



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
Junho de 2020

CONTEÚDO

RESUMO EXECUTIVO	4
1. INTRODUÇÃO	7
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.....	14
2.6 Ônus da doença	14
2.6.1 Comorbidades.....	14
2.6.2 Mortalidade	16
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.....	18
2.7 Meta de tratamento da psoríase: PASI \geq 90.....	18
2.8 Esquemas de tratamento	19
2.8.1 Diretriz Alemã (2018).....	19
2.8.2 Consenso Brasileiro de Psoríase (2012).....	20
2.8.3 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do SUS de Psoríase	22
2.9 Necessidades médicas não atendidas	24
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	28
3.1 Características gerais do medicamento.....	28
3.2 Esquema posológico para psoríase em placas moderada a grave	29
3.3 Tempo de tratamento	29
3.4 Necessidade de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas.....	30
3.5 Indicação proposta	30
3.6 Preço do medicamento	30
4. DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS	31
4.1 Tratamentos atuais disponíveis no SUS.....	31
4.2 Medicamentos imunobiológicos	31
5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA	34
5.1 Questão de pesquisa	34

5.2	Estratégia de busca.....	34
5.2.1	Fonte de dados	34
5.2.2	Vocabulário controlado	35
5.3	Crítérios de elegibilidade dos artigos	36
5.4	Crítérios de qualidade.....	36
5.5	Resultados da revisão sistemática da literatura	37
5.5.1	Seleção dos artigos	37
5.5.2	Caracterização dos estudos selecionados	38
5.5.3	Avaliação crítica dos estudos selecionados	40
5.6	Resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática da literatura	41
5.6.1	Sbidian <i>et al.</i> (2020)	41
5.6.2	Armstrong <i>et al.</i> (2020).....	43
5.6.3	Warren <i>et al.</i> (2020).....	45
5.6.4	Yasmeen <i>et al.</i> (2020)	47
5.6.5	Sawyer <i>et al.</i> , 2019b	49
5.7	Evidências complementares	50
5.7.1	Comparações diretas de secuquimumabe versus ustequimumabe	51
	ESTUDO CLEAR.....	51
	ESTUDO CLARITY.....	61
5.7.2	Comparações indiretas de secuquimumabe versus ustequimumabe	65
5.7.3	Resultados de segurança de secuquimumabe a longo prazo.....	73
5.8	Considerações finais	78
6.	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	81
7.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA – ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	82
7.1	Caracterização do problema.....	82
7.2	Tipo de análise	83
7.3	População-alvo	83
7.4	Estrutura do modelo.....	84
7.5	Descrição da intervenção a ser comparada.....	85
7.6	Perspectiva do estudo	86
7.7	Taxa de desconto anual	86
7.8	Horizonte temporal	86
7.9	Parâmetros utilizados no modelo.....	86

7.9.1	População	86
7.9.2	Taxa de resposta PASI (medidas de efetividade).....	87
7.9.3	Utilidade.....	87
7.9.4	Taxa de descontinuação	88
7.9.5	Mortalidade	88
7.9.6	Quantificação e custeio dos recursos	88
7.9.7	Análise de sensibilidade.....	91
7.10	Resultados	94
7.10.1	Resultado do caso base	94
7.10.2	Resultados da análise de sensibilidade.....	95
7.11	Conclusões.....	97
8.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	98
8.1	Objetivo	98
8.2	Método	98
8.2.1	Comparadores.....	99
8.2.2	População de pacientes elegíveis ao tratamento com biológicos no Ano base	99
8.2.3	População de novos pacientes elegíveis a terapia biológica Ano 1 ao 5.....	101
8.2.4	Migração de pacientes entre as terapias biológicas.....	102
8.2.5	Número total de pacientes estimados.....	103
8.2.6	Custo anual de medicamentos	106
8.2.7	Análise de sensibilidade.....	107
8.3	Resultados do caso base.....	108
8.3.1	Resultados da análise de sensibilidade.....	108
8.4	Conclusões.....	110
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	111
10.	LISTA DOS ANEXOS.....	120

RESUMO EXECUTIVO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica sistêmica, imunomediada, de base genética, com grande polimorfismo de expressão clínica, podendo 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 (obesidade, síndrome metabólica, hipertensão sistêmica, dislipidemia, diabetes tipo 2, malignidades e doença inflamatória intestinal) e vários estudos evidenciaram que os sintomas da psoríase, como dor, prurido e descamação, podem causar prejuízo físico considerável. No Brasil, estima-se que cerca de 1,30% da população apresente o diagnóstico da psoríase.

Em relação ao seu tratamento, 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. Neste contexto, em 2018 a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) avaliou os medicamentos biológicos para psoríase e concluiu que os biológicos avaliados (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe) são seguros e eficazes no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, reconhecendo o secuquinumabe como a opção de melhor resposta clínica. Entretanto, a Comissão decidiu por incorporar o adalimumabe na 1ª etapa de terapia biológica e incorporar o secuquinumabe e ustequinumabe na 2ª etapa de terapia biológica, para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave, com base na análise de custo por resposta dos agentes biológicos avaliados.

Em 2019, a Novartis solicitou a incorporação de secuquinumabe na 1ª etapa de terapia biológica para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave. Para tanto, apresentou evidências científicas adicionais que comprovam a superioridade do secuquinumabe frente aos biológicos disponíveis no SUS, além de novas análises econômicas, que reforçam os benefícios de secuquinumabe na 1ª etapa de terapia biológica tanto para os pacientes quanto para o sistema de saúde.

Em sua avaliação, a CONITEC concluiu que secuquinumabe demonstra superioridade em eficácia e em custo de tratamento em comparação ao ustequinumabe; e em comparação ao

adalimumabe, por outro lado, não se demonstrou superioridade e, portanto, não se justifica um custo de tratamento superior do secuquinumabe para que possam estar ambos posicionados na mesma etapa de tratamento. É importante ressaltar que em 2018 a CONITEC concluiu que o secuquinumabe apresentava superioridade em relação aos biológicos.

Considerando a divergência entre as duas avaliações da CONITEC acerca da superioridade de eficácia de secuquinumabe em comparação ao adalimumabe, a Novartis realizou uma nova revisão da literatura na qual foram incluídos cinco estudos de revisão sistemática com meta-análises. Observou-se que o secuquinumabe foi significativamente superior ao adalimumabe para todos os desfechos de eficácia (PASI 50, PASI 75, PASI 90, PASI 100 e PGA 1/0) em curto prazo e para os desfechos PASI 75, PASI 90 e PASI 100 em longo prazo, reforçando, portanto, a superioridade do secuquinumabe *versus* o adalimumabe tanto a curto quanto longo prazo. De acordo com os resultados de segurança, o secuquinumabe não diferiu significativamente do adalimumabe.

Além disso, já está bem estabelecido que a eficácia dos anti-TNF no tratamento da psoríase diminui com o tempo, como evidenciado pela perda progressiva da adesão ao tratamento, seja pela falta de resposta ou pela ocorrência de eventos adversos. Estima-se que 30% dos pacientes em uso de agentes anti-TNF apresentam falha a resposta primária, ou seja, não respondem ao tratamento de indução inicial e que 40% dos pacientes falham após este período.

Portanto, faz-se necessário que a melhor terapia biológica disponível seja oferecida em primeira etapa de tratamento ao paciente, evitando assim, perdas de eficácia após falha de uma terapia anterior. Estudos de vida real de secuquinumabe mostram que mais de 84% dos pacientes sem terapia biológica anterior alcançam PASI 90, mantendo a resposta por 1,5 anos, e que somente 54% dos pacientes com uso de biológico anterior alcançam PASI 90 no mesmo período. Estes dados corroboram com Ferrières, que afirma que pacientes previamente expostos a muitos tratamentos sistêmicos, parecem ser propensos para o insucesso do tratamento.

Atualmente, devido a natureza multifatorial da doença psoriásica, a análise integrada de dados, se torna essencial para estratificar o paciente e definir o melhor tratamento possível. Estudos atuais levaram ao entendimento da mudança da evolução da doença, que pode ser alcançada ao definir o perfil de paciente adequado associado ao início precoce do tratamento ideal

para cada paciente. Portanto, como já evidenciado em literatura científica, nenhum tratamento biológico pode ser considerado única opção efetiva para todos os perfis de pacientes com psoríase, sendo que a escolha das terapias deve ser atribuída ao médico e baseada em fatores clínicos e comorbidades de cada paciente dentro da sua prática clínica. Sendo assim, para maior benefício dos pacientes, terapias eficazes, seguras, com ampla base de literatura e programa clínico robusto e completo, como o secuquinumabe devem ser disponibilizadas também como primeira etapa de terapia biológica, proporcionando assim maior flexibilidade de escolha para o médico e acesso dos pacientes às terapias mais eficazes.

Diante desse contexto, a Novartis solicita a reavaliação da incorporação de secuquinumabe na 1ª etapa de terapia biológica para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave. Para tanto, apresenta evidências de eficácia e segurança de secuquinumabe. Além disso, considerando a importância da questão do custo para o Sistema de Saúde, também oferta ao Ministério da Saúde um novo preço (R\$ 612,00) por caneta preenchida de 150mg, incluindo impostos, para a incorporação de secuquinumabe na indicação proposta.

Conforme apresentado na avaliação econômica, a razão de custo-efetividade incremental de secuquinumabe *versus* adalimumabe obtida no caso base foi de R\$ 62.060,91. O secuquinumabe apresenta maior eficácia, comparado ao adalimumabe, resultando em uma alternativa custo-efetiva sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil, quando se leva em consideração um limiar de custo-efetividade de até 2 PIB per capita/QALY ganho (PIB per capita 2019: R\$ 34.533,00), propiciando assim uma maior eficiência para o sistema de saúde, em relação ao tratamento dos pacientes com psoríase em placas moderada a grave, com a sua incorporação na 1ª etapa de terapia biológica.

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\$ 1,5 milhão no primeiro ano da incorporação de secuquinumabe como 1ª etapa de terapia biológica no SUS. Os cenários avaliados na análise de sensibilidade, confirmaram os resultados de incremento no orçamento decorrente da incorporação do secuquinumabe como 1ª etapa de terapia biológica 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,2018], os membros do Plenário decidiram preliminarmente por recomendar a incorporação de adalimumabe como 1ª etapa de tratamento biológico após falha da terapia padrão e secuquinumabe como 2ª etapa de tratamento biológico após falha ao adalimumabe no tratamento da psoríase moderada a grave, bem como a não incorporação de etanercepte, infliximabe e ustequinumabe. Após análise das contribuições recebidas durante a Consulta Pública, que se deu entre 26/maio/2018 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,2018], 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. Sendo assim, a Portaria nº 51 de 30 de outubro de 2018 (Diário Oficial da União - DOU nº 210, do dia 31 de outubro de 2018, Seção 1, pág. 40) tornou pública a decisão de incorporar o secuquinumabe, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), na 2ª etapa de tratamento, após falha da 1ª etapa da segunda linha de tratamento da psoríase.

Do ponto de vista dos benefícios clínicos para os pacientes, a recomendação de biológicos em diferentes linhas de tratamento para psoríase em placas moderada a grave não reflete as evidências encontradas na literatura e, tampouco, a prática clínica.

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 de recomendação, 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.

Ainda com base no relatório de recomendação da CONITEC [CONITEC,2018], 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. 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.

Considerando os argumentos apresentados acima, em abril/2019, a Novartis realizou a submissão de um dossiê para a CONITEC, solicitando a incorporação de secuquinumabe na 1ª etapa de terapia biológica para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave. Para tanto, apresentou evidências científicas adicionais que demonstram a superioridade do secuquinumabe frente aos biológicos disponíveis no SUS, além de novas análises econômicas, que reforçam os benefícios de secuquinumabe na 1ª etapa de terapia biológica tanto para os pacientes quanto para o sistema de saúde.

Com base no relatório de recomendação da CONITEC [CONITEC,2019], referente à avaliação do secuquinumabe na 1ª etapa de terapia biológica, a CONITEC concluiu que secuquinumabe demonstra superioridade em eficácia e em custo de tratamento em comparação ao ustequinumabe; e em comparação ao adalimumabe, por outro lado, não se demonstrou superioridade e, portanto, não se justifica um custo de tratamento superior do secuquinumabe para que possam estar ambos posicionados na mesma etapa de tratamento. Sendo assim, conforme recomendação da CONITEC, foi publicada a Portaria nº 46 de 16 de outubro de 2019 (Diário Oficial da União - DOU nº 202, do dia 17 de outubro de 2019, Seção 1, pág. 64) que tornou pública a decisão de não incorporar o secuquinumabe como 1ª etapa de terapia biológica para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos, no âmbito do SUS.

Seguindo o processo administrativo de tornar disponível o medicamento no âmbito do SUS, foi publicada a Portaria Conjunta nº 10, de 06 de setembro de 2019 (DOU nº 176, de 11 de

setembro, Seção 1, pág. 216), aprovando o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas [PCDT,2019] de psoríase que posicionou o produto na 2ª etapa de terapia biológica.

Em relação a essa recomendação é importante mencionar que a CONITEC adotou critérios diferentes para a tomada de decisão quanto ao posicionamento de secuquinumabe em relação ao adalimumabe (atualmente na 1ª etapa de terapia biológica) e de secuquinumabe em relação ao ustequinumabe (2ª etapa de terapia biológica). Segundo a CONITEC, secuquinumabe não pode estar na mesma etapa de tratamento que adalimumabe, uma vez que, apresenta custo superior, mas não demonstra superioridade clínica (ausência de estudo *head-to-head* e limitações nas meta-análises).

Desta forma, pela clara demonstração de eficácia superior de secuquinumabe, este não deveria estar na mesma etapa de tratamento que o ustequinumabe. A própria CONITEC afirma em seu relatório que a evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do secuquinumabe para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave, visando ao controle total ou quase total dos sintomas em 52 semanas é baseada em ensaio clínico randomizado de comparação direta com ustequinumabe, no qual demonstra superioridade em eficácia e similaridade em segurança, com qualidade alta de evidência. Com relação apenas ao custo do tratamento, secuquinumabe apresenta custo inferior ao ustequinumabe, tanto no primeiro ano quanto nos anos seguintes de tratamento.

Um outro aspecto que merece destaque refere-se ao uso das meta-análises em rede para a tomada de decisão. Especificamente, no caso dos biológicos para o tratamento da psoríase, a maioria destas análises apontou para a superioridade do secuquinumabe, incluindo a meta-análise de Sawyer e colaboradores (2019a), utilizada pela CONITEC para avaliação da comparação de secuquinumabe *versus* adalimumabe.

Portanto, faz-se necessário que terapias eficazes, seguras, com ampla base de literatura e programa clínico robusto e completo, como o secuquinumabe sejam disponibilizadas também como primeira linha de tratamento, para maior benefício dos pacientes, proporcionando assim maior flexibilidade de escolha para o médico e acesso dos pacientes às terapias mais eficazes.

Desta forma, a Novartis vem novamente solicitar a incorporação de secuquinumabe no SUS para o tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave, como 1ª etapa de terapia biológica. Para tanto, apresenta neste documento:

- Novas evidências científicas que comprovam a superioridade do secuquinumabe em relação aos biológicos disponíveis no SUS (adalimumabe e ustequinumabe);
- 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 sistêmica, 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].

A evolução da meta de tratamento da resposta PASI pode ser observada ao longo da história da psoríase. Em 2003, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou os primeiros biológicos para o tratamento da psoríase (alefacepte e efalizumabe) que atingiam uma resposta PASI 50 (melhora de 50% do *score* inicial do PASI), sendo este considerado um desfecho significativo no passado. Ao longo dos anos os agentes inibidores do fator de necrose tumoral (etanercepte, infliximabe e adalimumabe) e os primeiros inibidores da IL 12/23 (ustequinumabe) foram incluídos como novos biológicos para o tratamento da psoríase e essa nova geração de medicamentos melhorou a meta terapêutica ao propiciarem a obtenção da resposta PASI 75 (melhora de 75% do *score* inicial do PASI). Porém, as últimas gerações de biológicos, como os agentes inibidores da IL-17, expandiram a fronteira da estratégia terapêutica mostrando que a resposta PASI 90 ou mais (melhora de 90% ou mais do *score* inicial do PASI) ou mais, é uma realidade factível de ser atingida [Manalo *et al.*, 2015]. Portanto o desfecho PASI ≥ 90 é um objetivo terapêutico relevante na psoríase moderada a grave comparado com PASI 75-89.

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 e colaboradores (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].

A artrite psoriásica é uma manifestação da psoríase que pode afetar até 48% dos pacientes com psoríase [Ranza *et al.*, 2015]. Estudo de Ranza e colaboradores (2015) demonstrou que a prevalência da artrite psoriásica em uma grande coorte de pacientes brasileiros (524 pacientes) é alta em torno de 33%. A maioria dos pacientes com artrite psoriásica (72%) apresentaram envolvimento periférico, 11% apresentaram envolvimento axial isolado e 17% apresentaram ambos envoltimentos periféricos e axiais. Já a dactilite ocorreu em 20% e entesite clínica em 30% dos pacientes [Ranza *et al.*, 2015].

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 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.*, 2013]. 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 e colaboradores (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 e colaboradores (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 e colaboradores (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].

Os agentes biológicos são uma opção adequada, com respaldo na literatura, para o tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave que não respondem ao tratamento convencional [Mrowietz, 2012]. Os agentes biológicos da classe dos anti-TNF são mais antigos e, portanto, amplamente recomendados pelas sociedades médicas como primeira etapa de terapia biológica. No entanto, o surgimento dos agentes biológicos mais modernos (secuquinumabe e ustequinumabe) e sua ampla utilização na prática clínica, fizeram com que algumas sociedades médicas já recomendassem estes agentes na primeira etapa de terapia biológica [Nast *et al.*, 2018; Amatore *et al.*, 2019], como por exemplo, a sociedade alemã de dermatologia que recomenda o adalimumabe e secuquinumabe como primeira opção de terapia biológica, conforme podemos observar abaixo.

2.8.1 Diretriz Alemã (2018)

A diretriz alemã para o tratamento da psoríase [Nast *et al.*, 2018] apresenta o seguinte fluxograma para o tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave.

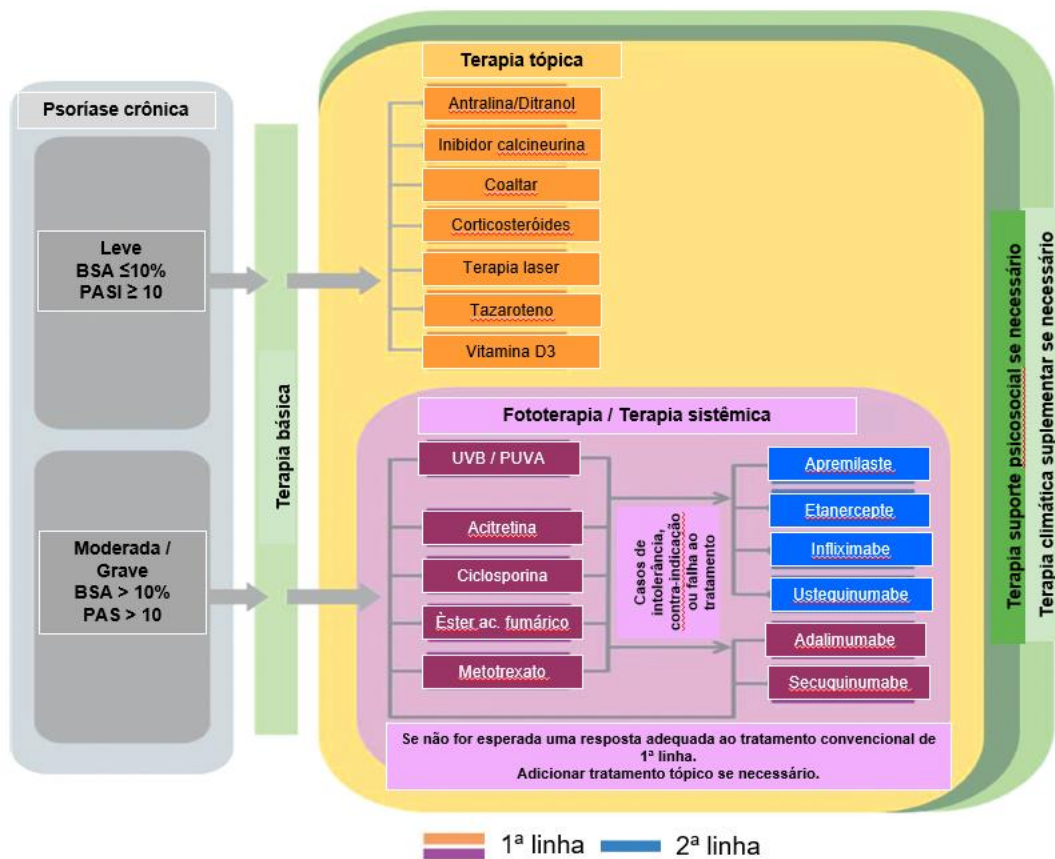


Figura 1. Fluxograma de tratamento da psoríase. Adaptado de Nast et al., 2018.

Segundo as recomendações da diretriz alemã apresentadas no fluxograma, o tratamento com secuquinumabe é recomendado, com alto grau de recomendação de evidência, como 1ª linha, junto com o adalimumabe, no tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave. Já o etanercepte, infliximabe e ustekinumabe são recomendados como 2ª linha de tratamento [Nast *et al.*, 2018].

2.8.2 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 2.

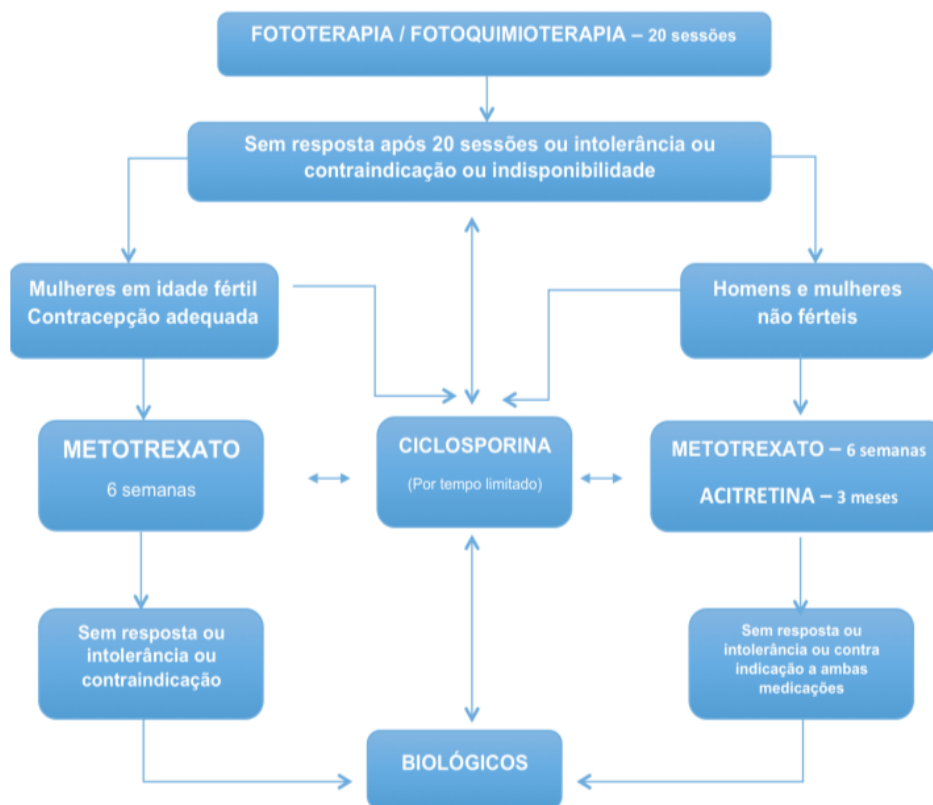


Figura 2. Algoritmo de tratamento da psoríase moderada a grave. Adaptado de: Consenso Brasileiro de Psoríase 2012: Guia de Avaliação e Tratamento. Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD, 2012).

