utilizadas entre anos consecutivos de manutenção com ustequinumabe, utilizou-se a dose média de três anos seguidos de tratamento (a partir do 4º ano tratamento, volta-se ao padrão de doses inicial: 5, 4 e 4 doses para os anos 1, 2 e 3 de manutenção, respectivamente). \*Ano 2: do segundo ano em diante.

### 8.2.7 Análise de sensibilidade

As incertezas sobre os resultados foram estimadas através das análises de sensibilidade univariada. O primeiro parâmetro avaliado foi a quantidade de novos pacientes (*naïve*) entrando no SUS anualmente a partir de 2021 (Ano 2). Apesar do número de pacientes *naïve* estimado ser calculado por meio da projeção realizada pela própria CONITEC (CONITEC, 2018a), utilizou-se uma variação de  $\pm 20\%$  sobre esse parâmetro para endereçar qualquer incerteza sobre esta estimativa.

Um segundo parâmetro testado foi a taxa de descontinuação dos tratamentos biológicos, adotando-se uma taxa de 35%, conforme a taxa de falha média utilizada pela CONITEC em seu relatório de avaliação dos medicamentos biológicos para psoríase no SUS (CONITEC, 2018a). Por fim, foi testado a quantidade de doses de secuquinumabe, para os tratamentos de indução e manutenção, conforme a posologia estabelecida em bula, ou seja, considerando uma dose mensal (independente do número de semanas/intervalo de 7 dias). Todos os parâmetros testados estão resumidos na Tabela 35.

**Tabela 35. Parâmetros testados na análise de sensibilidade univariada**

Parâmetro	Caso Base	Análise de sensibilidade	Fonte
Entrada de pacientes naíve (Anos 2-5)	488	Mínima: - 20% Máxima: + 20%	Premissa
Taxa de descontinuação	23%	35%	Premissa
Posologia mensal para secuquinumabe	Dose indução: 32 doses Dose manutenção: 26 doses	Dose indução: 30 doses Dose manutenção: 24 doses	Bula Consentyx <sup>®</sup>

ADA: adalimumabe; SEC: secuquinumabe; UST: Ustequinumabe

### 8.3 Resultados do caso base

De acordo com as premissas adotadas no modelo, estima-se que seja necessário um investimento de R\$ 3,9 milhões aproximadamente, no primeiro ano do posicionamento de secuquinumabe na 1ª etapa de tratamento da psoríase em placas moderada a grave, com um impacto acumulado de aproximadamente R\$ 15,9 milhões em 5 anos – Tabela 36.

**Tabela 36. Resultados do caso base**

<b>CENÁRIO ATUAL (secuquinumabe apenas na 2ª etapa de terapia biológica)</b>					
Tratamento	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
<b>ADA</b>	R\$ 50.299.988,90	R\$ 48.722.488,40	R\$ 48.313.865,38	R\$ 47.739.589,31	R\$ 46.911.836,76
<b>SEC</b>	R\$ 32.616.764,00	R\$ 34.933.678,96	R\$ 38.660.897,46	R\$ 41.847.520,73	R\$ 44.297.829,73
<b>UST</b>	R\$ 27.220.071,39	R\$ 32.877.957,66	R\$ 38.506.768,83	R\$ 43.165.417,99	R\$ 46.705.707,53
<b>TOTAL</b>	<b>R\$ 110.136.824,30</b>	<b>R\$ 116.534.125,02</b>	<b>R\$ 125.481.531,68</b>	<b>R\$ 132.752.528,03</b>	<b>R\$ 137.915.374,01</b>
<b>CENÁRIO PROPOSTO (secuquinumabe já na 1ª etapa de terapia biológica)</b>					
Tratamento	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
<b>ADA</b>	R\$ 41.154.536,38	R\$ 39.773.025,31	R\$ 39.748.535,09	R\$ 39.766.511,71	R\$ 39.643.455,25
<b>SEC</b>	R\$ 45.663.469,60	R\$ 47.231.713,40	R\$ 50.377.617,57	R\$ 52.717.450,51	R\$ 54.181.296,02
<b>UST</b>	R\$ 27.220.071,39	R\$ 32.877.957,66	R\$ 38.506.768,83	R\$ 43.165.417,99	R\$ 46.705.707,53
<b>TOTAL</b>	<b>R\$ 114.038.077,37</b>	<b>R\$ 119.882.696,38</b>	<b>R\$ 128.632.921,50</b>	<b>R\$ 135.649.380,20</b>	<b>R\$ 140.530.458,79</b>
<b>DIFERENÇA CENÁRIO ATUAL VS. CENÁRIO PROPOSTO</b>					
	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
<b>Impacto (R\$)</b>	<b>3.901.253,07</b>	<b>3.348.571,35</b>	<b>3.151.389,82</b>	<b>2.896.852,18</b>	<b>2.615.084,78</b>
<b>Impacto (%)</b>	<b>4%</b>	<b>3%</b>	<b>3%</b>	<b>2%</b>	<b>2%</b>

ADA: adalimumabe; SEC: secuquinumabe; UST: Ustequinumabe

### 8.3.1 Resultados da análise de sensibilidade

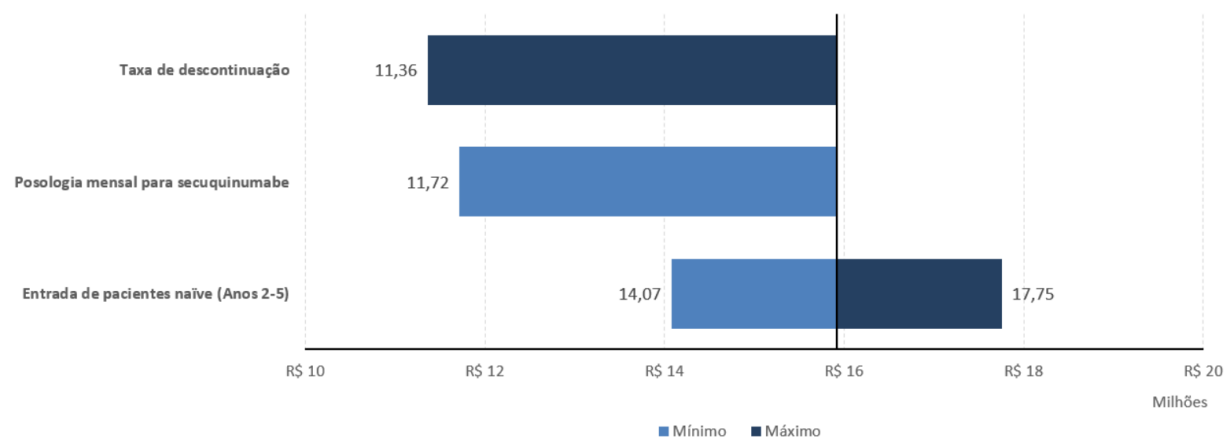
Os resultados dos cenários avaliados são resumidos na Tabela 37. Todos os cenários apontam para um incremento no orçamento do SUS, que varia de R\$ 11,4 milhões a R\$ 17,8 milhões, ao longo de 5 anos, respectivamente, no cenário em que se considera que uma taxa de descontinuação de 35% e no cenário em que se considera um aumento de 20% na quantidade de pacientes naïve entrando a cada ano no SUS.

**Tabela 37. 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	3.901.253,07	3.348.571,35	3.151.389,82	2.896.852,18	2.615.084,78
Entrada de pacientes naïve (Anos 2-5) (-20%)	3.901.253,07	3.010.985,08	2.699.677,45	2.383.780,95	2.079.231,77
Entrada de pacientes naïve (Anos 2-5) (+20%)	3.901.253,07	3.686.157,63	3.603.102,19	3.409.923,40	3.150.937,80
Taxa de descontinuação (35%)	3.901.253,07	2.707.002,13	2.070.856,28	1.546.307,47	1.133.899,68
Posologia mensal - SEC	3.001.480,27	2.450.039,50	2.289.369,28	2.093.027,35	1.881.315,93

ADA: adalimumabe; c.a: cenário atual; c.p.: cenário proposto

A Figura 27 apresenta o diagrama em tornado dos resultados acumulados nos 5 anos de horizonte temporal.



**Figura 27.** Diagrama em tornado referente à análise de sensibilidade univariada

#### **8.4 Conclusões**

A estimativa de impacto orçamentário mostrou que para o posicionamento do secuquinumabe na primeira etapa de terapia biológica seria necessário um investimento de aproximadamente R\$ 15,9 milhões ao longo de 5 anos.