2.8.3 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do SUS de Psoríase

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de psoríase no SUS foi atualizado recentemente pela Portaria SCTIE/SAES/MS nº 10 de 6 de setembro de 2019. Segundo o PCDT vigente [PCDT, 2019], para os pacientes com psoríase moderada a grave, além da terapia tópica, devem-se acrescentar os medicamentos sistêmicos. As opções disponíveis são fototerapia, metotrexato, acitretina, ciclosporina e os medicamentos biológicos (adalimumabe, etanercepte, secuquinumabe e ustequinumabe).

Os medicamentos biológicos constituem uma adequada opção terapêutica nos casos de pacientes não respondedores, intolerantes ou que apresentam contra-indicações ao uso da terapia convencional. Nesses casos, o PCDT estabelece o uso de medicamentos biológicos, com a indicação de adalimumabe como 1ª etapa de terapia biológica, após falha da terapia de primeira linha de tratamento da psoríase, enquanto que o secuquinumabe e o ustequinumabe foram

propostos como 2ª etapa de terapia biológica após falha, intolerância ou contraindicação ao uso de adalimumabe. Adicionalmente, o etanercepte foi incorporado na 1ª etapa de terapia biológica especificamente na população pediátrica.

De acordo com o PCDT o tratamento de pacientes com psoríase no SUS deve seguir o fluxograma abaixo (Figura 3).

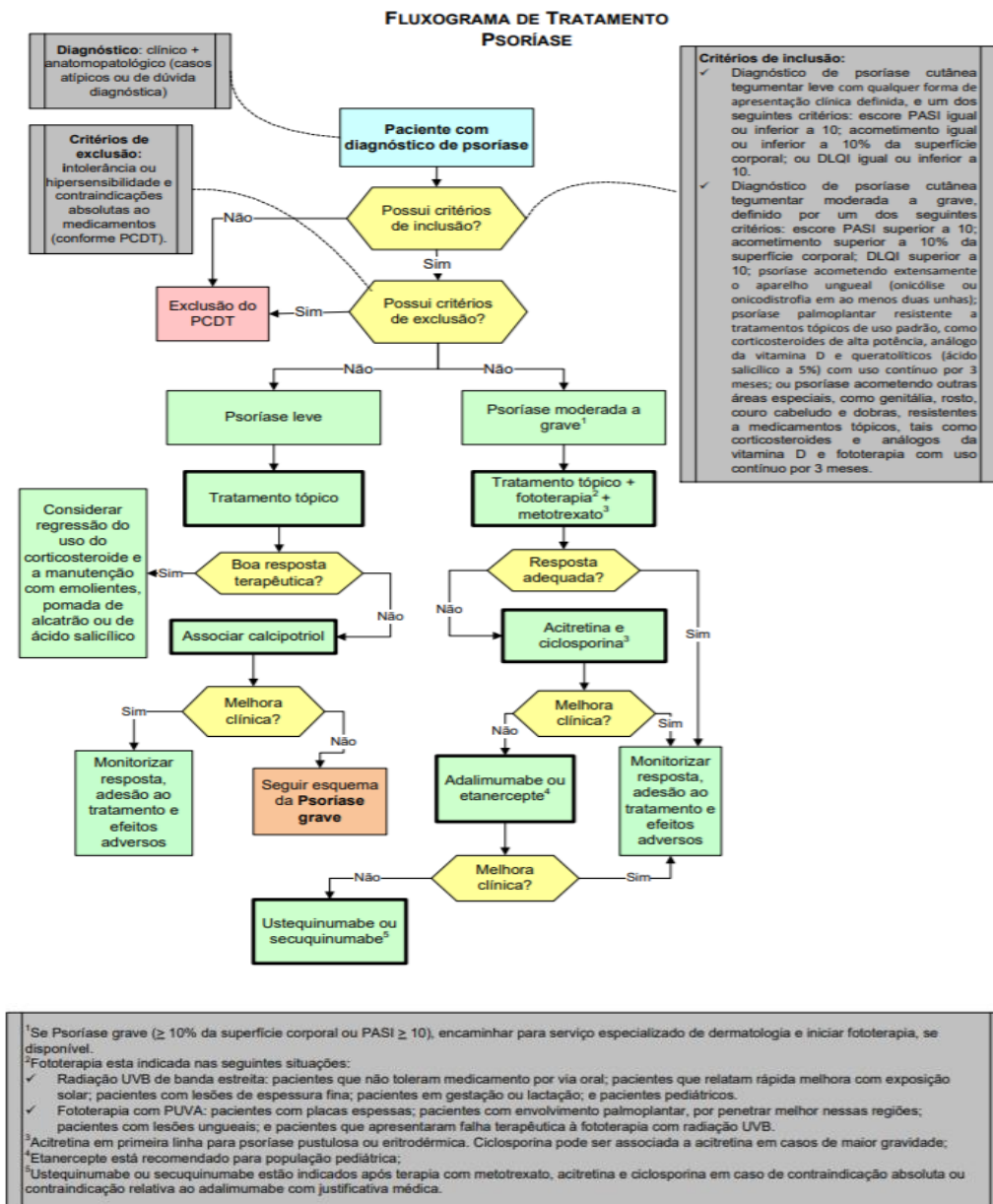


Figura 3. Fluxograma de tratamento da Psoríase. Adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Psoríase, 2019 (PCDT, 2019).

2.9 Necessidades médicas não atendidas

Nos últimos anos descobriu-se a associação da psoríase com várias comorbidades, como obesidade, síndrome metabólica, hipertensão sistêmica, dislipidemia, diabetes tipo 2, malignidades e doença inflamatória intestinal, e hábitos como tabagismo e consumo abusivo de álcool que têm sido questões de debate [Gottlieb *et al.*, 2009; Baeta *et al.*, 2014]. Níveis elevados de múltiplas citocinas pró-inflamatórias são encontrados não apenas em lesões cutâneas, mas também no sangue dos pacientes [Arican *et al.*, 2005; Suárez-Fariñas *et al.*, 2012; de Oliveira *et al.*, 2015; Kolbinger *et al.*, 2017]. Níveis sistêmicos elevados dessas citocinas promovem uma inflamação subclínica crônica, levando ao dano tecidual e o surgimento das comorbidades que afetam desproporcionalmente pacientes com psoríase [Korman, 2020]. Dessa forma, a associação entre psoríase e eventos cardiovasculares e distúrbios metabólicos parece advir da natureza crônica e inflamatória da doença, e do aumento de citocinas pró-inflamatórias que são parte da fisiopatologia da mesma, especialmente a interleucina 17A [Libby *et al.*, 2019].

Sabe-se que a psoríase cursa com uma inflamação subclínica sistêmica, que contribui grandemente para a sua complexidade e surgimento das comorbidades [Kerdel & Don, 2018]. Nesse cenário, o bloqueio de mediadores inflamatórios como as interleucinas torna-se uma estratégia terapêutica importante, visando o controle adequado da doença e o bem-estar do paciente, já que considera uma visão mais global e completa da doença [Kerdel & Don, 2018; Korman, 2020]. A inflamação sistêmica parece ser o “elo perdido” entre a doença cardiovascular e doenças sistêmicas inflamatórias crônicas como a psoríase [Zhao, 2019]). Até o momento, o estudo clínico randomizado mais debatido e que confirmou a hipótese de que o controle da inflamação sistêmica, em pacientes de alto risco, reduziria eventos cardiovasculares foi o estudo CANTOS (*Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study*) [Ridker *et al.*, 2017]. Tal trabalho demonstrou que o controle da inflamação sistêmica reduz, de forma adicional, ao tratamento otimizado, a mortalidade cardiovascular, o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular encefálico em 15% numa população de altíssimo risco de recorrência de eventos cardiovasculares. Este fato abriu caminhos para mudanças paradigmáticas no entendimento da fisiopatologia da doença arterial coronariana [Bacchiega, 2019]). Considerando esses achados, é importante se atentar para o fato de que o controle da psoríase não é obtido tão somente com a

remissão dos sintomas cutâneos [Bacchiega, 2019]. Faz-se necessário a inclusão de avaliação simples e direta dos fatores de risco cardiovascular [Noe *et al.*, 2018], bem como a obtenção do PASI 90.

Dados brasileiros mostram que pacientes com psoríase moderada a grave possuem maior risco de eventos cardiovasculares (Framingham *risk score*) e 47,2% têm moderado ou alto risco de eventos coronarianos fatais ou não-fatais em 10 anos [Baeta *et al.*, 2014]. O processo inflamatório crônico de psoríase envolve mecanismos que causam estresse oxidativo e produção de radical livre, levando a formação de placas ateroscleróticas e consequentemente a um aumento do risco de doenças cardiovasculares e morte [Ludwig *et al.*, 2007; Spah, 2008]. O risco de morte em pacientes com psoríase moderada a grave é quase duas vezes maior do que risco de morte na população em geral (HR: 1.79, 95% CI: 1.23 – 2.59) [Noe *et al.*, 2018].

De acordo com o Consenso Brasileiro de Psoríase [SBD, 2012], a resposta terapêutica desejada é a obtenção do PASI ≥ 75 . No estudo CLEAR [Thaçi *et al.*, 2015], secuquinumabe apresentou resposta rápida, sendo que 50% dos pacientes alcançaram o PASI 75 em apenas um mês de tratamento, o que é considerado extremamente relevante do ponto de vista clínico, além de que estudos recentes mostram que a intervenção precoce em pacientes com psoríase tratados com uma terapia biológica mais efetiva logo de início, pode ser capaz de ter um resultado clínico melhor e mudar o curso natural da doença [Iversen *et al.*, 2018].

Com o surgimento das terapêuticas mais seletivas, como o secuquinumabe, os estudos clínicos apontam que atingir a resposta PASI 90 passou a ser um objetivo alcançável pela maioria dos pacientes [Thaçi *et al.*, 2015; Langley *et al.*, 2014; Blauvelt *et al.*, 2015; Blauvelt *et al.*, 2017a]. No estudo CLEAR, 89% dos pacientes no grupo secuquinumabe alcançaram a resposta PASI 90 na semana 16, quando comparado a 57,6% dos pacientes no grupo ustequinumabe ($p < 0,0001$). Observou-se ainda que a resposta foi sustentada a longo prazo, sendo que ao final de um ano, 74,9% dos pacientes no grupo secuquinumabe alcançaram a resposta PASI 90 em comparação a 60,6% no grupo ustequinumabe ($p=0,0001$) [Thaçi *et al.*, 2015].

Com base no risco cardiovascular e com um olhar humanístico e completo do paciente com doença psoriásica, dentro do programa de desenvolvimento clínico de secuquinumabe foi

explorado os efeitos do tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave com secuquinumabe e os marcadores de risco cardiovascular (CARIMA) [von Stebut *et al.*, 2018]. O estudo CARIMA traz evidências que os pacientes com psoríase moderada a grave em tratamento com terapia anti IL-17A (secuquinumabe) podem ser beneficiados na promoção da saúde cardiovascular, mesmo considerando que esse dado deve ser confirmado por meio da realização de estudos maiores [von Stebut *et al.*, 2018].

Dada a variedade de dados indicando que a psoríase é uma doença sistêmica e deve ser gerenciada como tal, parece claro que tratamentos sistêmicos são necessários para otimizar o manejo da inflamação sistêmica na psoríase. Com base nas evidências disponíveis, é possível concluir que a prevenção de danos associados à inflamação e o desenvolvimento de futuros danos teciduais e comorbidades pode ser uma meta de tratamento potencialmente alcançável para muitos pacientes com psoríase em placas moderada a grave, especialmente quando terapias biológicas são utilizadas em estágios mais iniciais da doença [Kerdel & Don, 2018]. Dados de estudos recentes sugerem que mesmo o objetivo terapêutico mais complexo de reversão de danos inflamatórios existentes e melhora dos sinais e sintomas das comorbidades inflamatórias também pode ser possível [Korman, 2020].

Embora atualmente o agente biológico anti-TNF (adalimumabe) esteja como primeira etapa de terapia biológica para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave no PCDT de psoríase (2019), a superioridade do tratamento com secuquinumabe, *versus* o adalimumabe, em termos de eficácia é demonstrada nos estudos de comparação indireta [Nast *et al.*, 2015; de Carvalho *et al.*, 2017; Sawyer *et al.*, 2019a; Sawyer *et al.*, 2019b; Sbidian *et al.*, 2020; Armstrong *et al.*, 2020; Warren *et al.*, 2020 e Yasmeen *et al.*, 2020]. Na meta-análise em rede conduzida por Armstrong e colaboradores (2020) observou-se que dentre os agentes biológicos disponíveis no SUS para o tratamento de pacientes adultos com psoríase moderada a grave, o secuquinumabe foi significativamente superior ao adalimumabe para todos os desfechos de eficácia (PASI 50, PASI 75, PASI 90, PASI 100 e PGA 1/0) em curto prazo e para os desfechos PASI 75, PASI 90 e PASI 100 em longo prazo, reforçando, portanto, a superioridade do secuquinumabe *versus* o adalimumabe tanto a curto quanto longo prazo. Adicionalmente, os resultados do seguimento de até 5 anos do estudo SCULPTURE demonstraram que a resposta PASI 90 obtida no primeiro ano de tratamento

com secuquinumabe (68,5% dos pacientes) foi mantida até o quinto ano (66,4% dos pacientes) [Bissonnette *et al.*,2018].

Além disso, já está bem estabelecido que a eficácia dos anti-TNF no tratamento da psoríase diminui com o tempo, como evidenciado pela perda progressiva da adesão ao tratamento, seja pela falta de resposta ou pela ocorrência de eventos adversos [Gnaideck, 2011]. Estima-se que 30% dos pacientes em uso de agentes anti-TNF apresentam falha a resposta primária, ou seja, não respondem ao tratamento de indução inicial e que 40% dos pacientes falham após este período [Danese,2011; Yanai,2011].

Portanto, faz-se necessário que a melhor terapia biológica disponível seja oferecida em primeira etapa de tratamento ao paciente, evitando assim, perdas de eficácia após falha de uma terapia anterior. Estudos de vida real de secuquinumabe [Papp *et al.*,2019] mostraram que mais de 84% dos pacientes sem terapia biológica anterior alcançam PASI 90 mantendo a resposta por 1,5 anos, e que somente 54% dos pacientes com uso de biológico anterior alcançam PASI 90 no mesmo período. Estes dados corroboram com Ferrières, que afirma que pacientes previamente expostos a muitos tratamentos sistêmicos, parecem ser propensos para o insucesso do tratamento da doença psoriásica [Ferrières, 2019].

Atualmente, devido a natureza multifatorial da doença psoriásica, a análise integrada de dados, se torna essencial para estratificar o paciente e definir o melhor tratamento possível. Estudos atuais levaram ao entendimento da mudança da evolução da doença, que pode ser alcançada ao definir o perfil de paciente adequado associado ao início precoce do tratamento ideal para cada paciente [Reid *et al.*, 2020]. Portanto, como já evidenciado em literatura científica, nenhum tratamento biológico pode ser considerado única opção efetiva para todos os perfis de pacientes com psoríase, sendo que a escolha das terapias deve ser atribuída ao médico e baseada em fatores clínicos e comorbidades de cada paciente dentro da sua prática clínica [Amin,2018; Davison,2017]. Sendo assim, para maior benefício dos pacientes, terapias eficazes, seguras, com ampla base de literatura e programa clínico robusto e completo, como o secuquinumabe devem ser disponibilizadas também como primeira linha de tratamento, proporcionando assim maior flexibilidade de escolha para o médico e acesso dos pacientes às terapias mais eficazes.

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). A atualização da data de vencimento do registro do COSENTYX® (12/2025) não consta em publicação no Diário Oficial da União, visto que esta atualização foi realizada automaticamente pela ANVISA, após a publicação da RDC Nº 317 de 22 de outubro de 2019 (*“Art. 9º Os prazos de validade de registro concedidos anteriormente à vigência desta Resolução ficam automaticamente prorrogados para 10 (dez) anos, contados a partir da concessão do registro ou da última renovação*), a qual concede o prazo de 10 anos para o registro de medicamentos. As principais características do medicamento estão descritas no Quadro 1.

Quadro 1. Características do secuquinumabe [Bula de Cosentyx® - Anexo 1].

Tipo	Medicamento
Nome do princípio ativo	Secuquinumabe
Nome comercial	COSENTYX®
Composição	Cada caneta preenchida de COSENTYX® contém 150 mg de secuquinumabe em 1 ml de solução injetável. Excipientes: trealose di-hidratada, histidina/cloridrato de histidina monoidratado, L-metionina, polissorbato 80, água pura para injetáveis.
Forma da Administração	Via subcutânea
Posologia na psoríase em placas moderada a grave	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.
Apresentações disponíveis	Cosentyx® 150 mg/ml solução injetável – embalagens contendo 1 ou 2 canetas preenchidas.
Outras indicações	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 etapa de terapia biológica, 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\$3.472,40 e R\$6.944,83, respectivamente (Lista CMED atualizada em 09/06/2020 – 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\$ 612,00 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 SCTIE/SAES/MS nº 10, de 6 de setembro de 2019, os fármacos disponíveis no SUS para o tratamento da psoríase moderada a grave são: metotrexato, acitretina, ciclosporina e os medicamentos biológicos adalimumabe, etanercepte, secuquimumabe e ustequimumabe.

4.2 Medicamentos imunobiológicos

O Quadro 2 descreve os medicamentos biológicos indicados para o tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave, além do secuquimumabe, 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.

Medicamento	Adalimumabe; Humira®, Abbvie.	Etanercepte, Enbrel®, Pfizer.*	Ustequinumabe, Stelara®, Janssen.
Descrição	Anticorpo monoclonal de IgG1, totalmente humano	Proteína de fusão do receptor p75 do TNF humano	Anticorpo monoclonal IgG1 completamente humano
Alvo biológico	TNF- α	TNF- α	IL-12/23 – subunidade p 40
Indicação na psoríase em placas moderada a grave	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).
Posologia para psoríase em placas moderada a grave	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.
V. administração	Subcutânea	Subcutânea	Subcutânea
Apresentação	- 40 mg em seringa com 0,8 ml de dose única pronta para uso: embalagem com 2 blisters 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 auto injetor).	Cartucho contendo 4 estojos, unidos 2 a 2. Cada estojo contém 1 frasco-ampola com pó liofilo 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.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis Biociências S.A.

O PCDT de psoríase, atualizado recentemente, recomenda o uso de adalimumabe como 1ª etapa de terapia biológica em pacientes com psoríase moderada a grave após falha, intolerância ou com contraindicação ao uso de terapia sistêmica convencional. O secuquinumabe e ustequinumabe são recomendados como alternativas em 2ª etapa de terapia biológica, após falha do adalimumabe.

Portanto, considerando o objetivo do dossiê de avaliar a incorporação de secuquinumabe em 1ª etapa de terapia biológica, a tecnologia alternativa adotada como comparador na avaliação das evidências científicas será o adalimumabe. No entanto, pelo fato do ustequinumabe estar posicionado na mesma etapa de terapia biológica que o secuquinumabe e por existirem estudos de comparação direta de secuquinumabe *versus* ustequinumabe, no qual o secuquinumabe demonstra superioridade em eficácia e similaridade em segurança, com alta qualidade de evidência, em relação ao ustequinumabe, utilizaremos o ustequinumabe como comparador para apresentação das evidências complementares.

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, segurança e a qualidade de vida relacionada à saúde de secuquinumabe 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	Secuquinumabe
Comparador	Adalimumabe
Desfecho	Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados randomizados, meta-análises e ensaios clínicos controlados randomizados.

Pergunta: O uso do secuquinumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave quando comparado ao tratamento com adalimumabe?

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fonte de dados

As buscas eletrônicas foram realizadas até maio de 2020 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 1). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foi inserido comparador na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador selecionado seria feita após leitura das publicações. Os detalhes da busca de cada uma das bases de dados são descritos na Tabela 2.

Tabela 1. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base de dados	Linha da patologia	Linha da intervenção
BIBLIOTECA COCHRANE	(Psoriasis)	(secukinumab OR Cosentyx)
PUBMED	("Psoriasis"[Mesh])	("secukinumab" [Supplementary Concept] OR "Cosentyx" OR "AIN 457" OR "AIN457" OR "AIN-457")
LILACS	("Psoriasis" OR "Psoriasis" OR "Psoríase")	("secukinumab" OR "Cosentyx" OR "AIN 457" OR "AIN457" OR "AIN-457")
CRD	(Psoriasis)	(secukinumab OR Cosentyx)

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

Tabela 2. Detalhes das estratégias de busca simples.

<p>PUBMED</p> <p>("Psoriasis"[Mesh]) AND ("secukinumab" [Supplementary Concept] OR "Cosentyx" OR "AIN 457" OR "AIN457" OR "AIN-457" OR "secukinumab")</p> <p>Resultados: 468 títulos.</p>
<p>LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde)</p> <p>("Psoriasis" OR "Psoriasis" OR "Psoríase") AND ("secukinumab" OR "Cosentyx" OR "AIN 457" OR "AIN457" OR "AIN-457")</p> <p>Resultado: 4 títulos.</p>
<p>CRD (Centre for Reviews and Dissemination)</p> <p>(Psoriasis) AND (secukinumab OR Cosentyx)</p> <p>Resultados: 6 títulos.</p>
<p>COCHRANE</p> <p>(Psoriasis) AND (secukinumab OR Cosentyx)</p> <p>Resultados: 2 títulos (revisão completa).</p>

5.3 Critérios de elegibilidade dos artigos

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Avaliação de eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde do secuquinumabe no tratamento da psoríase em placas moderada a grave por meio de revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados randomizados, meta-análises e ensaios clínicos controlados randomizados.
- Avaliação da eficácia e segurança do secuquinumabe de acordo com o esquema posológico apresentado em bula aprovada pela ANVISA.
- Estudos que utilizem como comparador o adalimumabe disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos como 1ª etapa de terapia biológica.

Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos:

Registros de ensaios controlados em andamento, avaliações econômicas, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras indicações terapêuticas de secuquinumabe, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos, estudos de fase I e II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, estudos sem comparador, estudos observacionais e estudos de mundo real.

5.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

A avaliação da qualidade metodológica das 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 estratégia de busca nas bases de dados, 493 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 36 citações para leitura na íntegra. Destas, cinco citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 4).

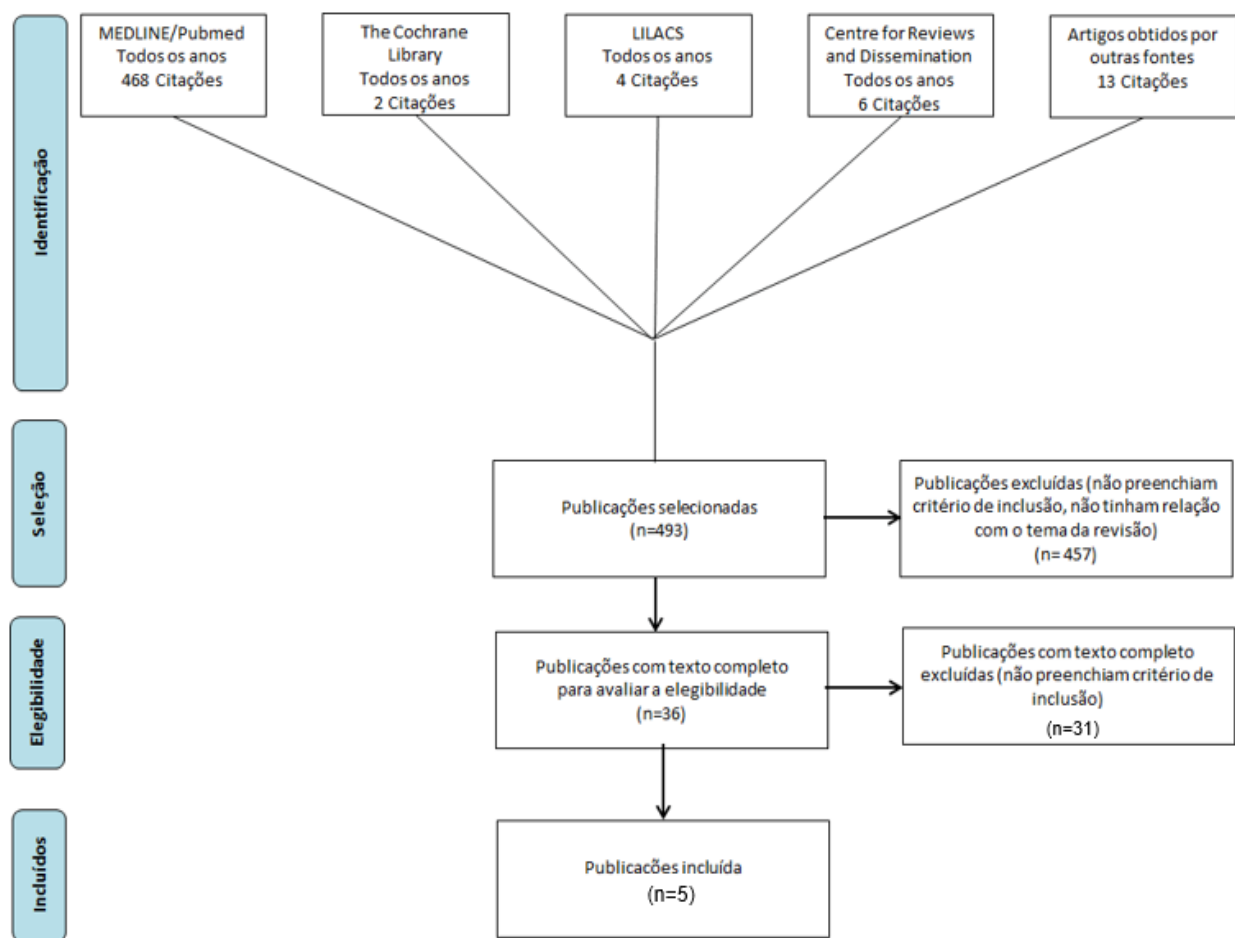


Figura 4. Fluxograma de seleção dos estudos de eficácia e segurança.

Foram selecionados, portanto, 5 estudos de revisões sistemáticas com meta-análises (Tabela 3).

Tabela 3. Estudos incluídos na revisão sistemática.

Tipo de estudo	Estudo / Autores	Publicação	Ano
Revisões Sistemáticas e/ou Meta-análises	Sbidian <i>et al.</i>	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>	2020
	Armstrong <i>et al.</i>	<i>JAMA Dermatology</i>	2020
	Warren <i>et al.</i>	<i>Dermatology and Therapy</i>	2020
	Yasmeen <i>et al.</i>	<i>Journal of Dermatological Treatment</i>	2020
	Sawyer <i>et al.</i>	<i>PLOS ONE</i>	2019b

5.5.2 Caracterização dos estudos selecionados

A caracterização dos estudos selecionados segue resumida na Tabela 4.

Tabela 4. Resumo das características dos estudos selecionados

Nº	Autor, ano	Tipo/desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfechos principais	Nível de evidência/ Grau recomendação
1	Sbidian <i>et al.</i> , 2020	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave.	Secuquinumabe	Adalimumabe	PASI 90 PASI 75 EAs graves EAs PGA 0/1 entre 8 e 24 semanas	1A/A
2	Armstrong <i>et al.</i> , 2020	Revisão sistemática com meta-análise	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave.	Secuquinumabe	Adalimumabe	PASI 75 PASI 90 PASI 100 NNT curto prazo (10 a 16 semanas) e longo prazo (40 a 60 semanas)	1A/A
3	Warren <i>et al.</i> , 2020	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave.	Secuquinumabe	Adalimumabe	PASI 75 PASI 90 PASI 100 semanas 2, 4, 8 e 12, e DLQI (0,1) em 12 semanas	1A/A
4	Yasmeen <i>et al.</i> , 2020	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave.	Secuquinumabe	Adalimumabe	PASI 75 PASI 90 PASI 100 em 52 semanas	1A/A
5	Sawyer <i>et al.</i> , 2019b	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave.	Secuquinumabe	Adalimumabe	PASI 50 PASI 75 PASI 90 PASI 100 entre as semanas 10 e 16	1A/A

ECR: ensaio clínico randomizado; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; EAs: eventos adversos; PGA: Physician's Global Assessment; NNT: número necessário para tratar; DLQI: Dermatology Life Quality Index.

5.5.3 Avaliação crítica dos estudos selecionados

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

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

Checklist metodológico para revisões sistemáticas e/ou meta-análises		Identificação do estudo				
		Sbidian et al. (2020)	Armstrong et al. (2020)	Warren et al. (2020)	Yasmeen et al., (2020)	Sawyer et al., (2019b)
Seção I – Validade interna						
1.1	A pergunta de pesquisa está claramente definida e os critérios de inclusão/exclusão estão listados no artigo?	S	N	N	S	S
1.2	Conduzida uma busca abrangente na literatura?	S	S	N	S	S
1.3	Ao menos duas pessoas selecionaram os estudos?	S	S	NS	S	S
1.4	Ao menos duas pessoas extraíram os dados?	S	S	NS	NS	S
1.5	O status de publicação foi usado como um critério de inclusão?	S	N	N	N	N
1.6	Os estudos excluídos estão listados?	S	N	N	S	S
1.7	As características relevantes dos estudos incluídos foram fornecidas?	S	S	N	S	S
1.8	A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e reportada?	S	N	N	N	S
1.9	Os métodos utilizados para combinar os resultados dos estudos foram apropriados?	S	S	S	S	S
1.10	Foram utilizados métodos adequados para combinar os achados individuais dos estudos?	S	S	S	S	S
1.11	A probabilidade de viés de publicação foi avaliada apropriadamente?	S	N	N	S	S
1.12	Conflitos de interesse foram declarados?	S	S	S	S	S
Seção II – Avaliação global do estudo						
2.1	Qual a avaliação global da qualidade metodológica desta revisão?	Alta qualidade (++)	Aceitável (+)	Baixa qualidade (-)	Aceitável (+)	Alta qualidade (++)
2.2	Os resultados deste estudo são diretamente aplicáveis à população de interesse desta revisão sistemática?	S	S	S	S	S
2.3	Observações. Sumarize as conclusões do autor.	<p>Sbidian et al. (2020): Considerando somente os resultados da comparação de secuquinumabe e adalimumabe, conforme a pergunta PICO deste dossiê, os resultados desta revisão mostram que o secuquinumabe apresenta eficácia significativamente superior ao adalimumabe, apresentando perfil de segurança similar a este agente. Secuquinumabe também foi associado a uma maior chance de alcançar PGA 0/1 quando comparado ao adalimumabe.</p> <p>Armstrong et al. (2020): Considerando somente os resultados da comparação de secuquinumabe e adalimumabe, conforme a pergunta PICO deste dossiê, os resultados deste estudo demonstram que o secuquinumabe proporciona maiores taxas de resposta de PASI 75, PASI 90 e PASI 100 em pacientes com psoríase em placas moderada a grave quando comparado ao adalimumabe, em curto e longo prazo.</p> <p>Warren et al. (2020): Considerando somente os resultados da comparação de secuquinumabe e adalimumabe, conforme a pergunta PICO deste dossiê, os resultados desta meta-análise demonstram que a partir da semana 4 de tratamento, secuquinumabe apresentou maiores efeitos frente ao placebo para os desfechos PASI 75 e PASI 90, a partir da semana 8 para o desfecho PASI 100, e a partir da semana 12 para o desfecho DLQI (0/1) na comparação com os dados de adalimumabe versus placebo.</p> <p>Yasmeen et al. (2020): Considerando somente os resultados da comparação de secuquinumabe e adalimumabe, conforme a pergunta PICO deste dossiê, os resultados desta meta-análise demonstram que o secuquinumabe apresenta eficácia significativamente superior que o adalimumabe para os desfechos PASI 75, PASI 90 e PASI 100 no tratamento de psoríase em placas moderada a grave em longo prazo.</p> <p>Sawyer et al. (2019b): Considerando somente os resultados da comparação de secuquinumabe e adalimumabe, conforme a pergunta PICO deste dossiê, os resultados desta meta-análise demonstram que o secuquinumabe apresenta melhores resultados para PASI 50, PASI 75, PASI 90 e PASI 100 na comparação com adalimumabe tanto frente ao placebo quanto na comparação indireta em curto prazo.</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

5.6 Resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática da literatura

Considerando a proposta dessa submissão de solicitação do posicionamento do secuquinumabe na 1ª etapa de terapia biológica para a população adulta com psoríase em placas moderada a grave no sistema de saúde público brasileiro, nesta revisão serão destacados os resultados de eficácia, segurança e qualidade de vida dos medicamentos secuquinumabe e adalimumabe.

5.6.1 Sbidian *et al.* (2020)

Uma revisão sistemática com meta-análise em rede foi conduzida por Sbidian e colaboradores (2020), com o objetivo de comparar a eficácia e segurança de agentes sistêmicos convencionais (acitretina, ciclosporina, ésteres de ácido fumárico, metotrexato), anti-TNF (etanercepte, adalimumabe, infliximabe e certolizumabe), pequenas moléculas (apremilaste, tofacitinibe), anti-IL-12/23 (ustequinumabe), anti-IL-17 (secuquinumabe, ixequizumabe, brodalumabe), anti-IL-23 (guselcumabe, tildraquizumabe) no tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave.

Foram selecionados ECR desenvolvidos em pacientes adultos (acima de 18 anos) com psoríase em placas moderada a grave ou artrite psoriásica (que apresentaram diagnóstico clínico de psoríase em placas moderada a grave), que avaliaram agentes sistêmicos e biológicos em comparação com placebo ou outro tratamento ativo.

Como desfechos primários foram considerados: proporção de pacientes que alcançaram pelo menos *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) 90 na fase de indução, e a proporção de pacientes com eventos adversos (EAs) graves. Desfechos secundários incluíram: proporção de pacientes que alcançaram PASI 75 na fase de indução, proporção de pacientes que alcançaram *Physician's Global Assessment* (PGA) de 0 ou 1, qualidade de vida medida pelo *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), *Psoriasis Disability Index* (PDI) ou *Psoriasis Symptom Inventory* (PSI), proporção de pacientes com EAs na fase de indução, proporção de pacientes que alcançaram PASI 75 e PASI 90 em 52 semanas. Para este dossiê serão descritos apenas os desfechos com resultados para secuquinumabe *versus* adalimumabe.

Foi definido que a fase de indução contempla o período entre as semanas 8 e 24 após a randomização.

De acordo com os resultados, foram incluídos 140 estudos (reportados em 291 referências), sendo sete referentes à comparação de secuquinumabe *versus* placebo [Langley *et al.*, 2014; Blauvelt *et al.*, 2015; Paul *et al.*, 2015; Papp *et al.*, 2013; Reich *et al.*, 2015; Rich *et al.*, 2013 e Reich *et al.*, 2016], dois para ustequinumabe *versus* secuquinumabe [Thaçi *et al.*, 2015 e Bagel *et al.*, 2018], um para secuquinumabe *versus* etanercepte *versus* placebo [Langley *et al.*, 2014] e outro que avaliou dois regimes de tratamento com secuquinumabe [Mrovietz *et al.*, 2015 e NCT01961609].

De modo geral, para a meta-análise em rede, foi incluído um total de 74 estudos (n=35.454). As estimativas para todos os desfechos observadas na meta-análise em rede encontram-se descritas na Tabela 6.

O secuquinumabe mostrou-se significativamente superior, apresentando maior chance de alcançar resposta ao tratamento para os desfechos PASI 90, PASI 75 e PGA 0/1 que o adalimumabe entre 8 e 24 semanas após randomização. Adicionalmente, secuquinumabe não diferiu significativamente de adalimumabe para os desfechos de segurança EA grave e EAs.

Tabela 6. Efeitos relativos estimados pela meta-análise em rede para secuquinumabe versus adalimumabe entre 8 e 24 semanas.

Secuquinumabe <i>versus</i> :	Razão de risco (IC 95%)				
	PASI 90 ¹	EA graves ²	PASI 75 ¹	EAs ²	PGA 0/1 ¹
Adalimumabe	1,35 (1,12 a 1,59)	1,14 (0,64 a 2,03)	1,37 (1,04 a 1,81)	1,09 (0,99 a 1,19)	1,59 (1,16 a 2,19)

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; EAs: eventos adversos; PGA: *Physician's Global Assessment*; IC: intervalo de confiança. Resultados significativos estão destacados em negrito. ¹Resultados maiores que 1 indicam maior chance de alcançar resposta com o tratamento com secuquinumabe. ²Valores menores que 1 favorecem o secuquinumabe frente ao adalimumabe.

Em relação aos desfechos principais, o nível de confiança das evidências referentes a secuquinumabe e adalimumabe foram julgadas como altas para o desfecho PASI 90, e moderada

para EAs grave, segundo avaliação pelo *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Não foi identificada heterogeneidade significativa na meta-análise em rede para todos os desfechos avaliados.

Destaca-se que alguns dos desfechos que o estudo se propõe a avaliar não apresentaram dados para análise comparativa entre secuquimumabe e adalimumabe ou não tiveram uma meta-análise em rede conduzida, dado o baixo número de estudos para os desfechos, como foi o caso das análises em 52 semanas.

Assim é possível concluir que o secuquimumabe apresentou eficácia significativamente superior ao adalimumabe, apresentando perfil de segurança similar a este agente. Secuquimumabe também foi associado a uma maior chance de alcançar PGA 0/1 quando comparado ao adalimumabe. Por fim, não foram localizadas informações referentes aos participantes com pelo menos uma recaída na fase de manutenção, dados de qualidade de vida e demais desfechos não descritos.

5.6.2 Armstrong *et al.* (2020)

Uma revisão sistemática com meta-análise foi conduzida por Armstrong e colaboradores (2020), com o objetivo de estimar a eficácia a curto e longo prazo de agentes biológicos e agentes orais no tratamento da psoríase em placas moderada a grave.

As buscas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados EMBASE, MEDLINE e Cochrane *Register of Controlled Trials* entre dezembro de 2017 e setembro de 2018. Foram incluídos apenas ECRs conduzidos em adultos com psoríase em placas moderada a grave, em medicamentos registrados pela *European Medicines Agency* (EMA) e considerando as doses para a doença, e que reportaram pelo menos um dos desfechos de eficácia de interesse (PASI 75, PASI 90 e PASI 100) no período de resposta primária (entre 10 e 16 semanas a partir do *baseline*) ou no fim do período de manutenção (entre 44 e 60 semanas a partir do *baseline*).

Os desfechos avaliados foram proporção de pacientes que alcançaram PASI 75, PASI 90 e PASI 100 e no número necessário para tratar (NNT) associado no fim do período de resposta primária

(entre 10 e 16 semanas a partir do *baseline*) ou no fim do período de manutenção (entre 44 e 60 semanas a partir do *baseline*).

Para o período de curto prazo, foi conduzida uma meta-análise em rede bayesiana de efeitos randômicos. Para o período em longo prazo foi conduzida uma meta-análise tradicional de efeitos randômicos.

Na meta-análise em rede em curto prazo, foram incluídos 60 artigos. Destes artigos, seis eram referentes aos estudos de secuquinumabe: ERASURE [Langley *et al.*, 2014], FIXTURE [Langley *et al.*, 2014], FEATURE [Blauvelt *et al.*, 2015], JUNCTURE [Paul *et al.*, 2015], CLARITY [Bagel *et al.*, 2018] e CLEAR [Thaçi *et al.*, 2015]. Para este dossiê serão descritos apenas os desfechos com resultados para secuquinumabe *versus* adalimumabe.

As taxas de respostas estimadas pela meta-análise em rede para secuquinumabe entre 10 a 16 semanas a partir do *baseline* foram maiores que as estimadas para adalimumabe em todos os desfechos de eficácia (Tabela 7).

Tabela 7. Taxas de reposta estimadas pela meta-análise em rede considerando curto prazo.

Tratamentos	Mediana posterior - % (IC 95%)		
	PASI 75	PASI 90	PASI 100
Secuquinumabe	83,1 (80,2 a 85,7)	61,4 (57,2 a 65,6)	29,9 (26,3 a 33,9)
Adalimumabe	69,5 (66,0 a 72,6)	43,7 (40,0 a 47,4)	16,5 (14,2 a 19,0)

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; IC: intervalo de confiança.

Para alcançar o PASI 75, PASI 90 e PASI 100, os NNTs de secuquinumabe relativo ao placebo foram de 1,29 (IC 95%: 1,24 a 1,34); 1,66 (IC 95%: 1,55 a 1,78) e 3,36 (IC 95%: 2,96 a 3,82), respectivamente. Já para adalimumabe, estes valores relativos ao placebo foram de 1,56 (IC 95%: 1,49 a 1,64); 2,35 (IC 95%: 2,16 a 2,57) e 6,10 (IC 95%: 5,29 a 7,09), respectivamente.

Na meta-análise em longo prazo foram incluídos 22 estudos, sendo os mesmos estudos do secuquinumabe que foram avaliados na análise de curto prazo.

De forma similar ao curto prazo, as taxas de resposta estimadas para secuquinumabe em 40 a 60 semanas também foram maiores que as de adalimumabe para todos os desfechos avaliados (Tabela). Dentre os tratamentos avaliados, o secuquinumabe esteve entre uma das quatro intervenções com maiores taxas de resposta PASI em 40 a 60 semanas, com taxas significativamente mais altas que os demais comparadores, inclusive adalimumabe.

Tabela 8. Taxas de reposta estimadas pela meta-análise em longo prazo.

Tratamentos	Taxa de resposta - % (IC 95%)		
	PASI 75	PASI 90	PASI 100
Secuquinumabe	88,6 (80,6 a 93,6)	71,3 (64,2 a 77,5)	42,4 (38,5 a 46,4)
Adalimumabe	67,1 (52,9 a 78,7)	46,2 (38,6 a 53,9)	24,2 (18,8 a 30,7)

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; IC: intervalo de confiança.

Assim, conclui-se que o uso de secuquinumabe proporciona maiores taxas de resposta de PASI 75, PASI 90 e PASI 100 em pacientes com psoríase em placas moderada a grave quando comparado ao adalimumabe, em curto prazo, mas principalmente em longo prazo. Destaca-se que para o período de 40 a 60 semanas, o secuquinumabe apresentou taxas de resposta para todos os desfechos de eficácia, sendo estas significativamente maiores que adalimumabe. Ainda, o NNT de secuquinumabe é menor que o de seu comparador.

5.6.3 Warren *et al.* (2020)

Warren e colaboradores (2020) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise em rede Bayesiana e frequentista com o objetivo de comparar de forma indireta as taxas de resposta rápida de onze medicamentos biológicos aprovados para psoríase em placas moderada a grave.

As buscas eletrônicas foram realizadas na base de dados OvidSP até dezembro de 2018. Foram incluídos ECR de fase 3 em pacientes com psoríase em placas moderada a grave tratados com brodalumabe, secuquinumabe, ixequizumabe, tildraquizumabe, guselcumabe, risanquizumabe, infliximabe, etanercepte, certolizumabe pegol, adalimumabe e ustequinumabe.

Os desfechos avaliados foram: PASI 75, PASI 90 e PASI 100 nas semanas 2, 4, 8 e 12, e DLQI (0/1) em 12 semanas.

Foram incluídas 32 publicações, das quais seis envolviam o secuquinumabe: ERASURE [Langley *et al.*, 2014], FEATURE [Blauvelt *et al.*, 2015], FIXTURE [Langley *et al.*, 2014], JUNCTURE [Paul *et al.*, 2015], CLEAR [Thaçi *et al.*, 2015], CLARITY [Bagel *et al.*, 2018].

Secuquinumabe apresentou melhores efeitos frente ao placebo que adalimumabe a partir da semana 4 para PASI 75 e PASI 90 e a partir da semana 8 para PASI 100 segundo resultados da meta-análise em rede Bayesiana (Tabela 9). Na meta-análise frequentista, o efeito de secuquinumabe relativo ao placebo apresentou média posterior de 0,59 (IC 95%: 0,557 a 0,614) e o do adalimumabe apresentou média posterior de 0,37 (IC 95%: 0,344 a 0,400) para o desfecho PASI 90 em 12 semanas.

Na análise de DLQI (0,1), os efeitos dos tratamentos relativos ao placebo mensurados pela média posterior foram de 0,53 (IC 95%: 0,497 a 0,567) e 0,18 (IC 95%: 0,101 a 0,260) para secuquinumabe e adalimumabe em 12 semanas, respectivamente.

Tabela 9. Efeitos relativos do tratamento ao placebo estimados pela meta-análise em rede Bayesiana.

Semana	Tratamento	PASI 75		PASI 90		PASI 100	
		média posterior (IC 95%)	Ranking médio	média posterior (IC 95%)	Ranking médio	média posterior (IC 95%)	Ranking médio
2	Secuquinumabe	0 (0 a 0)	8,934	0 (0 a 0)	7,074	0 (0 a 0)	5,738
	Adalimumabe	0,03 (0,011 a 0,055)	4,590	0,01 (- 0,001 a 0,012)	3,846	0,01 (- 0,001 a 0,010)	2,821
4	Secuquinumabe	0,37 (0,337 a 0,402)	3,007	0,13 (0,113 a 0,149)	3,862	0 (0 a 0)	6,955
	Adalimumabe	0,18 (0,160 a 0,207)	6,861	0,04 (0,029 a 0,053)	6,261	0 (0 a 0)	6,946
8	Secuquinumabe	0,69 (0,655 a 0,719)	3,365	0,44 (0,406 a 0,467)	3,947	0,17 (0,142 a 0,193)	3,105
	Adalimumabe	0,52 (0,487 a 0,547)	7,178	0,23 (0,193 a 0,270)	7,806	0,07 (0,051 a 0,081)	7,226
12	Secuquinumabe	0,76 (0,740 a 0,789)	4,334	0,59 (0,558 a 0,615)	4,262	0,29 (0,262 a 0,316)	3,752
	Adalimumabe	0,63 (0,604 a 0,662)	7,682	0,37 (0,343 a 0,399)	8,374	0,13 (0,114 a 0,152)	7,285

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; IC: intervalo de confiança.