Importante destacar que, em um cenário de restrição orçamentária, no qual o governo deve prezar pela realocação dos recursos disponíveis visando a oferta de melhores serviços de saúde para a população brasileira, o investimento necessário para a oferta do melhor tratamento disponível no SUS para psoríase em placas moderada a grave logo na 1ª etapa de tratamento biológico, torna-se plausível diante de sua baixa magnitude e diante da eficiência alocativa resultante do próprio processo de ATS. Neste contexto, parte da economia gerada por meio da incorporação de uma outra tecnologia como, por exemplo, a economia proporcionada pela incorporação de secuquinumabe nas indicações de artrite psoriásica e espondilite anquilosante, poderia suprir esse investimento necessário.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abuabara, K., Azfar, R. S., Shin, D. B., Neimann, A. L., Troxel, A. B., & Gelfand, J. M. (2010). Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: A population-based cohort study in the United Kingdom. *British Journal of Dermatology*, 163(3), 586–592. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09941.x
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, (AEMPS, 2015). *Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) – Secukinumab\_Psoriasis/V1/11112015*. Acessado em 18 outubro, 2017 de <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-secukinumab-Cosentyx.pdf>
- Amin, M., No, D. J., Egeberg, A., & Wu, J. J. (2018). Choosing First-Line Biologic Treatment for Moderate-to-Severe Psoriasis: What Does the Evidence Say? *American Journal of Clinical Dermatology*, 19(1), 1-13. DOI: 10.1007/s40257-017-0328-3
- Armstrong, A. W., Schupp, C., Wu, J., & Bebo, B. (2012). Quality of Life and Work Productivity Impairment among Psoriasis Patients: Findings from the National Psoriasis Foundation Survey Data 2003–2011. *PLoS ONE*, 7(12), e52935. DOI: 10.1371/journal.pone.0052935
- Armstrong, A.W., Harskamp, C.T., Armstrong, E.J. (2013a). Psoriasis and the Risk of Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 149(1), 84–91. DOI: 10.1001/2013.jamadermatol.406
- Armstrong, A.W., Robertson, A.D., Wu, J., Schupp, C., Lebwohl, M.G. (2013b). 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. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.5264
- Bagel, J., Duffin, K.C., Moore, A., Ferris, L.K., Siu, K., Steadman, J., ... Lebwohl, M. (2017, October). The effect of secukinumab on moderate-to-severe scalp psoriasis: Results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3b study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 77(4), 667–674. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.05.033
- Bagel, J., Nia, J., Hashim, P.W., Patekar, M., de Vera, A., Hugot, S., ... Lebwohl, M. (2018). Secukinumab is Superior to Ustekinumab in Clearing Skin in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis (16-Week CLARITY Results). *Dermatology and Therapy*, 8(4), 571-579. DOI: 10.1007/s13555-018-0265-y
- Bissonnette, R., Luger, T., Thaçi, D., Toth, D., Lacombe, A., Xia, S., ... Mrowietz, U. (2018). Secukinumab Demonstrates High Sustained Efficacy and a Favorable Safety Profile in Patients with Moderate to Severe Psoriasis through 5 Years of Treatment (SCULPTURE Extension Study). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, Accepted Author Manuscript. DOI: 10.1111/jdv.14878
- Bissonnette, R., Luger, T., Thaçi, D., Toth, D., Messina, I., You, R., ... Mrowietz, U. (2017). Secukinumab sustains good efficacy and favourable safety in moderate-to-severe psoriasis after up to 3 years of treatment: results from a double-blind extension study. *British Journal of Dermatology*, 177, 1033–1042. DOI: 10.1111/bjd.15706
- Blauvelt, A., Prinz, J.C., Gottlieb, A.B., Kingo, K., Sofen, H., Ruer-Mulard, M., ... FEATURE Study Group (2015). Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *British Journal of Dermatology*, 172, 484-493. DOI: 10.1111/bjd.13348
- Blauvelt, A., Reich, K., Mehlis, S., Vanaclocha, F., Sofen, H., Abramovits, W., ... Tying, S. (2017a). Secukinumab demonstrates greater sustained improvements in daily activities and personal relationships than ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from the CLEAR study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31(10), 1693-1699. DOI: 10.1111/jdv.14391

Blauvelt, A., Reich, K., Tsai, T.F., Tying, S., Vanaclocha, F., Kingo, K., ... Thaçi, D. (2017b). Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(1), 60-69. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.08.008

Blauvelt, A., Szepietowski, J.C., Sigurgeirsson, B., Tying, S., Messina, I., Löffler, J., ... Langley, R.G.B. (2016, December). Secukinumab maintains reductions in PASI through second year of treatment: A randomized extension of the ERASURE and FIXTURE studies in plaque psoriasis. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 35(7), S135, PA-35. DOI: 10.12788/j.sder.2016.062.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. (2014). Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica, 2. Ed., Brasília: DF.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, (CADTH, 2015). Common Drug Review (CDR). CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) Final Recommendation. *Secukinumab, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Indication: Moderate to Severe Plaque Psoriasis*. Acessado em 18 outubro, 2017 de: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0407\\_Cosentyx\\_Oct-30-15.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0407_Cosentyx_Oct-30-15.pdf)