Assim, conclui-se que a partir da semana 4 de tratamento, secuquinumabe apresentou maiores efeitos frente ao placebo para os desfechos PASI 75 e PASI 90, a partir da semana 8 para o desfecho PASI 100, e a partir da semana 12 para o desfecho DLQI (0/1) na comparação com os dados de adalimumabe *versus* placebo.

5.6.4 Yasmeeen *et al.* (2020)

Uma revisão sistemática com meta-análise em rede Bayesiana foi conduzida por Yasmeeen e colaboradores (2020), com o objetivo de comparar os desfechos de PASI entre biológicos aprovados e apremilaste após um ano de tratamento de psoríase em placas moderada a grave.

As buscas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados MEDLINE, MEDLINE *In-Process*, Embase e *Cochrane Library* considerando o intervalo entre 2000 e setembro de 2020. Foram selecionados ECR e suas extensões em longo prazo em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, que avaliaram o uso de biológicos registrados e apremilaste. Ainda, estes estudos deveriam conter os seguintes desfechos de interesse: PASI 75, PASI 90 e PASI 100 em cerca de 52 semanas.

Foram conduzidas duas análises. A análise 1 incluiu estudos com evidência comparativa em 52 semanas. Na análise 2 foram incluídos dados de extensão em longo prazo para o braço de terapia ativa, e os resultados da fase de indução para pacientes que receberam placebo, e que fizeram *switch* do braço placebo para o braço de tratamento ativo na extensão em longo prazo. Nestes estudos, os dados da fase de indução dos braços placebo foram comparados com os dados da fase de manutenção dos braços de terapia ativa, assumindo então que as respostas do braço placebo durante a indução seriam mantidas na fase de manutenção.

De uma forma geral, os estudos incluídos apresentaram baixo risco de viés, mas com alguma heterogeneidade entre eles.

Foram incluídos na meta-análise em rede 28 estudos. Destes, cinco avaliaram o secuquinumabe: CLEAR [Blauvelt *et al.*, 2017b], FIXTURE [Thaçi *et al.*, 2015], FEATURE [Blauvelt *et*

al., 2015], ERASURE [Langley *et al.*, 2014], JUNCTURE [Paul *et al.*, 2015]. Para este dossiê serão descritos apenas os resultados de secuquinumabe *versus* adalimumabe.

Na análise 1 foram incluídos nove estudos de comparações diretas que avaliaram PASI 75, PASI 90 e PASI 100 entre 48 e 52 semanas. Nesta análise, as probabilidades de alcançar PASI 75, PASI 90 e PASI 100 no grupo secuquinumabe foram de 81,2%, 66,8% e 40,9%, respectivamente. Para o adalimumabe estas probabilidades foram de 68,7%, 51,3% e 26,4%.

Ainda, na comparação indireta entre secuquinumabe e adalimumabe, o primeiro biológico mostrou chances significativamente maiores de alcançar todos desfechos PASI que seu comparador (Tabela 10). Na análise do efeito relativo do tratamento pela diferença mediana da resposta, o secuquinumabe mostrou-se significativamente superior ao adalimumabe (diferença mediana da resposta: 0,40 [IC 95 %: 0,18 a 0,62]).

Assim como na análise 1, na comparação indireta entre secuquinumabe e adalimumabe na análise 2, o secuquinumabe mostrou chances significativamente maiores de alcançar todos desfechos PASI que seu comparador (Tabela 1).

Tabela 10. Respostas PASI em 52 semanas.

Secuquinumabe <i>versus</i> :	Razão de mediana (IC 95%)		
	PASI 75	PASI 90	PASI 100
Adalimumabe (análise 1)	1,18 (1,05 a 1,5)	1,29 (1,09 a 1,76)	1,53 (1,17 a 2,33)
Adalimumabe (análise 2)	1,18 (1,05 a 1,49)	1,32 (1,11 a 1,79)	1,57 (1,21 a 2,36)

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; IC: intervalo de confiança. Resultados significativos estão destacados em negrito.

Com base nestes achados, conclui-se que o secuquinumabe apresenta eficácia significativamente maior que o adalimumabe para os desfechos PASI 75, PASI 90 e PASI 100 no tratamento de psoríase em placas moderada a grave em longo prazo, apresentando inclusive maior probabilidade de ser o tratamento com maior eficácia.

5.6.5 Sawyer *et al.*, 2019b

Sawyer e colaboradores (2019b), conduziram uma revisão sistemática com meta-análise em rede Bayesiana com o objetivo de comparar a eficácia em curto prazo de biológicos e terapias sistêmicas não biológicas no tratamento de psoríase em placas moderada a grave.

Para isso, foram realizadas buscas eletrônicas nas bases de dados MEDLINE, MEDLINE *In-Process*, Embase e *Cochrane Library*, considerando os períodos de publicação entre janeiro de 2000 e novembro de 2018. Foram incluídos apenas ECRs conduzidos em adultos com psoríase em placas moderada a grave e com as seguintes intervenções de interesse nas doses registradas: brodalumabe, secuquinumabe, ixequizumabe, trildraquizumabe, guselcumabe, risanquizumabe, ustequinumabe, infliximabe, etanercepte, certolizumabe pegol, adalimumabe, éster de ácido fumárico e dimetil fumarato.

Os desfechos de interesse foram as proporções de pacientes que alcançaram PASI 50, PASI 75, PASI 90 e PASI 100 ao fim do período de indução (entre as semanas 10 e 16).

Foram incluídos 77 estudos na meta-análise, dos quais nove eram referentes ao secuquinumabe: ERASURE [Langley *et al.*, 2014], FEATURE [Blauvelt *et al.*, 2015], FIXTURE [Langley *et al.*, 2014], JUNCTURE [Paul *et al.*, 2015], SCULPTURE [Mrowietz *et al.*, 2015], CLEAR [Thaçi *et al.*, 2015], PRIME [Reich *et al.*, 2017 e Sticherling *et al.*, 2017], SIGNATURE [Warren *et al.*, 2018], CLARITY [Bagel *et al.*, 2018]. Para fins desta revisão, apenas comparações entre secuquinumabe e adalimumabe serão descritas.

Na análise relativa ao placebo, secuquinumabe apresentou maior chance de alcançar resposta em todos os desfechos PASI que o placebo. Adalimumabe, apesar de também apresentar maior chance de alcançar resposta PASI que placebo, apresentou uma chance menor que secuquinumabe. Além disso, o NNT de secuquinumabe foi quase a metade do NNT de adalimumabe (Tabela 11).

Tabela 11. Efeito do tratamento *versus* placebo.

Tratamentos	Razão de risco <i>versus</i> placebo - mediana (IC 95%)				NNT para PASI 100
	PASI 50	PASI 75	PASI 90	PASI 100	
Secuquinumabe	6,37 (3,36 a 13,91)	15,36 (6,89 a 38,40)	55,07 (21,08 a 155,69)	313,68 (104,99 a 976,56)	3,30 (2,02 a 6,53)
Adalimumabe	5,84 (3,23 a 11,83)	12,88 (6,27 a 28,87)	39,22 (16,98 a 96,43)	172,50 (67,93 a 456,20)	6,01 (3,13 a 14,09)

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; IC: intervalo de confiança; NNT: número necessário para tratar.

Na comparação par a par ajustada por placebo, secuquinumabe mostrou-se significativamente superior ao adalimumabe para os desfechos PASI 50 [razão de risco: 1,09 (IC 95%: 1,03 a 1,19)], PASI 75 [razão de risco: 1,19 (IC 95%: 1,09 a 1,36)], PASI 90 [razão de risco: 1,4 (IC 95%: 1,2 a 1,71)] e PASI 100 [razão de risco: 1,8 (IC 95%: 1,44 a 2,39)] (Tabela 22).

Tabela 22. Razão de risco para comparação par a par (análise ajustada por placebo).

Secuquinumabe <i>versus</i>:	PASI 50 (IC 95%)	PASI 75 (IC 95%)	PASI 90 (IC 95%)	PASI 100 (IC 95%)
Adalimumabe	1,09 (1,03 a 1,19)	1,19 (1,09 a 1,36)	1,4 (1,2 a 1,71)	1,8 (1,44 a 2,39)

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; IC: intervalo de confiança. Resultados significativos estão destacados em negrito.

Com base nestes resultados, conclui-se que o secuquinumabe mostrou melhores resultados para PASI 50, PASI 75, PASI 90 e PASI 100 na comparação com adalimumabe tanto frente ao placebo quanto na comparação indireta em curto prazo.

5.7 Evidências complementares

Além da comparação *versus* adalimumabe, apresentamos como evidências complementares estudos que compararam secuquinumabe com ustequinumabe, uma vez que o atual PCDT para o tratamento de psoríase recomenda o secuquinumabe e ustequinumabe em segunda etapa de terapia biológica. Entretanto, evidências diretas e indiretas demonstram a superioridade de

secuquinumabe frente ao ustequinumabe, o que não justificaria o fato de ambos estarem posicionados na mesma linha de tratamento.

5.7.1 Comparações diretas de secuquinumabe versus ustequinumabe

ESTUDO CLEAR

Foram incluídos seis artigos que reportaram análises com diferentes seguimentos, análises *post-hoc* e análises de subgrupo do estudo CLEAR [Thaçi *et al.*, 2015] e um ECR duplo-cego, com comparador ativo. As demais características metodológicas deste estudo estão descritas na Tabela 13.

Tabela 13. Características metodológicas do estudo CLEAR.

Desenho do estudo	ECR duplo -cego, com comparador ativo, de fase IIIb, e de superioridade
População	Pacientes ≥ 18 anos com psoríase em placa moderada a grave com diagnóstico de pelo menos 6 meses antes da randomização e inadequadamente tratados com tratamento tópico, fototerapia ou terapia sistêmica prévia. Foram excluídos pacientes que foram expostos à terapia biológica com alvo terapêutico o receptor da IL a 17/IL a 17A ou a IL a 12/IL a 23
Randomização	1:1, com estratificação de acordo com o peso corporal (≤ 100 kg e ≥ 100 kg)
Intervenção	Secuquinumabe 300 mg via subcutânea
Comparador	Ustequinumabe 45 mg para indivíduos ≤ 100 kg e 90 mg para indivíduos ≥ 100 kg via subcutânea
Desfechos	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Primário</i>: PASI 90 na semana 16 ✓ <i>Secundários</i>: PASI 75 na semana 4 e PASI 90 na semana 52 <p><i>Outros</i>: IGA 0/1, QVRS via DLQI, produtividade via WPAI, empregabilidade e custo e segurança</p>

ECR: ensaio clínico randomizado; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; IGA: *Investigator Global Assessment*; WPAI: *The Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*; IL: interleucina.

5.7.1.1 Blauvelt *et al.* 2017b – 52 semanas

Blauvelt e colaboradores (2017b), elaboraram uma análise do estudo CLEAR com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de secuquimabe *versus* ustequimabe após 52 semanas de tratamento.

A proporção de pacientes que alcançou resposta PASI 90 na semana 52, desfecho secundário do estudo, foi significativamente maior em pacientes tratados com secuquimabe em comparação ao ustequimabe na análise da imputação de não respondedores (74,9% *versus* 60,6%, respectivamente; $p\text{-valor}\leq 0,0001$) e na avaliação de múltiplas imputações (76,2% *versus* 60,6%, respectivamente; $p\text{-valor}\leq 0,0001$). Também neste período de seguimento a proporção de pacientes que alcançou resposta PASI 100 foi significativamente maior em pacientes tratados com secuquimabe em comparação ao ustequimabe na análise da imputação de não respondedores (44,9% *versus* 36,7%, respectivamente; $p\text{-valor}=0,0333$) e na avaliação de múltiplas imputações (45,9% *versus* 35,8%, respectivamente; $p\text{-valor}=0,0103$).

Outros desfechos avaliados pelo estudo também relataram uma diferença significativa entre os grupos após um ano de tratamento, favorecendo o grupo secuquimabe: PASI 75 e IGA 0/1.

Em 52 semanas, 71,6% e 59,2% dos pacientes tratados com secuquimabe e ustequimabe, respectivamente, apresentaram resposta de 0 ou 1 para o DLQI ($p\text{-valor}=0,008$). Já para a escala visual analógica da *EuroQol 5-Dimensions* (EQ-5D), as variações médias absolutas a partir do *baseline* até a semana 52 foi de 13,8 para secuquimabe e 10,6 para ustequimabe ($p\text{-valor}=0,301$). Adicionalmente, o uso de secuquimabe levou a melhores resultados para produtividade no trabalho e atividades diárias quando comparado ao ustequimabe.

O EA mais frequentemente reportado na classificação de órgãos e sistemas foi “infecções e infestações”, sendo em maioria de gravidade leve a moderada, de fácil manejo e sem resultar em descontinuação do tratamento. Os EAs mais comuns entre ambos os grupos foram nasofaringite e cefaleia. Os demais EAs relatados estão representados na Tabela .

Tabela 14. Eventos adversos ajustados pela exposição*

	Secuquinumabe, n = 335 n (IR) [IC 95%]	Ustequinumabe, n=336 n (IR) [IC 95%]
Qualquer EA	286 (280,9) [249,3 a 315,4]	278 (250,1) [221,6 a 281,3]
EAs graves	30 (9,6) [6,5 a 13,7]	26 (8,5) [5,5 a 12,4]
Óbito	0	1
Descontinuação devido a EA	10	9
Classificação de órgãos e sistemas‡		
Infecções e infestações	197 (98,4) [85,1 a 113,1]	194 (95,8) [82,8 a 110,3]
EAs individuais mais comuns‡		
Nasofaringite	77 (27,1) [21,4 a 33,8]	83 (31,0) [24,7 a 38,5]
Cefaleia	40 (13,5) [9,7 a 18,4]	41 (14,2) [10,2 a 19,3]
Infecção do trato resp. superior	31 (10,1) [6,9 a 14,3]	30 (9,9) [6,7 a 14,2]
Artralgia	25 (8,1) [5,3 a 12,0]	28 (9,2) [6,1 a 13,3]
Diarreia	23 (7,5) [4,7 a 11,2]	24 (7,9) [5,1 a 11,8]
Dor nas costas	22 (7,1) [4,4 a 10,7]	26 (8,5) [5,6 a 12,5]

*Exceto para pacientes que descontinuaram ou vieram à óbito, para os quais a IR não foi calculada.

‡ EA primário da classificação de órgãos e sistemas.

‡ Expressos pelo termo de preferência e com uma incidência de IR \geq 5% em qualquer braço de tratamento durante o período de tratamento, listados em ordem decrescente de frequência no grupo secuquinumabe.

EA: evento adverso; IC: intervalo de confiança; IR: taxa de incidência por 100 pessoas-ano.

Os autores concluíram que secuquinumabe em comparação *head-to-head* com ustequinumabe se mostrou superior nos desfechos de eficácia, qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e com um perfil de segurança comparável após 52 semanas de tratamento.

5.7.1.2 Blauvelt et al. (2017a) – análise *post-hoc* em 52 semanas

Blauvelt e colaboradores (2017a) publicaram uma análise *post-hoc* do estudo CLEAR com o objetivo de avaliar o impacto do tratamento nas atividades diárias e nos relacionamentos pessoais dos pacientes com psoríase moderada a grave após 52 semanas de tratamento.

O impacto da pele em atividades diárias, como interferência nas compras ou em suas atividades dentro e fora de casa e influência nas roupas usadas; e nos relacionamentos pessoais, como problemas com parceiro ou amigos mais próximos e parentes e dificuldades sexuais, foram avaliados através do questionário DLQI.

Os escores médios no *baseline* dos domínios avaliados foram similares entre os grupos de tratamento. Entretanto, ao avaliar as semanas 16 e 52, a redução dos escores médios em relação ao *baseline* foi significativamente maior no grupo secuquinumabe tanto para atividades diárias, quanto para relações pessoais. Ainda, as taxas de resposta (% pacientes que não relataram impacto) também apresentaram resultados estatisticamente significativos favorecendo o grupo tratado com secuquinumabe, exceto no domínio dificuldades sexuais relatadas na semana 16.

Os resultados reportados na análise da média do DLQI e da taxa de resposta nas semanas 16 e 52 estão representados nas Tabela 15 e Tabela 16, respectivamente.

Tabela 15. Diferença média do escore DLQI em relação ao baseline.

	Semana 16*			Semana 52*		
	SEC	UST	p-valor	SEC	UST	p-valor
Atividades diárias	-2,63	-2,43	<0,001	-2,60	-2,33	<0,001
 Pele interferiu nas compras ou em suas atividades diárias	-0,99	-0,91	<0,05	-0,98	-0,88	<0,01
 Pele influenciou nas roupas utilizadas	-1,63	-1,50	<0,01	-1,60	-1,42	<0,0001
Relações pessoais	-1,67	-1,49	<0,01	-1,65	-1,42	<0,01
 Pele causou problemas com parceiro ou amigos	-0,90	-0,79	<0,001	-0,88	-0,77	<0,01
 Pele causou dificuldades sexuais	-0,83	-0,75	<0,05	-0,82	-0,70	<0,01

*Diferença média em relação ao escore registrado no *baseline*.

DLQI: *Dermatology Life Quality Index*. SEC: secuquinumabe, UST: ustequinumabe.

Tabela 16. Taxas de resposta (% pacientes que não relataram impacto).

	Semana 16			Semana 52		
	SEC	UST	p-valor	SEC	UST	p-valor
Atividades diárias	83,6%	73,1%	<0,01	82,9%	73,5%	<0,01
Pele interferiu nas compras ou em suas atividades diárias	88,5%	79,6%	<0,05	88,5%	78,2%	<0,01
Pele influenciou nas roupas utilizadas	86,7%	77,9%	<0,01	85,6%	74,4%	<0,01
Relações pessoais	86,5%	75,4%	<0,01	86,1%	73,7%	<0,01
Pele causou problemas com parceiro ou amigos	87,6%	75,2%	<0,01	86,6%	74,8%	<0,01
Pele causou dificuldades sexuais	87,3%	80,8%	*	88,5%	74,3%	<0,01

*Não significativo. SEC: secuquinumabe, UST: ustequinumabe.

Ainda, é importante destacar que a proporção de pacientes que reportou melhora para o domínio atividades diárias na semana 16 foi significativamente maior no grupo secuquinumabe (91,4%) que no grupo ustequinumabe (85,5%; p-valor<0,01). Ainda, o tempo mediano para melhora para atividades diárias foi de 4 semanas e 8 semanas nos grupos secuquinumabe e ustequinumabe, respectivamente. De fato, pacientes tratados com secuquinumabe apresentaram chance 1,29 vezes maior de alcançar melhora nas atividades diárias que aqueles tratados com ustequinumabe (HR: 1,29 [IC 95%: 1,08 a 1,54]; p-valor<0,01).

De forma similar, para as relações pessoais, a proporção de pacientes que reportou melhora para o domínio relações pessoais na semana 16 também foi significativamente maior no grupo secuquinumabe (91,3%) que no grupo ustequinumabe (84,8%; p-valor<0,01). O tempo mediano para esta melhora foi de 4 semanas e 8 semanas nos grupos secuquinumabe e ustequinumabe, respectivamente. Os pacientes tratados com secuquinumabe apresentaram chance 1,27 vezes maior de alcançar melhora no domínio relações pessoais que aqueles tratados com ustequinumabe (HR: 1,27 [IC 95%: 1,03 a 1,55]; p-valor<0,05).

Os autores concluíram que secuquinumabe promoveu melhoras mais rápidas, maiores e sustentadas nas atividades diárias e nos relacionamentos pessoais relatados pelo paciente quando comparado ao ustequinumabe.

5.7.1.3 Puig *et al.* (2018) - análise *post-hoc* em 52 semanas

Puig e colaboradores (2018) elaboraram uma análise *post-hoc* do estudo CLEAR com o objetivo de avaliar o impacto de secuquinumabe *versus* ustequinumabe no alívio completo de sintomas relacionados à psoríase, tempo até a resposta de QVRS e benefício cumulativo entre pacientes com psoríase em placa moderada a grave.

Os desfechos avaliados na análise foram sintomas relacionados à psoríase (dor, coceira e descamação), QVRS por meio do questionário DLQI e benefício cumulativo (calculados a partir da área sob a curva [AUC] das semanas 0 a 52 dos desfechos PASI 75/90/100; alívio completo dos sintomas e resposta DLQI 0/1).

Uma proporção significativamente maior de pacientes do grupo secuquinumabe alcançou alívio dos sintomas dor, prurido e descamação quando comparado a proporção de pacientes tratados com ustequinumabe, tanto na semana 16 quanto na semana 52. O grupo secuquinumabe apresentou menor tempo mediano para alcançar o alívio de descamação (8 *versus* 16 semanas; p-valor<0,0001) e prurido (12 *versus* 16 semanas; p-valor<0,001) que ustequinumabe.

Adicionalmente, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com secuquinumabe em comparação a ustequinumabe alcançou uma variação clinicamente significativa no DLQI (diferença clínica minimamente importante de ≥ 5 pontos), sendo sustentado desde a semana 4 (secuquinumabe: 70,8% *versus* ustequinumabe: 58,0%; p-valor<0,001) até a semana 52 (secuquinumabe: 81,0% *versus* ustequinumabe: 72,4%; p-valor<0,05). Os resultados para as subescalas de DLQI estão descritos na Tabela 17.

O tempo mediano para alcançar resposta 0/1 do DLQI foi significativamente menor no grupo secuquinumabe que no grupo ustequinumabe (8 semanas *versus* 12 semanas; p-valor<0,0001). Resultados similares também foram observados para as subescalas deste instrumento.

Tabela 17. Sintomas relacionados à psoríase e escore DLQI.

	Semana 16			Semana 52		
	SEC	UST	p-valor	SEC	UST	p-valor
Proporção de pacientes que alcançaram alívio completo dos sintomas relacionados à psoríase						
Dor	69,1%	56,7%	<0,05	65,6%	55,9%	<0,05
Prurido	49,7%	36,7%	<0,05	46,3%	38,4%	<0,05
Descamação	61,0%	42,4%	<0,0001	52,7%	37,4%	<0,0001
Proporção de pacientes que alcançaram escore 0 em cada subescala de DLQI						
Sintomas/ sentimentos	51,5%	38,7%;	<0,01	51,8%	40,5%	<0,01
Atividades diárias	83,6%	73,1%;	<0,01	82,9%	73,5%	<0,01
Lazer	-	-	-	87,4%	75,5%	<0,01
Trabalho/ escola	-	-	-	87,4%	75,6%	<0,01
Relacionamento pessoal	86,5%	75,4%	<0,01	86,1%	73,7%	<0,01
Tratamento	88,5%	77,1	<0,01	88,1%	71,2%	<0,01

DLQI: *Dermatology Life Quality Index*. SEC: secuquinumabe, UST: ustequinumabe.

O desfecho de benefício cumulativo dos tratamentos também apresentou uma vantagem para secuquinumabe em relação ao tratamento com ustequinumabe. Ou seja, o benefício clínico cumulativo de secuquinumabe foi maior que o de ustequinumabe, com todas as razões >1,0 (Tabela 18).

Tabela 18. Alívio completo cumulativo até a semana 52.

Desfecho	Razão AUC _{0-52 semanas} *
PASI 75	1,16
PASI 90	1,32
PASI 100	1,40
Dor	1,18
Prurido	1,28
Descamação	1,33
DLQI 0/1	1,20

*Se razão AUC_{0-52 semanas} calculada dos desfechos for > 1, o resultado indica maior benefício cumulativo de secuquinumabe, uma vez que o cálculo da razão é realizado a partir da AUC_{0-52 semanas} total de secuquinumabe dividida por AUC_{0-52 semanas} total de ustequinumabe. AUC: área sob a curva; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*

Conclui-se que, após 52 semanas, secuquinumabe mantém sua superioridade clínica significativa frente ao ustequinumabe para QVRS, alívio dos sintomas e manutenção do benefício clínico.

5.7.1.4 Warren et al. (2018) - análise *post-hoc* de perda de produtividade

Warren e colaboradores (2018), elaboraram uma análise *post-hoc* com o objetivo de avaliar as horas laborais perdidas e os custos indiretos associados à secuquinumabe *versus* ustequinumabe no estudo CLEAR [Thaçi et al., 2015] e etanercepte no estudo FIXTURE [Langley et al., 2014] em pacientes com psoríase moderada a grave no Reino Unido, considerando a perspectiva da sociedade. Para esta análise, foram considerados os dados de 16 e 52 semanas. Apenas os resultados de interesse, ou seja, aqueles obtidos através do estudo CLEAR, serão descritos nesta seção.

Destaca-se que foram conduzidas análises primária e secundária. A análise primária consistiu no cálculo dos custos indiretos médios semanais e anuais ponderados por paciente por tratamento, usando os dados de comprometimento do trabalho e distribuição de resposta PASI do paciente

empregado no estudo CLEAR na semana 16. A análise secundária foi conduzida para avaliar a sensibilidade dos resultados em diferentes intervalos de tempo e usou dados de pacientes empregados e não empregados do estudo CLEAR nas semanas 16 e 52.

Os resultados obtidos a partir da análise primária mostraram que o percentual do comprometimento semanal do trabalho e as horas médias perdidas apresentaram uma diminuição de acordo com a melhora da gravidade da doença, baseada na resposta PASI (Tabela 19). A perda de produtividade por presenteísmo foi maior do que aquela observada para absenteísmo e também reduziu de acordo com a redução da gravidade da doença.

Tabela 19. Percentual geral do comprometimento do trabalho e média de horas semanais perdidas do estudo CLEAR, de acordo com a resposta PASI.

	% de comprometimento do trabalho (EP)	Média de horas semanais perdidas
Semana 16		
PASI <50	22,8 (0,15)	7,60
PASI 50 a 74	13,3 (0,08)	4,45
PASI 75 a 89	6,4 (0,06)	2,14
PASI ≥ 90	4,9 (0,07)	1,65
Semana 52		
PASI <50	26,3 (0,16)	8,77
PASI 50 a 74	16,4 (0,06)	5,46
PASI 75 a 89	10,4 (0,04)	3,46
PASI ≥ 90	6,9 (0,04)	2,30

EP: erro padrão; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*.

Ainda na análise primária (apenas pacientes empregados do estudo CLEAR), o número médio de horas perdidas por semana/ano por paciente apresentou valores significativamente menores entre indivíduos tratados com secuquinumabe quando comparado ao ustequinumabe (1,96/102,51

vs. 2,40/125,12; p-valor=0,0006) na semana 16. Desta forma, a média dos custos indiretos por ano, calculado através do produto entre a perda de produtividade e o valor da hora de trabalho, foi menor entre os pacientes tratados com secuquinumabe (p-valor=0,0006).

Todos os cenários da análise secundária (pacientes empregados e não empregados do estudo CLEAR) do estudo mostraram que as horas médias semanais e anuais perdidas por paciente foram significativamente menores em pacientes tratados com secuquinumabe quando comparado ao ustequinumabe (Tabela 30).

Tabela 30. Análise secundária. Estudo CLEAR, pacientes empregados*

	Respostas PASI em todos os pacientes	
	Secuquinumabe	Ustequinumabe
Semana 16		
Média de horas semanais perdidas	1,93	2,33
Média de horas anuais perdidas	100,48	121,83
Diferença nas horas anuais perdidas (secuquinumabe versus ustequinumabe)		121,83
Custos indiretos semanais, em GBP (média)	30,27	36,70
Custos indiretos anuais, em GBP (média)	1.579,31	1.914,86
Diferença nos custos indiretos anuais (secuquinumabe versus ustequinumabe), em GBP		335,55
Semana 52		
Média de horas semanais perdidas	2,88	3,51
Média de horas anuais perdidas	150,29	183,17
Diferença nas horas anuais perdidas (secuquinumabe versus ustequinumabe)		32,88
Custos indiretos semanais, em GBP (média)	45,27	55,18
Custos indiretos anuais, em GBP (média)	2.362,23	2.879,04
Diferença nos custos indiretos anuais (secuquinumabe versus ustequinumabe), em GBP		516,81

*p-valor <0,0001 para todas as comparações. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; GBP: *Great Britain Pound*.

Os autores concluíram que o tratamento com secuquinumabe reduziu significativamente o comprometimento da atividade laboral e os custos indiretos associados à psoríase comparado com ustequinumabe nas semanas 16 e 52 no Reino Unido.

ESTUDO CLARITY

Foi incluído um artigo que reportou análises em 52 semanas do estudo CLARITY [Bagel *et al.*, 2018], um ECR duplo-cego, com comparador ativo. As demais características metodológicas deste estudo estão descritas na Tabela 21.

Tabela 21. Características metodológicas do estudo CLARITY.

Desenho do estudo	ECR duplo-cego, com comparador ativo, de fase IIIb
População	Pacientes ≥ 18 anos com psoríase em placa moderada a grave (PASI ≥ 12 ; escore IGA 2011 ≥ 3 , envolvimento da BSA $\geq 10\%$) inadequadamente tratados com tratamento tópico, fototerapia ou terapia sistêmica prévia. Foram excluídos pacientes com psoríase que não em placa; psoríase induzida por medicamentos; uso contínuo de tratamentos proibidos; expostos à terapia biológica com alvo terapêutico o receptor da IL-17/IL-17A ou a IL-12/IL-23; uso de quaisquer outros medicamentos sob investigação dentro de cinco meias-vidas após a investigação tratamento antes do início da droga em estudo; gestantes ou lactantes.
Intervenção	Secuquinumabe 300 mg via subcutânea
Comparador	Ustequinumabe 45 mg para pacientes ≤ 100 kg e 90 mg para ≥ 100 kg via SC
Desfechos	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Primário</i>: PASI 90 e IGA 2011 0/1 na semana 12 ✓ <i>Secundários</i>: PASI 75 nas semanas 4, 12 e 16; PASI 90 na semana 16; PASI 100 nas semanas 12 e 16 e IGA 2011 0/1 na semana 16 ✓ <i>Outros</i>: Resposta DLQI 0/1 nas semanas 4, 12 e 16, e segurança.

ECR: ensaio clínico randomizado; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; IGA: *Investigator Global Assessment*; IL: interleucina.

5.7.1.5 Bagel *et al.* (2020) – 52 semanas

Bagel e colaboradores (2020) conduziram uma análise interina primária após 52 semanas de tratamento do estudo CLARITY [Bagel *et al.*, 2018].

Em concordância com os resultados obtidos na primeira análise do estudo CLARITY, os autores relataram superioridade clínica significativa de secuquinumabe em relação a ustequinumabe nos desfechos PASI 75/90/100, IGA 2011 0/1 entre todos os pontos de tempo avaliados entre as semanas 4 e 52. As proporções (%) de pacientes que alcançaram os desfechos referentes à análise após um ano de tratamento (52 semanas) estão representadas na Tabela 2.

Tabela 22. Proporção de pacientes que alcançaram os desfechos de eficácia na semana 52.

Desfechos na semana 52	Secuquinumabe (n = 550)	Ustequinumabe (n = 552)	OR (IC 95%)	p-valor
PASI 75	89,0%	82,1%	1,74 (1,21 a 2,50)	0,0013
PASI 90	73,2%	59,8%	1,84 (1,41 a 2,41)	< 0,0001
PASI 100	48,9%	33,5%	1,92 (1,48 a 2,47)	< 0,0001
IGA 2011 0/1	76,0%	60,2%	2,12 (1,61 a 2,79)	< 0,0001
IGA 0	50,3%	33,8%	2,00 (1,55 a 2,57)	< 0,0001
DLQI 0/1	69,9%	61,2%	-	0,0028

DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; IGA: *Modified Investigator's Global Assessment Score*; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; OR: *odds ratio*.

Os EAs emergentes dos tratamentos relatados foram similares, em termos de extensão e gravidade, em comparação aos relatados anteriormente em cada braço de tratamento. A proporção de pacientes com quaisquer EAs foi considerada comparável entre os grupos, assim como a incidência de EAs considerados pelo investigador possivelmente relacionados ao tratamento. Os EAs relatados pelos pacientes após as 52 semanas de tratamento estão representados na Tabela 3.

Tabela 23. Eventos adversos.

	Secuquinumabe (n = 550)	Ustequinumabe (n = 552)
Duração da exposição, pacientes-ano	529,0	529,6
Quaisquer EAs, n (%)	377 (68,5)	390 (70,7)
Óbitos*	2 (0,4)	0
EAs graves não fatais	27 (4,9)	21 (3,9)
Descontinuação do tratamento devido a qualquer EA	21 (3,8)	13 (2,4)
EAs mais frequentes por termo preferido, n (%)**		
Nasofaringite	55 (10,0)	54 (9,8)
Infecção do trato respiratório superior	49 (8,9)	61 (11,1)
Diarreia	26 (4,7)	24 (4,3)
Cefaleia	26 (4,7)	25 (4,5)
Sinusite	25 (4,5)	18 (3,3)
Tosse	17 (3,1)	16 (2,9)
Hipertensão	17 (3,1)	22 (4,0)
Dor nas costas	14 (2,5)	20 (3,6)
Dor orofaríngea	14 (2,5)	17 (3,1)
Infecção do trato urinário	13 (2,4)	10 (1,8)
Conjuntivite	12 (2,2)	6 (1,1)
Dermatite de contato	12 (2,2)	8 (1,4)
Prurido	12 (2,2)	18 (3,3)
Artralgia	9 (1,6)	14 (2,5)
Bronquite	9 (1,6)	18 (3,3)
Náusea	6 (1,1)	13 (2,4)
EAs de interesse especial, n (%)		
Infecções e infestações‡	236 (42,9)	219 (39,7)

Hipersensibilidade^{‡***}	43 (7,8)	21 (3,8)
Infecções por <i>Cândida</i>	13 (2,4)	4 (0,7)
Tumores malignos ou não especificados[¥]	5 (0,9)	7 (1,3)
Neutropenia[↓]	3 (0,5)	0
EA cardíaco principal (infarto do miocárdio, AVC, morte cardiovascular)[↓]	1 (0,2)	2 (0,4)
Doença inflamatória intestinal[↓]	2 (0,4) [§]	0
Reações virais à hepatite^{‡‡}	0	1 (0,2)

*Dois pacientes do grupo secuquinumabe vieram a óbito, sendo um devido a intoxicação aguda por cocaína e outro devido à morte cardíaca súbita (paciente com histórico de hipertensão arterial e aterosclerose). Nenhuma relação causal entre essas mortes e o medicamento do estudo foi suspeita pelo investigador.

**Expressos pelo termo de preferência e com uma incidência de $\geq 2\%$ em qualquer braço de tratamento. Os EAs são listados em ordem decrescente de frequência no grupo secuquinumabe.

***A maior incidência de hipersensibilidade (SMQ) no grupo secuquinumabe em comparação com o grupo ustequinumabe foi causada principalmente pelos casos de dermatite de contato (12 pacientes [2,2%]), urticária (5 pacientes [0,9%]), dermatite e eczema (4 pacientes cada [0,7%]) e dermatite acneiforme e exantema (3 pacientes cada [0,5%]). Apenas 1 paciente (administrado com secuquinumabe) teve uma reação anafilática.

§Os dois casos de doença inflamatória intestinal foram colite erosiva, colite ulcerativa e diarreia hemorrágica (termos preferidos). Nesses dois pacientes, suspeitou-se que um caso estivesse relacionado ao medicamento do estudo. Este paciente tinha um histórico médico ativo de colite ulcerativa, que foi exacerbada durante o estudo. O tratamento do estudo foi interrompido e o evento foi considerado resolvido após 45 dias de sua ocorrência após o tratamento.

‡ Classificação de órgãos e sistemas.

¥ Consulta padrão do MedDRA.

↓ Consulta Novartis MedDRA.

‡‡ Termo de nível alto.

AVC: acidente vascular cerebral; EA: evento adverso; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

Conclui-se que secuquinumabe possui uma eficácia superior em relação ao ustequinumabe no tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave. Adicionalmente, na análise em 52 semanas, o perfil de segurança de secuquinumabe foi similar ao observado em análises prévias, não sendo reportados novos EAs de interesse.

5.7.2 Comparações indiretas de secuquinumabe versus ustequinumabe

5.7.2.1 Sbidian *et al.* (2020)

Nesta seção, foram descritas as comparações entre secuquinumabe e ustequinumabe provenientes da meta-análise em rede apresentada por Sbidian e colaboradores (2020), e cujos detalhes metodológicos já foram descritos acima.

Dada a existência de estudos que comparam diretamente secuquinumabe e ustequinumabe, foi conduzida uma meta-análise direta entre estes biológicos. Os resultados da meta-análise indireta indicaram que o secuquinumabe possui chance significativamente maior de alcançar PASI 90, PASI 75 e PGA 0/1 que ustequinumabe. Para os desfechos de segurança, não foram observadas diferenças significativas entre os fármacos (Tabela 24).

Ainda na meta-análise direta, observou-se que o secuquinumabe foi mais eficaz que ustequinumabe para alcançar PASI 90 em 52 semanas (razão de risco: 1,24 [IC 95%: 1,11 a 1,38]) e PASI 75 em 52 semanas (razão de risco: 1,17 [IC 95%: 1,10 a 1,26]).

Tabela 24. Comparação direta entre secuquinumabe e ustequinumabe¹

Secuquinumabe 300 mg <i>versus</i> :	Razão de risco (IC 95%)				
	PASI 90	EA graves	PASI 75	EAs	PGA 0/1
Ustequinumabe 45/90mg	1,4 (1,3 a 1,5)	1,26 (0,7 a 2,3)	1,14 (1,1 a 1,19)	1,06 (0,98 a 1,16)	1,28 (1,19 a 1,38)

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; EAs: eventos adversos; PGA: *Physician's Global Assessment*. Resultados significativos estão destacados em negrito. ¹ estas análises consideraram os estudos CLEAR e CLARITY.

Os resultados desta comparação indireta sinalizaram que o uso de secuquinumabe levou a uma chance significativamente maior de alcançar a PASI 90 e PGA 0/1 que o ustequinumabe. As demais comparações não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre secuquinumabe e ustequinumabe (Tabela).

Tabela 25. Efeitos relativos estimados pela meta-análise em rede para secuquinumabe versus ustequinumabe entre 8 e 24 semanas¹

Secuquinumabe 300 mg versus:	Razão de risco (IC95%)				
	PASI 90 ¹	EA graves ²	PASI 75 ¹	EAs ²	PGA 0/1 ¹
Ustequinumabe 45/90 mg	1,40 (1,31 a 1,49)	1,26 (0,81 a 1,94)	1,18 (0,97 a 1,44)	1,04 (0,97 a 1,12)	1,36 (1,09 a 1,70)

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; EAs: eventos adversos; PGA: *Physician's Global Assessment*. Resultados significativos estão destacados em negrito. ¹Resultados maiores que 1 indicam maior chance de alcançar resposta com o tratamento com secuquinumabe. ²Valores menores que 1 favorecem o secuquinumabe frente ao adalimumabe.

Em relação aos desfechos principais, o nível de confiança das evidências referentes a secuquinumabe e ustequinumabe foram julgadas como altas para o desfecho PASI 90, e moderada para EAs grave, segundo avaliação pelo GRADE. Não foi identificada heterogeneidade significativa na meta-análise em rede e na meta-análise direta para todos os desfechos avaliados.

Assim é possível concluir que o secuquinumabe apresentou eficácia significativamente superior ao ustequinumabe para os desfechos PASI 90 e PGA 0/1, apresentando perfil de segurança similar a este comparador em meta-análise indireta. Na meta-análise direta, secuquinumabe mostrou-se significativamente superior ao ustequinumabe para os desfechos PASI 90, PASI 75 e PGA 0/1.

5.7.2.2 Armstrong *et al.* (2020)

Nesta seção, foram descritas as comparações indiretas entre secuquinumabe e ustequinumabe apresentadas por Armstrong e colaboradores (2020), e cujos detalhes metodológicos já foram descritos acima.

Na análise em curto prazo (10 a 16 semanas a partir do *baseline*), as taxas de respostas estimadas pela meta-análise em rede para secuquinumabe foram maiores que as estimadas para ustequinumabe em todos os desfechos de eficácia (Tabela).

Tabela 26. Taxas de reposta estimadas pela meta-análise em rede considerando curto prazo.

Tratamentos	Mediana posterior - % (IC 95%)		
	PASI 75	PASI 90	PASI 100
Secuquinumabe	83,1 (80,2 a 85,7)	61,4 (57,2 a 65,6)	29,9 (26,3 a 33,9)
Ustequinumabe¹	69,7 (66,3 a 73,1)	43,9 (40,2 a 47,9)	16,7 (14,4 a 19,3)

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; IC intervalo de confiança. ¹ considerando dose de 45 mg para pacientes com ≤100 kg e 90 mg para pacientes com >100 kg.

Para alcançar o PASI 75, PASI 90 e PASI 100 em curto prazo, os NNTs de secuquinumabe relativo ao placebo foram de 1,29 (IC 95%: 1,24 a 1,34), 1,66 (IC 95%: 1,55 a 1,78) e 3,36 (IC 95%: 2,96 a 3,82), respectivamente. Já para ustequinumabe, estes valores relativos ao placebo foram de 1,55 (IC 95%: 1,48 a 1,64), 2,34 (IC 95%: 2,14 a 2,56) e 6,02 (IC 95%: 5,21 a 6,99), respectivamente. Para todos os desfechos, o NNT de secuquinumabe relativo ao placebo foi menor que o NNT de ustequinumabe relativo ao placebo.

Assim como na análise em curto prazo, as taxas de resposta estimadas para secuquinumabe em 40 a 60 semanas também foram maiores que as de ustequinumabe para todos os desfechos avaliados (Tabela 27). Dentre os tratamentos avaliados, o secuquinumabe esteve entre uma das quatro intervenções com maiores taxas de resposta PASI em 40 a 60 semanas, com taxas significativamente mais altas que os demais comparadores, inclusive ustequinumabe.

Tabela 27. Taxas de resposta estimadas pela meta-análise em longo prazo.

Tratamentos	Taxa de resposta - % (IC 95%)		
	PASI 75	PASI 90	PASI 100
Secuquinumabe	88,6 (80,6 a 93,6)	71,3 (64,2 a 77,5)	42,4 (38,5 a 46,4)
Ustequinumabe¹	72,5 (65,9 a 78,2)	52,4 (47,1 a 57,7)	31,0 (27,2 a 35,2)

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; IC: intervalo de confiança. ¹ considerando dose de 45 mg para pacientes com ≤100 kg e 90 mg para pacientes com >100 kg.

Assim, conclui-se que o uso de secuquinumabe levou a maiores taxas de resposta de PASI 75, PASI 90 e PASI 100 em pacientes com psoríase em placas moderada a grave quando comparado ao ustequinumabe, principalmente em longo prazo. Destaca-se que para o período de 40 a 60 semanas, o secuquinumabe apresentou taxas de resposta para todos os desfechos de eficácia maiores que ustequinumabe.

5.7.2.3 Warren et al. (2020)

Nesta seção, foram descritas as comparações indiretas entre secuquinumabe e ustequinumabe apresentadas por Warren e colaboradores (2020) e cujos detalhes metodológicos já foram descritos acima.

Secuquinumabe apresentou melhores efeitos frente ao placebo que ustequinumabe a partir da semana 4 para PASI 75 e PASI 90, e a partir da semana 8 para PASI 100 segundo resultados da meta-análise em rede Bayesiana (Tabela 28). Na meta-análise frequentista, o efeito de secuquinumabe relativo ao placebo mensurado pela média posterior foi de 0,59 (IC 95%: 0,557 a 0,614) e o do ustequinumabe de 0,42 (IC 95%: 0,395 a 0,453) para o desfecho PASI 90 em 12 semanas.

Na análise de DLQI (0,1), os efeitos dos tratamentos relativos ao placebo mensurados pela média posterior foram de 0,53 (IC 95%: 0,497 a 0,567) e 0,45 (IC 95%: 0,423 a 0,474) para secuquinumabe e ustequinumabe em 12 semanas, respectivamente.

Tabela 28. Efeitos relativos do tratamento ao placebo estimados pela meta-análise em rede Bayesiana.

Semana	Tratamento	PASI 75		PASI 90		PASI 100	
		média posterior (IC 95%)	Ranking médio	média posterior (IC 95%)	Ranking médio	média posterior (IC 95%)	Ranking médio
2	Secuquinumabe	0 (0 a 0)	8,934	0 (0 a 0)	7,074	0 (0 a 0)	5,738
	Ustequinumabe	0,02 (0,03 a 0,029)	6,429	0 (- 0,002 a 0,009)	4,830	0 (0 a 0)	5,731
4	Secuquinumabe	0,37 (0,337 a 0,402)	3,007	0,13 (0,113 a 0,149)	3,862	0 (0 a 0)	6,955
	Ustequinumabe	0,13 (0,100 a 0,149)	8,715	0,03 (0,016 a 0,040)	8,334	0 (0 a 0)	6,941
8	Secuquinumabe	0,69 (0,655 a 0,719)	3,365	0,44 (0,406 a 0,467)	3,947	0,17 (0,142 a 0,193)	3,105
	Ustequinumabe	0,50 (0,463 a 0,527)	7,910	0,25 (0,216 a 0,274)	7,310	0,08 (0,062 a 0,099)	5,975
12	Secuquinumabe	0,76 (0,740 a 0,789)	4,334	0,59 (0,558 a 0,615)	4,262	0,29 (0,262 a 0,316)	3,752
	Ustequinumabe	0,63 (0,604 a 0,658)	7,790	0,42 (0,395 a 0,453)	7,011	0,16 (0,143 a 0,173)	6,038

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; IC: intervalo de confiança.

Assim, conclui-se que a partir da semana 4 de tratamento, secuquinumabe apresentou maiores efeitos frente ao placebo para os desfechos PASI 75 e PASI 90, a partir da semana 8 para o desfecho PASI 100, e a partir da semana 12 para o desfecho DLQI (0,1) na comparação com os resultados ustequinumabe *versus* placebo.

5.7.2.4 *Yasmeen et al. (2020)*

Nesta seção, foram descritas as comparações indiretas entre secuquinumabe e ustequinumabe apresentadas por Yasmeen e colaboradores (2020) e cujos detalhes metodológicos já foram descritos acima.