Coimbra, S., Oliveira, H., Figueiredo, A., Rocha-Pereira, P. & Santos-Silva A. (2012). Psoriasis: Epidemiology, Clinical and Histological Features, Triggering Factors, Assessment of Severity and Psychosocial Aspects, Psoriasis – A Systemic Disease, Dr. Jose O' Daly (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/26474.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC, 2018a). *Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave Relatório de recomendação n° 385*. Acessado em 13 março, 2019 de: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\\_Biologicos\\_Psoríase.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Biologicos_Psoríase.pdf)

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC, 2018b). Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Medicamentos para o tratamento da psoríase moderada a grave - CONITEC Maio/2018. Disponível:

[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2018/CP\\_CONITEC\\_26\\_2018\\_Tecnico\\_Medicamentos\\_para\\_o\\_tratamento\\_da\\_psoríase\\_moderada\\_a\\_grave.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2018/CP_CONITEC_26_2018_Tecnico_Medicamentos_para_o_tratamento_da_psoríase_moderada_a_grave.pdf)

Davison, N. J., Warren, R. B., Mason, K. J., McElhone, K., Kirby, B., Burden, A. D., ... Griffiths, C. E. M. (2017, Sep). Identification of factors that may influence the selection of first-line biological therapy for people with psoriasis: a prospective, multicentre cohort study. *British Journal of Dermatology*, 177(3), 828-836. DOI: 10.1111/bjd.15551.

De Carvalho, A. V. E., Duquia, R. P., Horta, B. L., & Bonamigo, R. R. (2017). Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs in R&D*, 17(1), 29-51. DOI: 10.1007/s40268-016-0152-x

Dixon, W.G., Watson, K., Lunt, M., Hyrich, K.L., Silman, A.J., Symmons, D.P.; British Society for Rheumatology Biologics Register (2006, August). Rates of Serious Infection, Including Site-Specific and Bacterial Intracellular Infection, in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Arthritis & Rheumatism*, 54(8), 2368-2376. DOI: 10.1002/art.21978

Elewski, B.E., Puig, L., Mordin, M., Gilloteau, I., Sherif, B., Fox, T., ... Strober, B.E. (2017, September). Psoriasis patients with psoriasis Area and Severity Index (PASI) 90 response achieve greater health-related quality-of-life improvements than those with PASI 75-89 response: results from two phase 3 studies of secukinumab. *Journal of Dermatological Treatment*, 28(6), 492-499. DOI: 10.1080/09546634.2017.1294727.

European Medicines Agency (EMA, 2004) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Psoriasis*. Acessado em 11 de setembro, 2017 de: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003329.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf)

Farley, E. & Menter, A. (2011). Psoriasis: comorbidities and associations. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*, 1(146), 9-15.