Na análise 1 as probabilidades de alcançar PASI 75, PASI 90 e PASI 100 no grupo secuquinumabe foram de 81,2%, 66,8% e 40,9%, respectivamente. Para o ustequinumabe estas

probabilidades foram de 71,2%, 54,3% e 28,9%. Na comparação indireta secuquinumabe mostrou chance significativamente maior de alcançar todos desfechos PASI que ustequinumabe (Tabela 2). O NNT para PASI 100 comparado ao ustequinumabe foi de nove para o secuquinumabe. Na análise do efeito relativo do tratamento pela diferença mediana da resposta, o secuquinumabe mostrou-se significativamente superior ao ustequinumabe (diferença mediana da resposta: 0,33 [IC 95 %: 0,16 a 0,5]).

Na análise 2, as probabilidades de alcançar PASI 75, PASI 90 e PASI 100 no grupo secuquinumabe foram de 81,9%, 66,0% e 40,6%, respectivamente. Para o ustequinumabe estas probabilidades foram de 72,1%, 52,4% e 27,8%. A comparação indireta entre secuquinumabe e ustequinumabe na análise 2, mostrou que o secuquinumabe apresentou chance significativamente maior de alcançar todos desfechos PASI que seu comparador (Tabela). Na análise por SUCRA a probabilidade de secuquinumabe ser o tratamento mais eficaz foi de 67,9%. Enquanto para o ustequinumabe esta probabilidade foi de 40,3%.

Tabela 29. Respostas PASI em 52 semanas.

Secuquinumabe <i>versus</i> :	RR mediana (IC 95%)		
	PASI 75	PASI 90	PASI 100
Ustequinumabe (análise 1)	1,13 (1,05 a 1,32)	1,22 (1,08 a 1,49)	1,4 (1,16 a 1,83)
Ustequinumabe (análise 2)	1,15 (1,05 a 1,33)	1,25 (1,1 a 1,53)	1,45 (1,2 a 1,88)

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; IC: intervalo de confiança; RR: razão de risco. Resultados significativos estão destacados em negrito.

Com base nestes achados, conclui-se que o secuquinumabe apresenta eficácia significativamente maior que ustequinumabe para os desfechos PASI 75, PASI 90 e PASI 100 no tratamento de psoríase em placas moderada a grave em longo prazo, apresentando inclusive maior probabilidade de ser o tratamento com maior eficácia que o ustequinumabe.

5.7.2.5 Sawyer *et al.* (2019b)

Nesta seção, foram descritas as comparações indiretas entre secuquinumabe e ustequinumabe apresentadas por Sawyer e colaboradores (2019b), e cujos detalhes metodológicos já foram descritos acima.

Na análise em comparação com o placebo, secuquinumabe apresentou maior chance de alcançar resposta em todos os desfechos PASI avaliados. Ustequinumabe, apesar de também apresentar maior chance de alcançar resposta PASI que placebo, apresentou uma chance menor que o secuquinumabe. Além disso, o NNT de secuquinumabe foi inferior ao NNT de ustequinumabe (Tabela 0).

Tabela 30. Efeito do tratamento *versus* placebo.

Tratamentos	Razão de risco <i>versus</i> placebo - mediana (IC 95%)				NNT para PASI 100
	PASI 50	PASI 75	PASI 90	PASI 100	
Secuquinumabe, 300 mg	6,37 (3,36 a 13,91)	15,36 (6,89 a 38,40)	55,07 (21,08 a 155,69)	313,68 (104,99 a 976,56)	3,30 (2,02 a 6,53)
Ustequinumabe (dose de bula)	5,82 (3,23 a 11,73)	12,80 (6,25 a 28,47)	38,74 (16,84 a 94,52)	168,83 (66,89 a 444,05)	6,14 (3,17 a 14,57)

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; IC: intervalo de confiança; NNT: número necessário para tratar.

Na comparação par a par ajustada por placebo secuquinumabe mostrou-se significativamente superior ao ustequinumabe para os desfechos PASI 50 (razão de risco: 1,09 [IC 95%: 1,04 a 1,2), PASI 75 (razão de risco: 1,2 [IC 95%: 1,09 a 1,37]), PASI 90 (razão de risco: 1,42 [IC 95%: 1,22 a 1,72]) e PASI 100 (razão de risco: 1,85 [IC 95%: 1,49 a 2,41]) (Tabela 1).

Tabela 31. Razão de risco para comparação par a par (análise ajustada por placebo).

Secuquinumabe <i>versus</i>:	PASI 50 (IC 95%)	PASI 75 (IC 95%)	PASI 90 (IC 95%)	PASI 100 (IC 95%)
Ustequinumabe (dose de bula)	1,09 (1,04 a 1,2)	1,2 (1,09 a 1,37)	1,42 (1,22 a 1,72)	1,85 (1,49 a 2,41)

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; IC: intervalo de confiança. Resultados significativos estão destacados em negrito.

Assim, conclui-se que o secuquinumabe é significativamente superior ao ustequinumabe para todos os desfechos de PASI avaliados na comparação indireta considerando um período de tratamento de curto prazo.

5.7.2.6 Bai et al. (2019)

Bai e colaboradores (2019) elaboraram uma revisão sistemática e meta-análise em rede com o objetivo de comparar evidências diretas e indiretas sobre eficácia e segurança de brodalumabe, secuquinumabe, ixequizumabe, ustequinumabe, guselcumabe, tildraquizumabe e risanquizumabe no tratamento a curto prazo de pacientes com psoríase em placa moderada a grave.

Para isso, foi realizada uma busca sistemática nas bases PubMed, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e estudos registrados no ClinicalTrials.gov até 1º de agosto de 2018.

Foram considerados elegíveis ECR, duplo-cego, controlado por placebo, conduzidos em pacientes adultos com psoríase em placa moderada a grave, sem restrição de sexo. O estudo devia avaliar pelo menos um desfecho de eficácia e um de segurança para o tratamento a curto prazo: PASI 75, PASI 100, *static Physician's Global Assessment Score* (sPGA) 0/1, *modified Investigator's Global Assessment Score* (IGA) 0/1, PGA 0/1, EAs, EAs sérios e descontinuação devido à EA. O critério de exclusão adotado foi estudos que incluíam pacientes com psoríase < 18 anos de idade.

Para fins desta revisão, apenas os resultados referentes à comparação de interesse, ou seja, secuquinumabe (300 mg) *versus* ustequinumabe (dose de bula), serão descritos.

Um total de 4.945 publicações foram identificadas nas buscas, após filtradas as duplicatas. Destes, 46 publicações foram avaliadas na íntegra e, posteriormente, 23 artigos foram incluídos após aplicados critérios de elegibilidade, incluindo 28 ECRs duplo-cegos e controlados por placebo. Destas, quatro artigos (cinco estudos) avaliaram o secuquinumabe *versus* placebo [Langley *et al.*, 2014; Blauvelt *et al.*, 2015; Paul *et al.*, 2015; Rich *et al.*, 2013]. Os resultados desta comparação indireta sinalizaram que o uso de secuquinumabe levou a uma chance significativamente maior de alcançar a PASI 90 e sPGA 0/1, IGA 0/1 e PGA 0/1 que o ustequinumabe para as duas doses avaliadas.

Os demais desfechos não apresentaram diferenças significativas, exceto pela comparação entre secuquinumabe e ustequinumabe 90mg para o desfecho EA. Os riscos relativos e seus respectivos IC 95% estão relatados na Tabela .

Tabela 32. Risco relativo (IC 95%) da comparação entre secuquinumabe (300 mg) versus ustequinumabe (45 mg e 90 mg¹).

Desfechos	Secuquinumabe (300 mg) versus ustequinumabe (45 mg)	Secuquinumabe (300 mg) versus ustequinumabe (90 mg)
PASI 75	1,65 (1,11 a 2,45)	1,49 (1,00 a 2,22)
PASI 100	1,85 (0,52 a 6,51)	1,80 (0,49 a 6,60)
sPGA 0/1, IGA 0/1 e PGA 0/1	2,47 (1,49 a 4,11)	2,27 (1,36 a 3,79)
EAs	1,02 (0,91 a 1,15)	1,15 (1,01 a 1,31)
EAs graves	1,33 (0,54 a 3,31)	1,22 (0,44 a 3,39)
Descontinuação devido à EA	2,07 (0,67 a 6,39)	1,14 (0,37 a 3,46)

PASI: Psoriasis Area and Severity Index; EAs: eventos adversos; PGA: Physician's Global Assessment; sPGA: Static Physician's Global Assessment Score; IGA: Modified Investigator's Global Assessment Score. Resultados significativos estão destacados em negrito. ¹ conforme recomendado em bula dose de 45 mg se paciente tiver <100 kg e de 90 mg se paciente tiver >100kg.

Conclui-se que secuquinumabe se mostrou uma terapia mais eficaz que ustequinumabe (45 mg e 90 mg) para o tratamento de pacientes com psoríase em placa moderada a grave em todos os desfechos de eficácia avaliados pelos autores, principalmente em PASI 75, sPGA 0/1, IGA 0/1 e PGA 0/1.

5.7.3 Resultados de segurança a longo prazo de secuquinumabe

Os estudos a seguir apresentam os resultados de segurança de secuquinumabe a longo prazo e foram descritos separadamente, como evidências complementares, (Tabelas 33-36), pois se referem a estudos já apresentados no dossiê anterior, sobre a solicitação de incorporação de secuquinumabe na primeira etapa de terapia biológica, enviado para a CONITEC em abril/2019.

Tabela 33. Descrição das evidências de van de Kerkhof *et al.* (2018)

Tipo de estudo	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 (apresentação em Congresso).																																																																															
População	Pacientes com psoríase em placas moderada a grave																																																																															
Intervenção/ Comparador	Secuquinumabe, etanercepte, ustequinumabe e placebo.																																																																															
Desfechos	O objetivo do estudo foi revisar dados de segurança de 19 estudos clínicos de fase 2 e 3 de secuquinumabe.																																																																															
Resultados	<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 (>2 anos); 1.522 (>3 anos); 909 (>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">Secukinumab</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">Secukinumab</th> <th colspan="2">Secukinumab</th> <th colspan="2">Secukinumab</th> <th colspan="2">Secukinumab</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><small>AE, adverse event; ETN, etanercept; PBO, placebo; UST, ustekinumab</small></p> <p>✓ Segurança: 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 o 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		Secukinumab		ETN 50 mg (n=323)	UST 45/90 mg (n=336)	PBO (n=1090)	Secukinumab		Secukinumab		Secukinumab		Secukinumab		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																																																																				
	Secukinumab		ETN 50 mg (n=323)	UST 45/90 mg (n=336)	PBO (n=1090)	Secukinumab		Secukinumab		Secukinumab		Secukinumab																																																																				
	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																																																																			

Tabela 34. Descrição das evidências de Bissonnette *et al.* (2018)

Tipo de estudo	Extensão do SCULPTURE, um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de grupos paralelos.
População	Pacientes com psoríase em placas moderada a grave.
Intervenção/ Comparador	Este estudo comparou dois regimes de tratamento com secuquinumabe: - RAN (<i>retreatment-as-needed</i>) com secuquinumabe 300 mg e 150 mg; - FI (<i>fixed interval</i>) com secuquinumabe 300 mg e 150 mg.
Desfechos	% respondedores PASI 75/90/100; Valores absolutos de PASI 75/90/100 DLQI 0/1 Segurança Após 5 anos de tratamento com secuquinumabe.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 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). ✓ % pacientes que atingiram PASI 75, 90 e 100 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 (multiple imputation) ✓ Respostas PASI (valores absolutos): 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 baseline ao ano 1 foi de 91,1% e a partir do baseline ao 5º ano foi de 90,1%. ✓ DLQI 0/1 (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). ✓ Segurança: 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-existentes, e não foi relacionado ao medicamento, segundo os investigadores. Houve 9 relatos de infecções por <i>Candida</i> 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.

Tabela 35. Descrição das evidências de Van de Kerkhof *et al.* (2016)

Tipo de estudo	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.
População	Pacientes com psoríase em placas moderada a grave.
Intervenção/ Comparador	<ul style="list-style-type: none"> ✓ FIXTURE: SEC 150 mg e 300 mg; ETA 50 mg e placebo. ✓ ERASURE/ FEATURE/ JUNCTURE: SEC 150 mg; SEC 300 mg e placebo. ✓ SCULPTURE: RAN com SEC 300 mg e 150 mg e FI (fixed interval) com SEC 300 mg e 150 mg; ✓ STATURE: grupo IV-SC: SEC 10 mg/kg IV no baseline, 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 placebo. ✓ A2220: SEC e placebo. ✓ A2212: SEC e placebo.
Desfechos	O objetivo do estudo foi revisar dados de segurança de dez estudos clínicos de fase 2 e 3 de secuquinumabe.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 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 total de eventos adversos, EAs (236,1; 239,9; 243,4 respectivamente); infecções (91,1; 85,3; 93,7); EAs sérios (7,4; 6,8; 7,0); infecções graves (1,4; 1,1; 1,4); malignidade ou tumores inespecíficos (0,77; 0,97; 0,68); e eventos adversos cardiovasculares maiores, MACEs (0,42; 0,35; 0,34). EAs não foram dose dependente exceto para candidíase de pele/mucosa leve a moderada (3,55; 1,85; 1,37 respectivamente). ✓ Segurança geral: em 12 semanas, o índice de EAs 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 EAs não sérios. Diferenças em infecções e infestações observadas em 12 semanas foram confinadas a infecções não sérias. Em 52 semanas, a TI para o total de EAs 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 EAs sérios foram baixas entre os braços de tratamento. Infecções: 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. Neutropenia: 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. Malignidade: 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

	<p>casos), melanoma (4 casos), e câncer da tireoide (2 casos). MACEs: 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 baseline. Todos os pacientes com MACE apresentaram doença cardiovascular prévia ou ativa ou fatores de risco (ex: hipertensão, tabagismo, obesidade, dislipidemia ou diabetes). Doença inflamatória intestinal (DII): 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). Doença de Chron e colite ulcerativa em pacientes recebendo qualquer dose de SEC (n= 3430) durante as 52 semanas foi baixo apresentando valores de 0,11 e 0,15, respectivamente. Distúrbios psiquiátricos: 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>
--	---

Tabela 36. Descrição das evidências de Griffiths *et al.* (2016)

Tipo de estudo	Extensão do ERASURE e FIXTURE, dois estudos de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de grupos paralelos (apresentação em Congresso).
População	Pacientes com psoríase em placas moderada a grave.
Intervenção/ Comparador	<ul style="list-style-type: none"> ✓ - FIXTURE: SEC 150 mg e 300 mg; ETA 50mg e placebo. ✓ - ERASURE: SEC 150 mg; SEC 300 mg e placebo.
Desfechos	Segurança em geral do secuquinumabe da semana 52 até a semana 104.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 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. ✓ As infecções 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). ✓ Eventos adversos sérios foram relatados por 5,6% e 6,3% dos indivíduos que receberam secuquinumabe 300 mg ou 150 mg, respectivamente. ✓ Taxas de eventos adversos de interesse especial 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%). ✓ Anticorpos antimedamentos emergentes do tratamento (TE-ADA) e os anticorpos neutralizantes (AN): foram raros, tendo 6 (0,5%) pacientes que apresentaram TE-ADAs,

	<p>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 mortes e nem de casos de reativação de tuberculose latente.</p> <p>✓ Conclusão: secuquinumabe não foi associado 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>
--	---

5.8 Considerações finais

Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de secuquinumabe no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave. Foram incluídas cinco revisões sistemáticas com meta-análise [Sbidian *et al.*, 2020; Armstrong *et al.*, 2020; Warren *et al.*, 2020; Yasmeen *et al.*, 2020 e Sawyer *et al.*, 2019b].

Segundo as recomendações do atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da psoríase, publicado em 2019 (CONITEC,2019), adalimumabe é o tratamento recomendado para pacientes como primeira etapa de terapia biológica após falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia padrão, portanto, este agente foi considerado o comparador de interesse para esta revisão.

Dentre as revisões sistemáticas com meta-análise em rede que realizaram comparações de secuquinumabe *versus* adalimumabe [Sbidian *et al.*, 2020; Yasmeen *et al.*, 2020 e Sawyer *et al.*, 2019b], observou-se que o secuquinumabe foi significativamente superior para todos os desfechos de eficácia (PASI 50, PASI 75, PASI 90, PASI 100 e PGA 1/0) em curto prazo e para os desfechos PASI 75, PASI 90 e PASI 100 em longo prazo.

Nas meta-análises que realizaram comparações de secuquinumabe e adalimumabe frente ao placebo [Armstrong *et al.*, 2020; Warren *et al.*, 2020 e Sawyer *et al.*, 2019b], observou-se que o uso de secuquinumabe também apresentou melhores resultados frente ao placebo que o adalimumabe frente ao mesmo comparador. Estes resultados foram observados para PASI 50, PASI 75, PASI 90, PASI 100 e DLQI na avaliação em curto prazo, e para PASI 75, PASI 90 e PASI 100 na análise em longo

prazo. Ainda, em estudo publicado por Warren e colaboradores (2020) secuquinumabe apresentou maiores efeitos frente ao placebo para os desfechos PASI 75 e PASI 90 a partir da semana 4, e para o desfecho PASI 100 a partir da semana 8 quando comparado ao adalimumabe. Estes resultados sinalizam um benefício precoce de resposta já a partir do primeiro mês de tratamento.

A segurança de secuquinumabe frente ao adalimumabe foi avaliada de forma indireta pela revisão sistemática com meta-análise em rede publicada por Sbidian e colaboradores (2020) através dos desfechos EAs graves e EAs. De acordo com os resultados, o secuquinumabe não diferiu significativamente de adalimumabe para tais desfechos.

Além da comparação de secuquinumabe *versus* adalimumabe, também foram apresentados estudos que compararam secuquinumabe com ustequinumabe, uma vez que o atual PCDT para o tratamento de psoríase estabelece o secuquinumabe em segunda etapa de terapia biológica juntamente com o ustequinumabe. Entretanto, algumas evidências diretas e indiretas indicam uma superioridade de secuquinumabe frente ao ustequinumabe, o que não justificaria o fato de ambos estarem posicionados na mesma etapa de tratamento.

De uma forma geral, nos ECRs que compararam diretamente o secuquinumabe e ustequinumabe, secuquinumabe apresentou resultados superiores para desfechos de eficácia como resposta PASI, redução dos sintomas, melhora da qualidade de vida e produtividade [Blauvelt *et al.*, 2017a; Blauvelt *et al.*, 2017b; Puig *et al.*, 2018; Warren *et al.*, 2018; Bagel *et al.*, 2020]. De fato, tais resultados dos ECRs *head-to-head* também foram observados nas comparações diretas e indiretas desenvolvidas por meta-análises [Sbidian *et al.*, 2020; Armstrong *et al.*, 2020; Warren *et al.*, 2020; Yasmeeen *et al.*, 2020; Sawyer *et al.*, 2019b; Bai *et al.*, 2019].

A segurança de secuquinumabe frente ao ustequinumabe foi avaliada de forma direta (estudos CLEAR e CLARITY) e indireta pela revisão sistemática com meta-análise em rede publicada por Sbidian e colaboradores (2020) através dos desfechos EAs graves e EAs. De acordo com os resultados, o secuquinumabe apresentou perfil de segurança similar ao ustequinumabe [Blauvelt *et al.*, 2017b; Bagel *et al.*, 2020 e Sbidian *et al.*, 2020].

Ainda em relação à segurança do secuquinumabe, vale ressaltar que, os resultados dos estudos que avaliaram a segurança de secuquinumabe a longo prazo demonstram o ótimo 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 [van de Kerkhof *et al.*, 2016; Griffiths *et al.*, 2016; van de Kerkhof *et al.*, 2018; Bissonnette *et al.*, 2018].

As evidências descritas acima suportam a superioridade de eficácia de secuquinumabe em comparação ao adalimumabe e ustequinumabe no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, portanto secuquinumabe representa uma importante opção terapêutica para pacientes com psoríase em placas moderada a grave já na primeira etapa de terapia biológica.

6. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

O Quadro 4 resume as recomendações para secuquimumabe no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave das principais agências de ATS no mundo.

Quadro 4. Recomendações de órgãos de ATS com relação à incorporação de secuquimumabe no tratamento da psoríase em placas moderada a grave.

ATS; País	RECOMENDAÇÃO
National Institute for Health and Care Excellence, NICE; Reino Unido (NICE, 2015)	Secuquimumabe 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 ≥ 10 ou DLQI > 10 , 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. O tratamento com secuquimumabe 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.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH; Canadá (CADTH, 2015)	O secuquimumabe 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.
Scottish Medicines Consortium, SMC; Escócia (SMC, 2015)	Secuquimumabe 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.
The Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS; Austrália (PBS, 2015)	Secuquimumabe 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.
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS; Espanha (AEMPS, 2015)	Secuquimumabe 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 de 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. Além disso, em pacientes com psoríase extensa, grave e incapacitante, que exige uma abordagem com drogas biológicas desde o início, o secuquimumabe pode ser uma opção apropriada.

7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA – ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

7.1 Caracterização do problema

No relatório de submissão de secuquimumabe para psoríase, apresentado para a CONITEC em abril/2019, a Novartis encaminhou uma análise de custo por resposta, seguindo o modelo utilizado pela CONITEC para a avaliação de biológicos no SUS para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave. No entanto, conforme relatado pela CONITEC, em seu relatório de recomendação de risankizumabe para psoríase (CONITEC,2020), apesar deste tipo de análise ser comumente encontrada em publicações especializadas e discussões de reembolso de medicamentos biológicos, além de nortear decisões e condutas clínicas, destaca-se a limitada interpretação do indicador de custo por resposta como norteador das decisões sobre alocação de recursos em sistemas de saúde.

Desta forma, considerando as limitações do estudo de análise de custo por resposta, a promoção da transparência e acesso às informações norteadoras das decisões em políticas públicas, a CONITEC optou pela construção de um modelo aberto de avaliação econômica completa que englobasse os medicamentos biológicos utilizados no tratamento da psoríase moderada a grave. O modelo foi desenvolvido e construído pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia e está disponível publicamente no repositório Data Mendeley sob o identificador único (<http://dx.doi.org/10.17632/wmtfvz9hcb>).

Neste contexto, considerando a nova abordagem adotada pela CONITEC para a avaliação econômica dos medicamentos biológicos para psoríase em placas moderada a grave, optamos por fazer uma adaptação do modelo original de avaliação de custo-efetividade, desenvolvido pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia. Esclarecemos também que o modelo adaptado apresentado neste dossiê não é endossado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia. Foram realizadas as seguintes adaptações no modelo:

- Avaliação somente dos medicamentos incorporados no PCDT,2019: adalimumabe, secuquimumabe e ustequimumabe;

- Inclusão da fase pós-indução (16 semanas até o término do primeiro ano) na árvore de decisão, com a contabilização dos custos e utilidades, no final de cada ramo, de acordo com cada estratégia;
- Inclusão de mais um estado de transição no modelo de Markov, totalizando 4 estados de transição: em manutenção com medicamentos biológico (PASI ≥ 90), em manutenção com medicamentos biológico (PASI 75-89), em manutenção com tratamento convencional e morte;
- Inclusão das utilidades de acordo com cada faixa de resposta PASI conforme os dados de utilidade estimados no estudo de Hendrix e colaboradores (2018);
- Inclusão da aba de análise de sensibilidade determinística com diagrama de tornado;
- Atualização dos preços dos medicamentos conforme última compra realizada pelo Ministério da Saúde;
- Avaliação da resposta dos biológicos em 16 semanas e ao término de 1 ano de tratamento.

Portanto, o objetivo do estudo foi estimar a relação de custo-efetividade incremental do secuquinumabe e ustequinumabe *versus* o adalimumabe no SUS para o tratamento da psoríase moderada a grave em pacientes adultos.

7.2 Tipo de análise

Esta análise refere-se a uma avaliação de custo-efetividade, e os resultados foram expressos em:

- custos por QALY (*Quality-Adjusted Life-Year*)

7.3 População-alvo

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

7.4 Estrutura do modelo

A estrutura do modelo consistiu em uma árvore de decisão acoplada a um modelo de Markov. Na árvore de decisão dois períodos consecutivos foram contemplados: uma fase de indução (16 semanas); seguida de uma fase pós-indução até o término do primeiro ano. Os pacientes permaneceram em tratamento durante todo o período de indução. Dentro da fase de indução, 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 nessa fase foram obtidas a partir de uma meta-análise em rede do instituto ICER [ICER,2018]. Após 16 semanas de tratamento com os biológicos, todos os pacientes foram avaliados em relação à taxa de resposta PASI e aqueles que atingiram PASI <50 descontinuaram a terapia biológica e migraram para o tratamento convencional.

Os pacientes que atingiram PASI >50 entraram na fase de pós-indução da árvore de decisão. Dentro da fase de pós-indução, os pacientes foram alocados em um dos três estados de saúde, com base na resposta PASI (PASI 50-74; 75-89; ≥90). As taxas de resposta nessa fase foram calculadas com base nos resultados da meta-análise de curto e longo prazo de Armstrong e colaboradores (2020), onde com base nos resultados da meta-análise, foram estimados os valores de probabilidade para cada um dos ramos de efetividade nos parâmetros PASI. Após o término de um ano de tratamento os pacientes foram reavaliados em relação a taxa de resposta PASI e aqueles que atingiram PASI <75 foram direcionados para o estado de tratamento convencional, no modelo de Markov, e os pacientes que atingiram PASI >75 entraram no modelo de Markov em tratamento de manutenção com a terapia biológica. Ao final de cada ramo da árvore de decisão foram contabilizados os custos e as utilidades de acordo com cada estratégia de tratamento.

Para considerar os desfechos em longo prazo durante a expectativa de vida dos pacientes, incluindo o acúmulo de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), foi construído um modelo de Markov de ciclos anuais. O modelo de Markov trabalha com quatro possíveis estados de transição: em manutenção com medicamentos biológico (PASI ≥90), em manutenção com medicamentos biológico (PASI 75-89), em manutenção com tratamento convencional e morte. Para os indivíduos com resposta ao tratamento no período de pós-indução (PASI 75-89 ou PASI >90), foi considerada a manutenção com o tratamento biológico escolhido. Já para os indivíduos sem resposta no período de pós-indução (PASI <75) ou que descontinuaram posteriormente o tratamento com biológico por

falha terapêutica ou eventos adversos, foi considerada a manutenção do tratamento com a terapia convencional, sendo prevista a transição para o estado de morte em todos os estados, conforme representado na Figura 5. Foi considerada uma coorte hipotética com 1.000 indivíduos em cada tratamento.

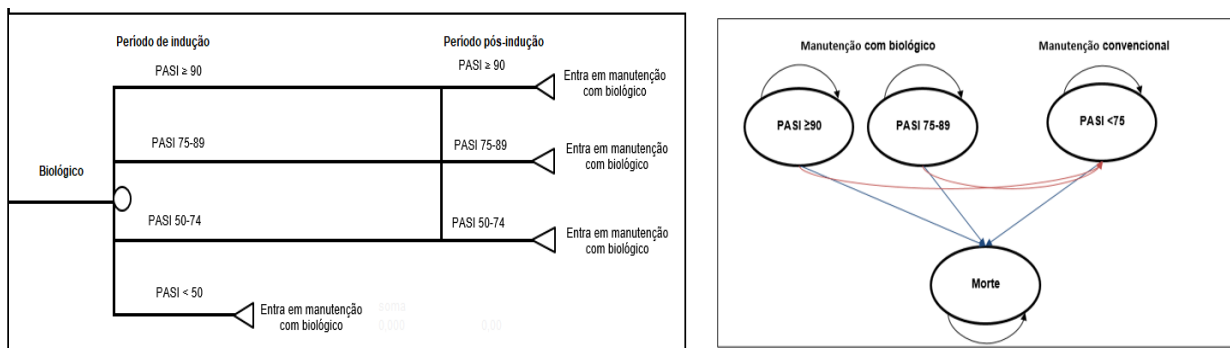


Figura 5. Modelo de árvore de decisão acoplado ao modelo de Markov

Os níveis de resposta obtidos durante o período de pós-indução são mantidos até a descontinuação do tratamento e não é prevista a transição entre os níveis de melhora do PASI. No entanto, a saída dos níveis é prevista nas taxas de descontinuação anuais por biológico. Quando ocorre a descontinuação no modelo de Markov os pacientes migram para o estado de manutenção com tratamento convencional (PASI <75).

Além disso, o modelo considerou outros parâmetros como utilidades conforme a resposta PASI, custo de tratamento com terapia padrão, custos de acompanhamento dos pacientes (exames e consultas médicas e não médicas), bem como o custo de cada tratamento no período de indução e manutenção.

7.5 Descrição da intervenção a ser comparada

Conforme 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 [Gisoni *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 ≥ 90) [Thaçi *et al.*, 2015].

Recentemente, a CONITEC incorporou os medicamentos adalimumabe (1ª etapa de terapia biológica) e secuquimumabe e ustequimumabe (2ª etapa de terapia biológica) no SUS, para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave [PCDT, 2019].

Desta forma, para o presente modelo, o secuquimumabe e ustequimumabe serão comparados ao adalimumabe.

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

Adotou-se taxa de desconto para custos e benefícios de 5% ao ano no caso base.

7.8 Horizonte temporal

Considerando a característica crônica da psoríase foi adotado o horizonte temporal que contemplasse a expectativa de vida da população brasileira, de acordo com as estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

7.9 Parâmetros utilizados no modelo

7.9.1 População

A população para entrada no modelo é constituída por pacientes adultos com idade média entre 45 e 50 anos diagnosticados com psoríase em placas moderada a grave e elegíveis ao tratamento com medicamentos biológicos no SUS. Desta forma, os dados incluídos no modelo se referem a ambos os pacientes com ou sem experiências de prévia com medicamentos biológicos.

7.9.2 Taxa de resposta PASI (medidas de efetividade)

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 na semana 16 (fase de indução) e semana 52 (fase de pós-indução) para cada comparador. Os resultados da fase de indução são provenientes da meta-análise em rede do ICER,2018 e os resultados da fase pós-indução foram calculados com base nos resultados da meta-análise de Armstrong e colaboradores (2020) que avaliou a taxa de resposta PASI a curto prazo (10-16 semanas) e longo prazo (44-60 semanas). Com base nos resultados das meta-análises, foram estimados os valores de probabilidade para cada um dos ramos de efetividade nos parâmetros PASI, conforme Tabela 37.

Tabela 37. Dados de eficácia adotados no modelo baseados em meta-análises.

Score PASI	ADA	SEC	UST
Resposta no período de indução (semana 16)			
PASI <50	12,6%	6,1%	12,9%
PASI 50-74	16,5%	10,9%	16,7%
PASI 75-89	23,5%	19,7%	23,5%
PASI ≥90	47,3%	63,3%	46,9%
Resposta no período pós-indução (semana 16-52)*			
PASI <50	12,6%	6,1%	12,9%
PASI 50-74	17,9%	7,1%	14,8%
PASI 75-89	19,2%	15,3%	17,8%
PASI ≥90	50,2%	71,5%	54,5%

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

* Os dados de resposta PASI<50 não estavam disponíveis na meta-análise de Armstrong,2020, portanto, utilizamos a mesma taxa de resposta PASI<50 adotada no período da indução. Para o cálculo das taxas de respostas para a demais faixas de PASI calculamos inicialmente o acréscimo ou decréscimo, obtido pela diferença da resposta PASI observada nos dados da meta-análise de curto prazo (10-16 semanas) e longo prazo (44-60 semanas) de Armstrong,2020. Em seguida, aplicamos essa diferença (acrécimo ou decréscimo), em cima das taxas de resposta PASI 50-74, PASI 75-89 e PASI≥90 obtidas no período de indução (16 semanas) e calculamos as novas taxas de resposta PASI para o período pós-indução (até o término do ano 1).

Fonte: Os dados do período de indução (16 semanas) são provenientes da meta-análise em rede do ICER,2018. Os dados do período pós-indução foram calculados com base nos resultados da meta-análise de Armstrong et al. (2020), relatado acima.

7.9.3 Utilidade

Os dados de utilidades foram estimados de acordo com cada uma das respostas estratificadas do PASI (PASI ≥90; PASI 75-89; PASI 50-74; PASI ≤50), e para os casos de pacientes que descontinuaram o tratamento biológico e entraram na terapia convencional, conforme estimativas adotadas no modelo de Hendrix e colaboradores (2018).

As utilidades foram obtidas de uma análise dos dados do EQ-5D de 3.231 pacientes incluídos em 5 ensaios clínicos controlados randomizados que avaliaram o secuquinumabe em pacientes com psoríase em placas moderada a grave. O EQ-5D foi avaliado junto com a resposta PASI nos ensaios com secuquinumabe e a melhora na pontuação do PASI foi mapeada no EQ-5D, resultando em uma utilidade de 0,906 para PASI ≥ 90 ; 0,868 para PASI 75-89; 0,835 para PASI 50-74 e 0,751 para melhora do PASI ≤ 50 . A utilidade para pacientes que não estavam em uso de tratamento biológico foi de 0,642 [Hendrix *et al.*, 2018].

7.9.4 Taxa de descontinuação

As taxas de descontinuação foram baseadas na proporção de pacientes que atingiram uma resposta PASI > 75 no período de pós-indução, mas que falharam em manter a resposta após 52 semanas de tratamento. Assumiu-se as mesmas taxas de descontinuação para os biológicos utilizadas pelo ICER, 2018, conforme estudo de Hendrix e colaboradores (2018).

7.9.5 Mortalidade

A partir da entrada no modelo, todos os indivíduos são submetidos aos riscos de morte baseados nas estimativas de sobrevivência do IBGE. Portanto, todos os indivíduos são afetados pela mesma probabilidade de morte da população geral brasileira de acordo com a idade, independente dos estados de saúde e estratégia de tratamento.

7.9.6 Quantificação e custeio dos recursos

Os custos incluídos no modelo foram de medicamentos, do tratamento convencional, de exames, e de acompanhamento médico.

7.9.6.1 Custo dos medicamentos

No tratamento com os agentes biológicos, o número de doses utilizadas no período de indução (utilizado o período de 16 semanas para todos os biológicos) e pós-indução (até o término do ano 1) 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. Para o período de manutenção (anos seguintes), foram consideradas as doses anuais em unidades por mês e não por semanas, ou seja, dispensações por competência (mês), dado que esta é a forma de controle e monitoramento adotada na assistência farmacêutica para os medicamentos especializados, conforme premissa adotada pela CONITEC em seu relatório de recomendação sobre a avaliação de incorporação de risanquizumabe para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave (CONITEC, 2020).

O custo unitário do adalimumabe e ustequinumabe foram coletados da última compra realizada pelo Ministério da Saúde (MS), conforme publicada no Diário Oficial da União (DOU) em 21/12/2018 e 17/04/2020, respectivamente. Já para o secuquinumabe, considerou-se o preço ofertado pela Novartis, neste dossiê, de R\$ 612,00 por caneta, solução injetável, com 150 mg/ml. A Tabela 38 resume as posologias e os custos de cada medicamento utilizados no modelo.

Tabela 38. Posologia e custos dos tratamentos com medicamentos biológicos.

Tratamento	Apresentação	Período resposta (semana 16)	Doses até a resposta	Doses manutenção (ano 1)	Doses manutenção (ano >1)	Custo unitário (R\$)	Custo até resposta (R\$)	Custo manutenção Ano 1 (R\$)	Custo manutenção Ano>1 (R\$)	Fonte
Adalimumabe*	40mg	16	10	18	24	477,34	4.773,40	8.592,12	11.456,16	DOU: 21/12/2018
Secuquinumabe	150mg	16	16	16	24	612,00	9.792,00	9.792,00	14.688,00	Preço ofertado
Ustequinumabe**	45mg	16	2,6	3,9	4,9	3.963,63	10.305,44	15.458,16	19.236,82	DOU: 17/04/2020

* Para estimativa do custo de adalimumabe, considerou-se o custo unitário de R\$ 477,34, conforme última compra realizada pelo MS obtido do Painel de Preços (publicada no DOU de 21/12/2018).

** Para estimativa do custo de ustequinumabe, considerou-se o custo unitário de R\$ 3.963,63 para a apresentação de solução injetável 45 mg/0,5 ml, conforme última compra realizada pelo MS obtido do Painel de Preços (publicada no DOU de 17/04/2020). Foi utilizada a seguinte ponderação para os cálculos das doses de ustequinumabe: 45 mg (70%) e 90 mg (30%).

7.9.6.2 Outros custos e parâmetros incluídos no modelo

Os custos de acompanhamento médico (consultas médicas e não médicas), exames (laboratoriais e não laboratoriais) e os custos do tratamento convencional (sem agentes biológicos) foram obtidos do modelo original de avaliação de custo-efetividade, desenvolvido e construído pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia, disponível no repositório *Data Mendeley* e apresentado no relatório de incorporação de risanquizumabe (<http://dx.doi.org/10.17632/wmtfvz9hcb>; CONITEC, 2020).

7.9.7 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 e probabilística.

Na análise de sensibilidade univariada, os parâmetros do modelo foram sistematicamente e independentemente variados em um intervalo plausível em torno da estimativa pontual. Na análise de sensibilidade probabilística, para estimar a incerteza em torno dos resultados, foram realizadas 1.000 simulações de Monte Carlo variando os parâmetros do modelo simultaneamente. Os resultados da análise foram resumidos usando um gráfico de dispersão de custo-efetividade e curvas de aceitabilidade de custo-efetividade calculadas a partir do cálculo do benefício monetário líquido (*Net Monetary Benefit – NMB*) em uma ampla gama de limiares de disposição a pagar para cada opção de tratamento. O tratamento biológico com o maior benefício líquido monetário em cada limiar específico de disposição a pagar seria então considerado a opção mais custo-efetiva.

Os parâmetros do modelo incluídos na análise de sensibilidade determinística univariada (e seus valores inferiores e superiores) e na análise probabilística (distribuições atribuídas), estão descritos na Tabela 39.

Tabela 39. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade univariada e probabilística.

Parâmetro	Estimativa pontual	Limite inferior (univariada)	Limite superior (univariada)	Distribuição (probabilística)
Probabilidade anual de descontinuação do secuquinumabe	0,05	0,025	0,100	Beta
Probabilidade anual de descontinuação do ustequinumabe	0,05	0,025	0,100	Beta
Probabilidade anual de descontinuação do adalimumabe	0,15	0,113	0,165	Beta
Utilidade PASI ≥ 90	0,9060	não variada	não variada	Beta
Utilidade PASI 75-89	0,8680	não variada	não variada	Beta
Utilidade PASI 50-74	0,8350	não variada	não variada	Beta
Utilidade PASI < 50	0,7510	não variada	não variada	Beta
Utilidade PAS $I < 75$ (tratamento convencional)	0,6420	não variada	não variada	Beta
Custo do tratamento convencional (sem biológico)	1.763,24	1.586,92	1.939,56	Uniforme
Custo com exames (laboratoriais e não-laboratoriais)	426,00	383,40	468,60	Uniforme
Custo de consultas médicas e não-médicas	129,80	116,82	142,78	Uniforme
Custo da indução do secuquinumabe	9.792,00	8.812,80	10.771,20	Uniforme
Custo da manutenção do secuquinumabe	14.688,00	13.219,20	16.156,80	Uniforme
Custo da indução do ustequinumabe	10.305,44	9.274,89	11.335,98	Uniforme
Custo da manutenção do ustequinumabe	19.236,82	17.313,14	21.160,50	Uniforme
Custo da indução do adalimumabe	4.773,40	4.296,06	5.250,74	Uniforme
Custo da manutenção do adalimumabe	11.456,16	10.310,54	12.601,78	Uniforme
Diferença PASI < 75 (entre 10-16 semanas e 44-60 semanas) para secuquinumabe	0,3254	0,2604	0,3905	Normal
Diferença PASI 75-89 (entre 10-16 semanas e 44-60 semanas) para secuquinumabe	0,2028	0,1622	0,2433	Normal
Diferença PASI > 90 (entre 10-16 semanas e 44-60 semanas) para secuquinumabe	0,1612	0,1290	0,1935	Normal
Diferença PASI < 75 (entre 10-16 semanas e 44-60 semanas) para ustequinumabe	0,0924	0,0700	0,110	Normal

Diferença PASI 75-89 (entre 10-16 semanas e 44-60 semanas) para ustequinumabe	0,2209	0,1800	0,2651	Normal
Diferença PASI >90 (entre 10-16 semanas e 44-60 semanas) para ustequinumabe	0,1936	0,1549	0,2323	Normal
Diferença PASI <75 (entre 10-16 semanas e 44-60 semanas) para adalimumabe	0,0787	0,0630	0,0944	Normal
Diferença PASI 75-89 (entre 10-16 semanas e 44-60 semanas) para adalimumabe	0,1868	0,1500	0,2241	Normal
Diferença PASI >90 (entre 10-16 semanas e 44-60 semanas) para adalimumabe	0,0548	0,0438	0,0658	Normal

7.10 Resultados

7.10.1 Resultado do caso base

Os resultados obtidos no caso base expressos em razão de custo-efetividade incremental de secuquinumabe e ustequinumabe vs. adalimumabe estão apresentados na Tabela 40 e Figura 6.

Tabela 40. Razão de custo-efetividade incremental de secuquinumabe e ustequinumabe versus adalimumabe.

Biológico	Custos	QALY	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Adalimumabe	R\$ 75.033,06	10,830	R\$ 75.033,06		
Secuquinumabe	R\$ 150.489,72	12,046	R\$ 75.456,66	1,2158	R\$ 62.060,91
Ustequinumabe	R\$ 167.647,86	11,693	R\$ 92.614,80	0,8632	R\$ 107.286,56

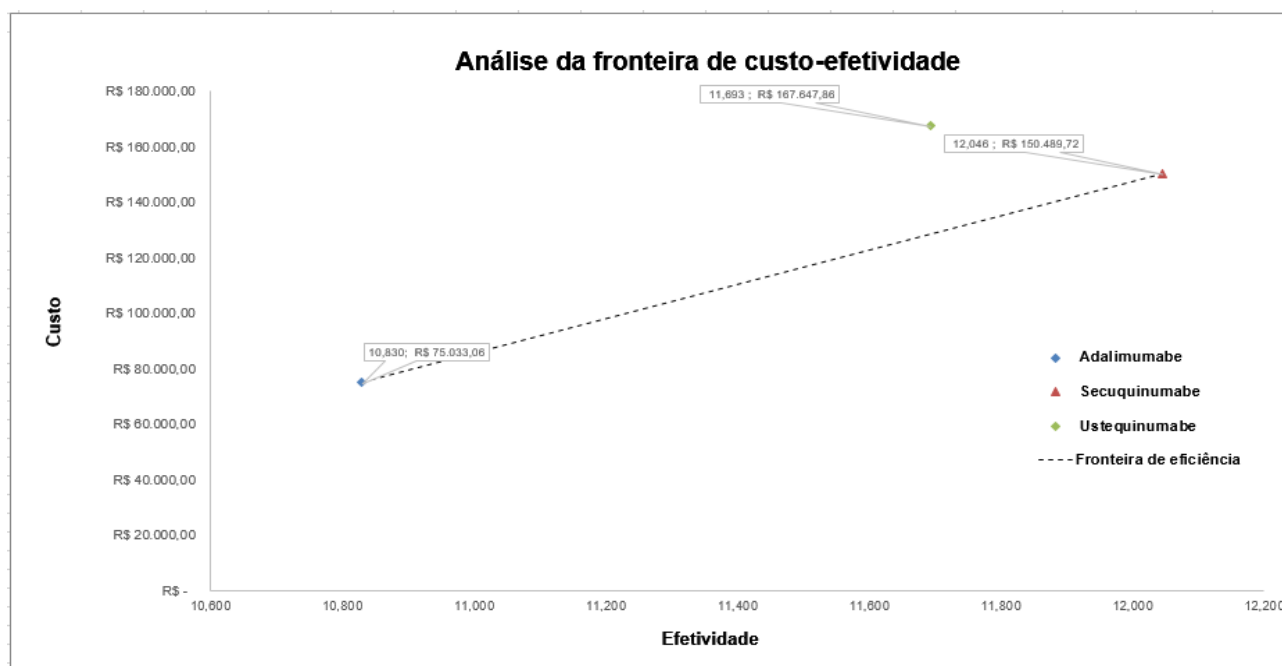


Figura 6. Gráfico de custo-efetividade na análise da fronteira de eficiência considerando os biológicos incorporados no SUS: adalimumabe, secuquinumabe e ustequinumabe para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave.

7.10.2 Resultados da análise de sensibilidade

A Figura 7 apresenta o resultado da análise de sensibilidade univariada de secuquinumabe *versus* adalimumabe. Os parâmetros que mais variaram na análise de sensibilidade foram custo da manutenção do secuquinumabe, probabilidade anual de descontinuação com secuquinumabe, probabilidade anual de descontinuação com adalimumabe e custo da manutenção do adalimumabe.

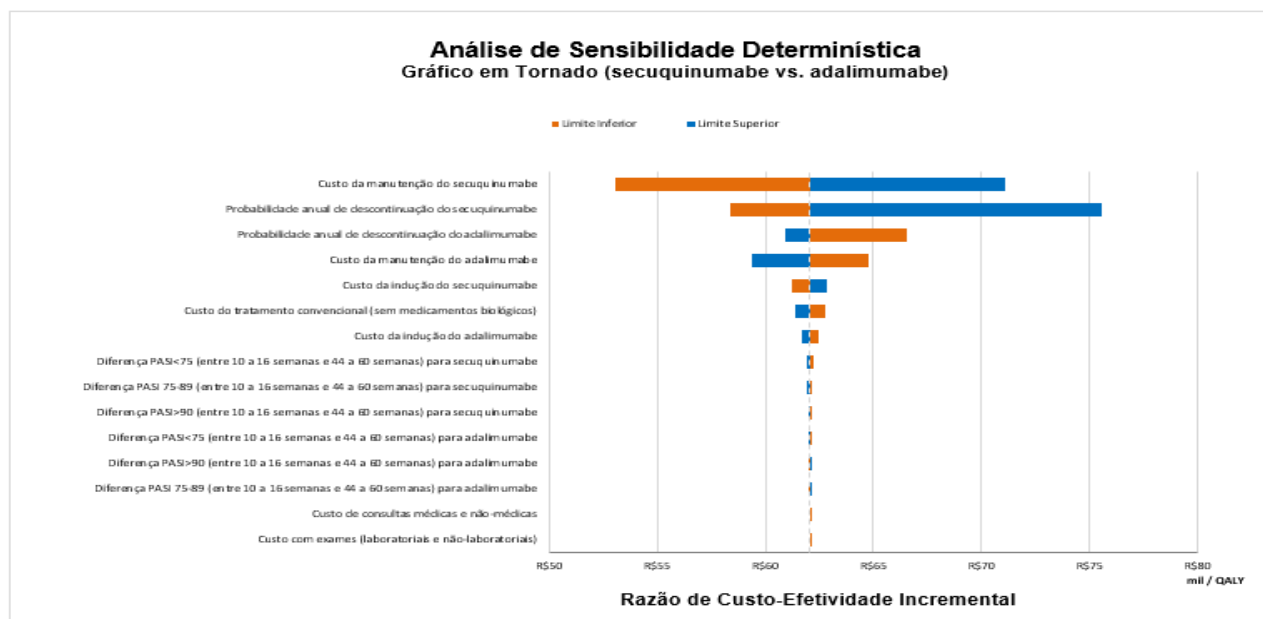


Figura 7. Diagrama de tornado (secuquinumabe vs. adalimumabe)

A análise de sensibilidade probabilística foi baseada em 1.000 simulações e os resultados da comparação de secuquinumabe e ustequinumabe *versus* adalimumabe são descritos na Tabela 41.