- Finlay, A.Y. & Coles, E.C. (1995) The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *British Journal of Dermatology*, 132(2), 236-244. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb05019.x
- Finlay, A.Y. & Khan, G.K. (1994) Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and Experimental Dermatology*, 19(3), 210-6. DOI: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
- Fernandes, B. C. G. (2010). *Qualidade de vida nos doentes com psoríase – criação da versão portuguesa do Psoriasis Disability Index*. Dissertação de mestrado, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.
- Gelfand, J. M., Dommasch, E., Shin, D. B., Azfar, R. S., Kurd, S. K., Wang, X., & Troxel, A. B. (2009). The Risk of Stroke in Patients with Psoriasis. *The Journal of Investigative Dermatology*, 129(10), 2411–2418. DOI: 10.1038/jid.2009.112
- Gelfand, J. M., Troxel, A. B., Lewis, J. D., Kurd, S. K., Shin, D. B., ... Strom, B.L. (2007). The Risk of Mortality in Patients With Psoriasis – Results From a Population-Based Study. *Archives of Dermatology*, 143(12), 1493–1499. DOI: 10.1001/archderm.143.12.1493
- Gisoni, P., Altomare, G., Ayala, F., Bardazzi, F., Bianchi, L., Chiricozzi, A., ... Girolomoni, G. (2017). Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31, 774–790. DOI: 10.1111/jdv.14114
- Godse, K. (2017). Secukinumab - First in Class Interleukin-17A Inhibitor for the Treatment of Psoriasis. *Indian Journal of Dermatology*, 62(2), 195–199. DOI: 10.4103/ijd.IJD\_233\_16
- Gómez-García, F., Epstein, D., Isla-Tejera, B., Lorente, A., Vélez García-Nieto, A. and Ruano, J. (2017). Short-term efficacy and safety of new biological agents targeting the interleukin-23–T helper 17 pathway for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. *British Journal of Dermatology*, 176, 594–603. DOI: 10.1111/bjd.14814
- Gordon, K. B., Langley, R. G., Leonardi, C., Toth, D., Menter, M. A., Kang, S., ... Okun, M. M. (2006, October). Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 55(4), 598-606. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.05.027
- Gottlieb, A. B., Blauvelt, A., Prinz, J. C., Papanastasiou, P., Pathan, R., Nyirady, J., ... Papavassilis, C. (2016, October). Secukinumab Self-Administration by Prefilled Syringe Maintains Reduction of Plaque Psoriasis Severity Over 52 Weeks: Results of the FEATURE Trial. *Journal of Drugs in Dermatology*, 15(10), 1226–1234.
- Gottlieb, A. B., Langley, R. G., Philipp, S., Sigurgeirsson, B., Blauvelt, A., Martin, R., ... Mpfu, S. (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.
- Gottlieb, A., Sullivan, J., van Doorn, M., Kubanov, A., You, R., Parneix, A., Hugot, S., Milutinovic, M. (2017, January). Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(1), 70-80. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.07.058
- Griffiths, C. & Barker, J. (2007). Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*, 370(9583), 263-71. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3
- Griffiths, C. E., M., Blauvelt, A., Leonardi, C., Tsai, T. F., You, R., Sa, J., ... Reich, K. (2016, December). Secukinumab exhibits a favourable safety profile during 104 weeks of treatment in subjects with moderate to severe plaque psoriasis. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 35(7), S131-S132, PA-31. DOI: 10.12788/j.sder.2016.062.
- Horreau, C., Pouplard, C., Brenaut, E., Barnetteche, T., Misery, L., Cribier, B., ... Richard, M. A. (2013). Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27(Suppl 3), 12-29. DOI: 10.1111/jdv.12163.
- Huerta, C., Rivero, E., Rodriguez, L. (2007). Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Archives of Dermatology*, 12(143), 559-565. DOI: 10.1001/archderm.143.12.1559

- Iskandar, I.Y.K, Warren, R.B., Lunt, M., Mason, K.J., Evans, I., McElhone, K., ... BADBIR Study Group. Differential Drug Survival of Second-Line Biologic Therapies in Patients with Psoriasis: Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2018 Apr;138(4):775-784.
- Johnson, M. A. N., & Armstrong, A. W. (2013). Clinical and histologic diagnostic guidelines for psoriasis: A critical review. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 44(2), 166-172. DOI: 10.1007/s12016-012-8305-3
- Korman, N. J., Sofen, H., Fretzin, S., Rich, P., Zhao, Y., Herrera, V., ... Tying, S. (2016). Secukinumab provides better relief from the impact of psoriasis on daily activities and personal relationships than etanercept: results of two phase 3 placebo-controlled randomized clinical trials in moderate-to-severe psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*, 1-6. DOI: 10.1080/09546634.2016.1255306
- Lacour, J.-P., Paul, C., Jazayeri, S., Papanastasiou, P., Xu, C., Nyirady, J., Fox, T. & Papavassilis, C. (2017). Secukinumab administration by autoinjector maintains reduction of plaque psoriasis severity over 52 weeks: results of the randomized controlled JUNCTURE trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31, 847–856. DOI: 10.1111/jdv.14073
- Langley, R. G., Elewski, B. E., Lebwohl, M., Reich, K., Griffiths, C. E., Papp, K., ... ERASURE and FIXTURE Study Group (2014). Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. *New England Journal of Medicine*, 371(4), 326-338. DOI: 10.1056/NEJMoa1314258
- Langley, R.G.B., Feldman, S. R., Nyirady, J., van de Kerkhof, P. and Papavassilis, C. (2015). The 5-point Investigator’s Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials. *Journal of Dermatological Treatment*, 26(1), 23-31. DOI: 10.3109/09546634.2013.865009
- Leman, J., & Burden, A. (2008). Treatment of severe psoriasis with infliximab. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 4(6), 1165–1176. DOI: 10.2147/TCRM.S3094
- Lewis-Beck, C., Abouzaid, S., Xie, L., Baser, O., & Kim, E. (2013). Analysis of the relationship between psoriasis symptom severity and quality of life, work productivity, and activity impairment among patients with moderate-to-severe psoriasis using structural equation modeling. *Patient Preference and Adherence*, 7, 199–205. DOI: 10.2147/PPA.S39887
- Linder, D., Dall’olio, E., Gisondi, P., Berardesca, E., Gennaro, E. D., Pennella, A. R., ... Girolomoni, G. (2009). Perception of disease and doctor- patient relationship experienced by patients with psoriasis: a questionnaire-based study. *American Journal of Clinical Dermatology*, 10(5), 325-30. DOI: 10.2165/11311190-000000000-00000
- Lucka, T.C., Pathirana, D., Sammain, A., Bachmann, F., Rosumeck, S., Erdmann, R., ... Nast, A. (2012). Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 26, 1331–1344. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04492.x
- Lynde, C. W., Poulin, Y., Guenther, L. & Jackson, C. (2009, September). The burden of psoriasis in Canada: insights from the psoriasis knowledge IN Canada (SKIN) survey. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 13(5), 235-252. DOI: 10.2310/7750.2009.08071
- Menter, A., Gottlieb, A., Feldman, S. R., Van Voorhees, A. S., Leonardi, C. L., Gordon, K. B., ... Bhushan, R. (2008). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58, 826–50. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.02.039
- Menter, A., Korman, N. J., Elmets, C. A., Feldman, S. R., Gelfand, J. M., Gordon, K. B., ... Bhushan, R. (2011) Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65(1), 137–74. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.11.055



- Meyer, N., Paul, C., Feneron, D., Bardoulat, I., Thiriet, C., Camara, C., ... Ortonne, J. (2010). Psoriasis: an epidemiological evaluation of disease burden in 590 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 24, 1075–1082. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03600.x
- Montaudié, H., Sbidian, E., Paul, C., Maza, A., Gallini, A., Aractingi, S., ... Ortonne, J.-P. (2011). Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 25, 12–18. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.03991.x
- Mrowietz, U. (2012). Implementing treatment goals for successful long-term management of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 26, 12–20. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04411.x
- Mrowietz, U., Kragballe, K., Reich, K., Spuls, P., Griffiths, C. E. M., Nast, A., ... Yawalkar, N. (2011). Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Archives of Dermatological Research*, 303(1), 1–10. DOI: 10.1007/s00403-010-1080-1
- Mrowietz, U., Leonardi, C. L., Girolomoni, G., Toth, D., Morita, A., Balki, S. A., ... SCULPTURE Study Group (2015). Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73, 27–36. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.04.011
- Nast, A., Jacobs, A., Rosumeck, S., Werner, R.N. Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. (2015). *Journal of Investigative Dermatology*, 135(10), 2641–2648. DOI: 10.1038/jid.2015.206
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Technology Appraisal Guidance, (2015, July). *Secukinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis*. Acessado em 18 outubro, 2017 de: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta350>
- Nestle, F. O., Kaplan, D. H. & Barker, J. (2009). Psoriasis. *The New England Journal of Medicine*, 5(361), 496-509. DOI: 10.1056/NEJMr0804595
- Norlin, J.M., Steen Carlsson, K., Persson, U. & Schmitt-Egenolf, M. (2012). Analysis of three outcome measures in moderate to severe psoriasis: a registry-based study of 2450 patients. *British Journal of Dermatology*, 166, 797–802. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10778.x
- Painel de Preços em Saúde. Acessado em 5 março, 2019 de: [paineldeprecos.planejamento.gov.br](http://paineldeprecos.planejamento.gov.br)
- Papp, K. A., Langley, R. G., Lebwohl, M., Krueger, G. G., Szapary, P., Yeilding, N., ... PHOENIX 2 study investigators. (2008, May). Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*, 371(9625), 1675–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60726-6
- Parisi, R., Symmons, D. P., Griffiths, C. E. & Ashcroft, D. M. (2013). Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *Journal of Investigative Dermatology*, 2(133), 377–85. DOI: 10.1038/jid.2012.339.
- Paul, C., Lacour, J.-P., Tedremets, L., Kreutzer, K., Jazayeri, S., Adams, S., ... the JUNCTURE study group (2015). Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29, 1082–1090. DOI: 10.1111/jdv.12751
- Pearce, D. J., Singh, S., Balkrishnan, R., Kulkarni, A., Fleischer, A. B., & Feldman, S. R. (2006). The negative impact of psoriasis on the workplace. *Journal of Dermatological Treatment*, 17(1), 24–28. DOI: 10.1080/09546630500482886
- Prodanovich, S., Kirsner, R. S., Kravetz, J. D., Ma, F., Martinez, L., Federman, D. G. (2009). Association of Psoriasis With Coronary Artery, Cerebrovascular, and Peripheral Vascular Diseases and Mortality. *Archives of Dermatology*, 145(6), 700–703. DOI: 10.1001/archdermatol.2009.94

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), Psoríase, (2013, novembro). *Portaria SAS/MS nº 1.229, de 5 de novembro de 2013*. Acessado em 19 outubro, 2017 de: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Psoríase.pdf>

Puig, L. (2015), PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29, 645–648. doi:10.1111/jdv.12817

Puig, L., Augustin, M., Blauvelt, A., Gottlieb, A.B., Vender, R., Korman, N.J., ... Lebwohl, M.G. (2018). Effect of secukinumab on quality of life and psoriasis-related symptoms: A comparative analysis versus ustekinumab from the CLEAR 52-week study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(4),741-748. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.10.025

Raut, A., Prabhu, P. & Patravale, V. (2013). Psoriasis clinical implications and treatment: a review. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 3(30), 183-216. DOI: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2013005268

Reich, K., Blauvelt, A., Armstrong, A., Langley, R.G., Fox, T., Huang, J., ... Bruin, G. (2017). Secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, exhibits minimal immunogenicity in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 176, 752–758. DOI: 10.1111/bjd.14965

Reich, K., Nestle, F.O., Papp, K., Ortonne, J.P., Wu, Y., Bala, M., ... Griffiths, C.E. (2006) Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;154:1161-8.

Reich, K., Sullivan, J., Arenberger, P., Mrowietz, U., Jazayeri, S., Augustin, M., ... Milutinovic, M. (2018). Effect of secukinumab on the clinical activity and disease burden of nail psoriasis: 32-week results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE trial. *British Journal of Dermatology*, DOI: 10.1111/bjd.17351.

Romiti, R., Amone, M., Menter, A. & Miot, H. A. (2017). Prevalence of psoriasis in Brazil – a geographical survey. *International Journal of Dermatology*, 56, e167–e168. DOI: 10.1111/ijd.13604

Rungapiromnan, W., Yiu, Z. Z. N., Warren, R. B., Griffiths, C. E. M., & Ashcroft, D. M. (2017). Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The British Journal of Dermatology*, 176(4), 890–901. DOI: 10.1111/bjd.14964

Sawyer, L.M., Cornic, L., Levin, L.Å., Gibbons, C., Møller, A.H., Jemec, G.B. (2019) Long-term efficacy of novel therapies in moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 33(2),355-366. DOI: 10.1111/jdv.15277

Schäfer, I., Hacker, J., Rustenbach, S. J., Radtke, M., Franzke, N. & Augustin, M. (2010, Jan-Feb). Concordance of the Psoriasis Area and Severity index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. *European Journal of Dermatology*, 20(1), 62-67. DOI: 10.1684/ejd.2010.0815

Schmitt, J. M., & Ford, D. E. (2007). Role of depression in quality of life for patients with psoriasis. *Dermatology*, 215(1), 17-27. DOI: 10.1159/000102029

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, 2015). Acessado em 19 outubro, 2017 de: <http://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html>

Scottish Medicines Consortium (SMC, 2015). *Secukinumab 150mg pre-filled syringe, 150mg pre-filled pen (Cosentyx®)*. SMC N° (1054/15). SMC, 2015. Acessado em 18 outubro, 2017 de: [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/1054\\_15\\_secukinumab\\_Cosentyx](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1054_15_secukinumab_Cosentyx)

Shah, Y. M., Didarally Khodabocus, K., Kadam, Y. R., Gore, A. D., Rasote, K. C. (2015). Impact of Psoriasis on The Quality Of Life. *National Journal of Community Medicine*, 6(4), 469-473.

Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Acessado em 28 fevereiro, 2019 de: <http://sigtap.datasus.gov.br>

- Sistema de Informação Ambulatorial do DATASUS (SIA/DATASUS). Acessado em 28 fevereiro, 2019 de: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0901&item=1&acao=22>
- Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD, 2012). *Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 – Guias de avaliação e tratamento Sociedade Brasileira de Dermatologia*, 2 ed., Rio de Janeiro. Acessado em 18 outubro, 2017 de: [http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/24326/4057388\\_345331.pdf](http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/24326/4057388_345331.pdf)
- Sommer, D. M., Jenisch, S., Suchan, M., Christophers, E. & Weichenthal, M. (2006). Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Archives of Dermatological Research*, 298, 321–328. DOI: 10.1007/s00403-006-0703-z
- Souza, R. J. S., Mattedi, A. P., Corrêa, M. P., Rezende, M. L., Ferreira, A. C. A. (2011). Estimativa do custo do tratamento do câncer de pele tipo não-melanoma no Estado de São Paulo – Brasil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86(4), 657-62. DOI: 10.1590/S0365-05962011000400005
- Strober, B., Gottlieb, A. B., Sherif, B., Mollon, P., Gilloteau, I., McLeod, L., ... Lebwohl, M. G. (2017, April). Secukinumab sustains early patient-reported outcome benefits through 1 year: Results from 2 phase III randomized placebo-controlled clinical trials comparing secukinumab with etanercept. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(4), 655-661. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.11.043
- Stull, D.E., Griffiths, C.E.M., Gilloteau, I., Zhao, Y., Guana, A., Finlay, A.Y., ... Puig, L. (2018). Differential effects of secukinumab vs. ustekinumab for treatment of psoriasis on quality of life, work productivity and activity impairment: a structural equation modelling analysis. *British Journal of Dermatology*, 178(6), 1297-1307. DOI: 10.1111/bjd.16366
- Thaçi, D., Blauvelt, A., Reich, K., Tsai, T. F., Vanaclocha, F., Kingo, K., ... Milutinovic, M. (2015). Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73(3), 400-409. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.05.013
- The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS), Public Summary Document, March 2015 PBAC Meeting, (2015, March). *Secukinumab powder for injection, 150 mg, pre-filled syringe, 150 mg/mL, and pre-filled pen, 150 mg/mL; Cosentyx®; Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd*. Acessado em 18 outubro, 2017 de: <https://m.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/secukinumab-psd-march-2015.docx>
- Tyring, S., Gottlieb, A., Papp, K., Gordon, K., Leonardi, C., Wang, A., ... Krishnan R. (2006, January). Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*, 367(9504), 29-35. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67763-X
- van de Kerkhof, P. C., Griffiths, C. E., Reich, K., Leonardi, C. L., Blauvelt, A., Tsai, T. F., ... Fox, T. (2016). Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 75(1), 83-98. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.03.024
- van de Kerkhof, P. C. M., Reich, K., Leonardi, C. L., Blauvelt, A., Mehta, N.N., Tsai, T. F., ... Griffiths, C. E. M. (2018, January). Secukinumab's pooled and long-term safety: analysis of 19 psoriasis clinical trials up to 5 years of treatment. Poster presented at 13<sup>th</sup> Annual Winter Clinical Dermatology Conference, Maui, HI, USA.
- von Stebut, E., Reich, K., Thaçi, D., Koenig, W., Pinter, A., Körber, A., ... Gori, T. (2018). Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks. *Journal of Investigative Dermatology*, pii: S0022-202X(18)32904-X. DOI: 10.1016/j.jid.2018.10.042
- Warren, R.B, Smith, C.H., Yiu, Z.Z.N., Ashcroft, D.M., Barker, J.N.W.N., Burden, A.D., ... Griffiths, C.E.M. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2015 Nov;135(11):2632-2640.

Weiss, S. C., Kimball, A. B., Liewehr, D. J., Blauvelt, A., Turner, M. L. & Emanuel, E. J. (2002, October). Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 47(4), 512-8. DOI: 10.1067/mjd.2002.122755

Wu, Y., Mills, D. & Bala, M. (2009). Impact of psoriasis on patient's work and productivity. A retrospective, matched case-control analysis. *American Journal of Clinical Dermatology*, 10(6),407-10. DOI: 10.2165/11310440-000000000-00000.

Yeung, H., Wan, J., Van Voorhees, A. S., Duffin, K. C., Krueger, G. G., Kalb, R. E., ... Gelfand, J. M. (2013). Patient-reported reasons for the discontinuation of commonly used treatments for moderate-to-severe psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 68(1), 64–72. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.06.035

Zhao, Y., Cai, B., Pike, J., Korman, N. & Lobosco, S. (2014, May). Impact of psoriasis severity on clinical symptoms, comorbidities and healthcare resource utilization among US patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(5), P8267.

## **10. LISTA DOS ANEXOS**

**ANEXO 1 – BULA COMPLETA DE COSENTYX® (SECUQUINUMABE).**

**ANEXO 2 – CÓPIA DA APROVAÇÃO DO REGISTRO DA TECNOLOGIA NA ANVISA/MS.**

**ANEXO 3 – PREÇO DA TECNOLOGIA APROVADO PELA CMED/ANVISA/MS.**

**ANEXO 4 – CÓPIA DIGITALIZADA EM CD, CONTENDO:**

- **RELATÓRIO COMPLETO DA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE EM REDE;**
- **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS CITADAS;**
- **DOCUMENTO PRINCIPAL E ANEXOS.**
- **MODELOS ECONÔMICOS EM EXCEL/MS.**