Tabela 41. Resultados de custo-efetividade com a análise de sensibilidade probabilística

	RCEI SEC vs. ADA	RCEI UST vs. ADA
Mediana	R\$ 62.176	R\$ 106.971
Limite inferior	R\$ 50.432	R\$ 81.868
Limite superior	R\$ 81.483	R\$ 171.430

Segundo os resultados da análise de sensibilidade probabilística, dentre os tratamentos em análise, o secuquinumabe seria a escolha mais custo-efetiva considerando uma disposição a pagar (DAP) de até 2 PIB per capita/QALY ganho (PIB per capita 2019: R\$ 34.533,00), ou seja, R\$ 69.000/QALY, com 79% de probabilidade de ser a opção mais custo-efetiva, mantendo-se como a alternativa mais custo-efetiva para os demais limiares de disposição a pagar, conforme demonstrado por meio das curvas de aceitabilidade de custo-efetividade apresentadas na Figura 8.

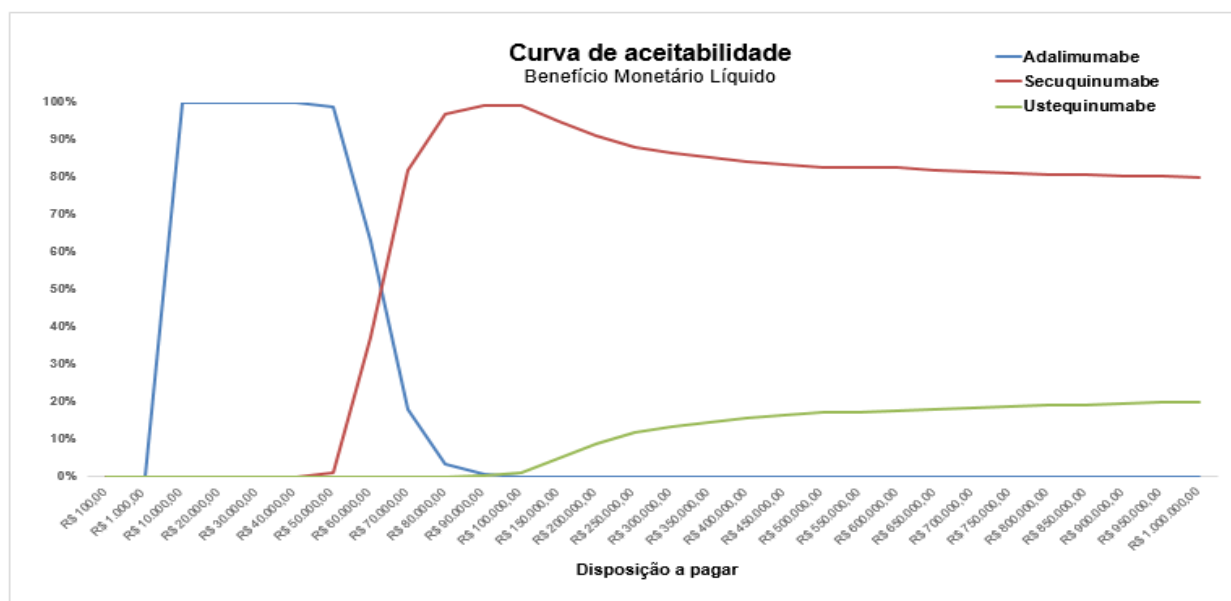


Figura 8. Curva de aceitabilidade com os biológicos incorporados no SUS para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave.

O gráfico de dispersão representando os custos e os QALYs para todos os tratamentos é apresentado na Figura 9.

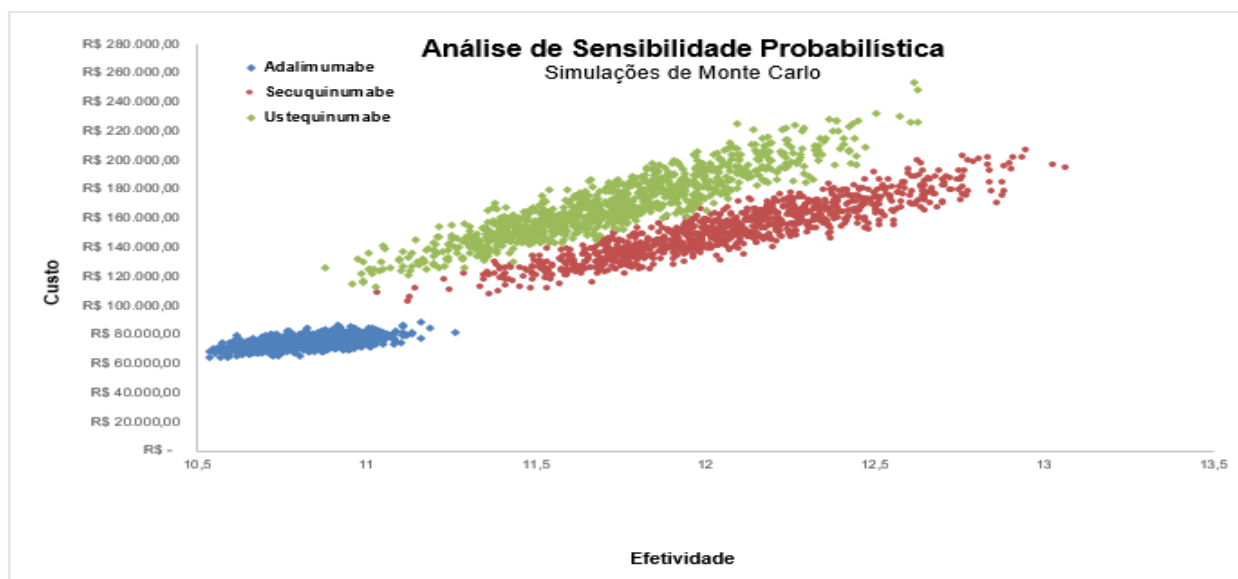


Figura 9: Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística dos biológicos incorporados no SUS para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave.

7.11 Conclusões

Com base nos resultados do modelo, observa-se que os medicamentos biológicos adalimumabe e secuquinumabe são atualmente os tratamentos mais custo-efetivos disponíveis no SUS para o tratamento da psoríase moderada a grave. O secuquinumabe apresenta maior eficácia, comparado ao adalimumabe e ustequinumabe, resultando em uma alternativa custo-efetiva sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil, quando se leva em consideração um limiar de custo-efetividade de até 2 PIB per capita/QALY ganho (PIB per capita 2019: R\$ 34.533,00). Sendo assim, a incorporação de secuquinumabe na 1ª etapa de terapia biológica resultaria em maior eficiência para o sistema de saúde em relação ao tratamento dos pacientes com psoríase em placas moderada a grave.

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 base, foi elaborado um modelo de Markov que simula o fluxo de tratamento com biológicos no SUS, conforme Figuras 10 e 11.

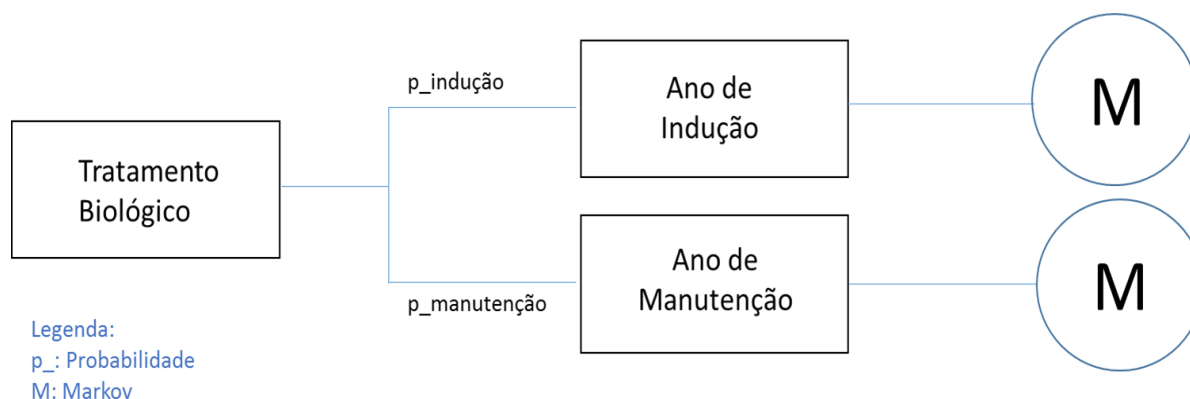


Figura 10. Distribuição dos pacientes entre os tratamentos



Figura 11. 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 secuquinumabe após falha do tratamento com adalimumabe) *versus* cenário proposto (secuquinumabe já na 1ª etapa de terapia biológica).

8.2.1 Comparadores

Os comparadores adotados na análise de impacto orçamentário foram os medicamentos incorporados no PCDT,2019:

- Secuquinumabe
- Adalimumabe
- Ustequinumabe

8.2.2 População de pacientes elegíveis ao tratamento com biológicos no Ano base

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 base (2020) deste modelo. (CONITEC, 2018 e CONITEC, 2020).

8.2.2.1 Distribuição dos pacientes elegíveis no Ano base

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, 2018). Quando comparamos os dois anos, ou seja, o Ano base 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 em tratamento com biológicos fora do SUS migrarão para o sistema público 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 base, entrariam no modelo já em tratamento com secuquinumabe e ustequinumabe.

Para estimar a distribuição de pacientes com psoríase, tratados no SUS, 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 2019 (IQVIA Therapy Monitor – Onda 6: Jun’19 à Ago’19). Conforme os resultados desta pesquisa, a distribuição dos pacientes com psoríase (considerando 1ª e 2ª etapa de tratamento) acontece na proporção de 50%, 30% 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 12 exemplifica a distribuição entre os tratamentos biológicos e entre ano de manutenção/indução no cenário atual, para o Ano base.

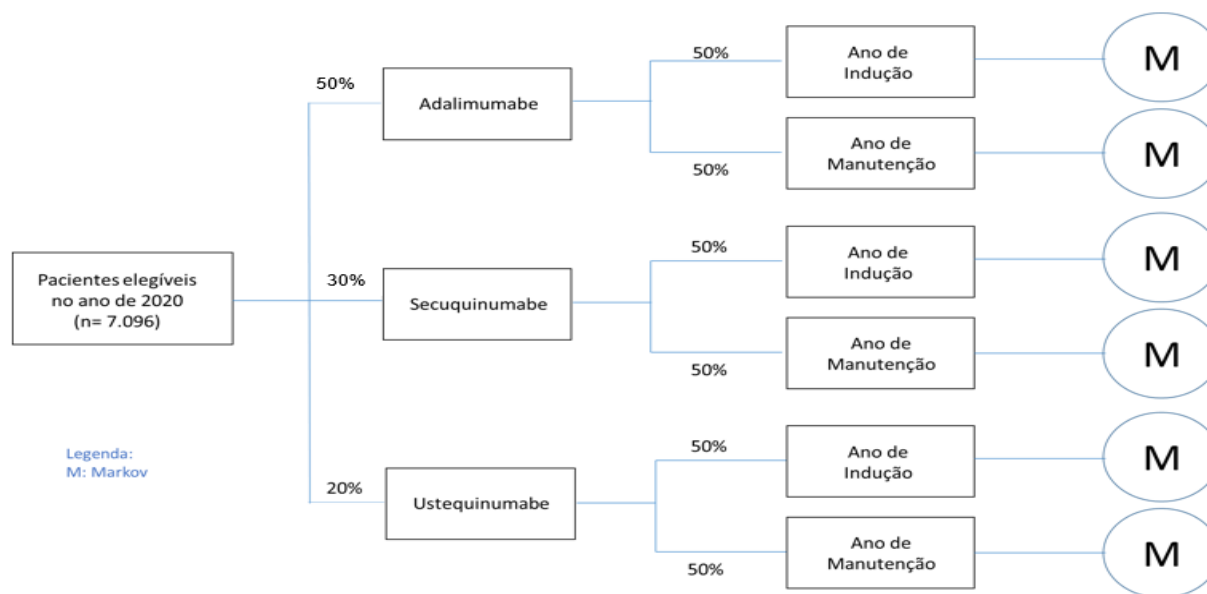


Figura 12. Distribuição dos pacientes entre os tratamentos no cenário atual no Ano base (2020)

8.2.3 População de novos pacientes elegíveis a terapia biológica Ano 1 ao 5

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 2025), utilizou-se a média de pacientes novos obtida na projeção de pacientes reportada no relatório de

recomendação da CONITEC (CONITEC, 2018 e CONITEC, 2020) para os anos de 2020 a 2024, aplicando-a anualmente nos Anos 1 a 4 do modelo. A Tabela 42 apresenta a projeção da CONITEC e a estimativa anual média de novos pacientes elegíveis a terapia biológica. Dessa forma, para o ano de 2025, foi adicionado o número médio de novos pacientes ao ano de 2024, totalizando 9.585 pacientes.

Tabela 42. Estimativa anual de novos pacientes elegíveis.

	2020 (Ano base)	2021 (Ano 1)	2022 (Ano 2)	2023 (Ano 3)	2024 (Ano 4)	Novos pacientes (2020-2024)*
Pacientes (n)	7.096	7.744	8.152	8.559	9.087	498

*Estimado a partir da média da diferença de novos pacientes entre os anos 2020 e 2024.

8.2.3.1 Distribuição dos pacientes novos nos Ano 1 a 5

Uma vez que grande parte dos pacientes de psoríase em placas moderada que estão em tratamento com biológicos fora do SUS migrarão para o sistema público ao longo do ano de 2020, foi considerado como premissa neste modelo que todos 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 2025, 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 diferentes taxas de descontinuação dos biológicos em cada ciclo do modelo de Markov, com base nos dados do ICER,2018. A taxa de descontinuação para adalimumabe no primeiro ano e demais anos foi de 27% e 15%, e para secuquinumabe e ustequinumabe a taxa de descontinuação no primeiro ano e demais anos foi de 16% e 5%, respectivamente [Hendrix *et al.*, 2018].

Ao entrar no modelo os pacientes migram, conforme as taxas de descontinuação utilizadas anualmente (primeiro ano e demais anos), 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, conforme a taxa de descontinuação anual (demais anos) aplicada para cada biológico. A Figura 13 exemplifica os possíveis fluxos de tratamentos (Cadeias de Markov):

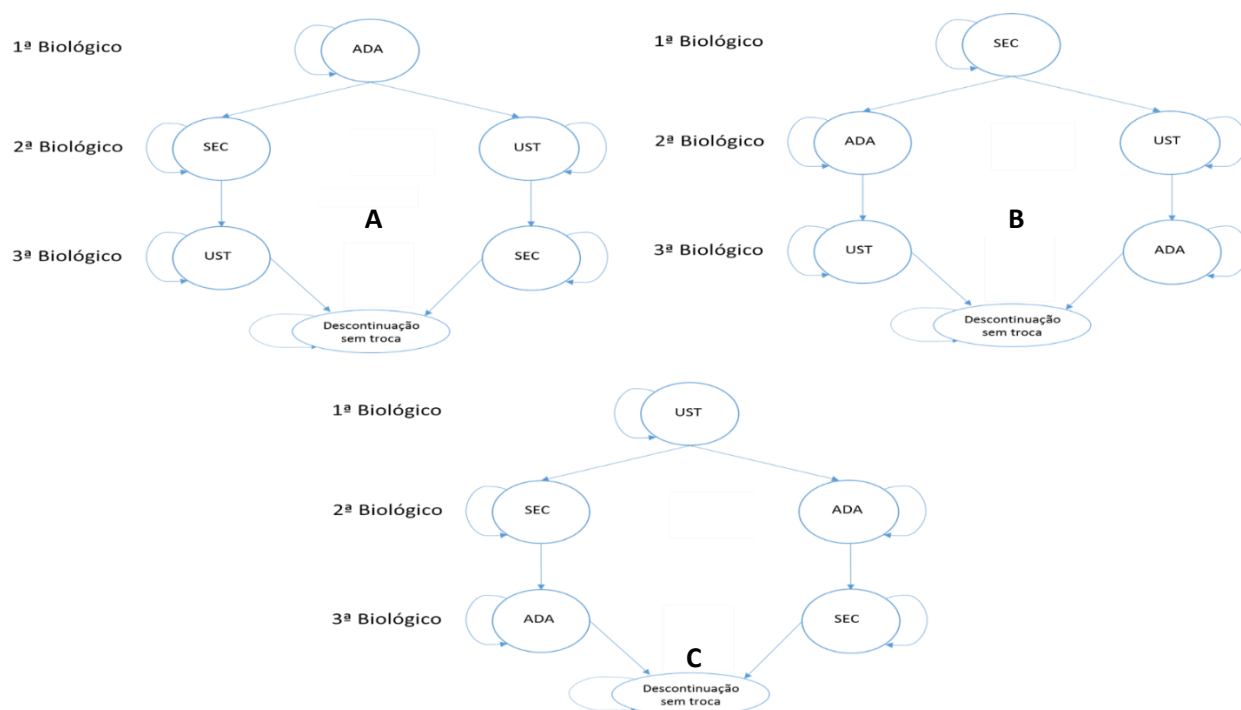


Figura 13. Fluxos de tratamentos do modelo (A) pacientes entrando no modelo em tratamento com adalimumabe (pacientes entrando no Ano base e pacientes *naïve* em ambos os cenários); (B) pacientes entrando no modelo em tratamento com secuquinumabe (pacientes entrando no Ano base e pacientes *naïve* no cenário proposto); (C) pacientes entrando no modelo em tratamento com ustequinumabe (pacientes entrando no Ano base); 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 base e estimado, para os Ano 1, 2, 3 e 4 e 5, 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 nas Tabelas 43 e 44 (cenário atual e cenário proposto).

Tabela 43. Estimativa do número total de pacientes do cenário atual (secuquimumabe após falha de adalimumabe).

Tratamento biológico	ANO BASE	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Adalimumabe:						
- Ano base - Indução	1.774	0	0	0	0	0
- Ano base - Manutenção	1.774	0	0	0	0	0
- Anos 1-5 <i>Naïve</i>	0	498	498	498	498	498
- ≤ 1 ano	0	284	253	226	202	182
- >1 ano	0	2.590	2.495	2.429	2.378	2.338
- Total	3.548	3.372	3.246	3.152	3.079	3.017
Secuquimumabe:						
- Ano base - Indução	1.064	0	0	0	0	0
- Ano base - Manutenção	1.064	0	0	0	0	0
- Anos 1-5 <i>Naïve</i>	0	0	0	0	0	0
- ≤ 1 ano	0	593	553	524	502	486
- >1 ano	0	1.788	2.065	2.322	2.565	2.797
- Total	2.129	2.381	2.618	2.846	3.067	3.283
Ustequimumabe:						
- Ano base - Indução	710	0	0	0	0	0
- Ano base - Manutenção	710	0	0	0	0	0
- Anos 1-5 <i>Naïve</i>	0	0	0	0	0	0
- ≤ 1 ano	0	649	609	578	554	535
- >1 ano	0	1.192	1.618	2.006	2.363	2.693
- Total	1.419	1.841	2.228	2.585	2.917	3.228
Total Geral	7.096	7.594	8.092	8.583	9.062	9.528

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 44. Estimativa do número total de pacientes do cenário proposto (secuquinumabe já na primeira etapa de tratamento).

Tratamento biológico	ANO BASE	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Adalimumabe:						
- Ano base - Indução	1.774	0	0	0	0	0
- Ano base - Manutenção	1.774	0	0	0	0	0
- Anos 1-5 <i>Naïve</i>	0	249	249	249	249	249
- ≤ 1 ano	0	284	273	263	256	250
- >1 ano	0	2.590	2.314	2.131	2.014	1.941
- Total	3.548	3.123	2.835	2.643	2.518	2.439
Secuquinumabe:						
- Ano base - Indução	1.064	0	0	0	0	0
- Ano base - Manutenção	1.064	0	0	0	0	0
- Anos 1-5 <i>Naïve</i>	0	249	249	249	249	249
- ≤ 1 ano	0	593	520	464	422	389
- >1 ano	0	1.788	2.274	2.675	3.010	3.294
- Total	2.129	2.630	3.043	3.388	3.680	3.931
Ustequinumabe:						
- Ano base - Indução	710	0	0	0	0	0
- Ano base - Manutenção	710	0	0	0	0	0
- Anos 1-5 <i>Naïve</i>	0	0	0	0	0	0
- ≤ 1 ano	0	649	596	558	532	514
- >1 ano	0	1.192	1.618	1.993	2.331	2.643
- Total	1.419	1.841	2.214	2.551	2.863	3.157
Total Geral	7.096	7.594	8.092	8.553	9.062	9.528

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.

A estimativa de pacientes encontrada no modelo apresentado aproxima-se do número encontrado na projeção realizada pela CONITEC (CONITEC, 2018 e CONITE, 2020). A semelhança dos números estimados pode ser observada, conforme Tabela 45.

Tabela 45. Comparação projeção de pacientes CONITEC vs. modelo Novartis

Tratamento biológico	ANO BASE	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Projeção CONITEC	7.096	7.744	8.152	8.559	9.087	-
Modelo Novartis	7.096	7.594	8.092	8.553	9.062	9.528

Em termos de *Market Share*, observa-se uma redução do *share* do adalimumabe ao longo dos 5 anos, justificada pela maior taxa de descontinuação deste medicamento, conforme observado na Tabela 46.

Tabela 46. *Market Share* dos tratamentos biológicos no cenário atual e proposto

Tratamento biológico	ANO BASE	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Cenário Atual						
Adalimumabe	50%	44%	40%	37%	34%	32%
Secuquinumabe	30%	31%	32%	33%	34%	34%
Ustequinumabe	20%	24%	28%	30%	32%	34%
Cenário Proposto						
Adalimumabe	50%	41%	35%	31%	28%	26%
Secuquinumabe	30%	35%	38%	39%	41%	41%
Ustequinumabe	20%	24%	27%	30%	32%	33%

8.2.6 Custo anual de medicamentos

O custo anual total dos medicamentos (Tabela 47) foi estimado multiplicando-se o número de unidades farmacêuticas anuais pelo custo por unidade de cada medicamento. No tratamento com os agentes biológicos, o número de doses utilizadas no ano de indução 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. Para o período de manutenção (anos seguintes), foram consideradas as doses anuais em unidades por mês e não por semanas, ou seja, dispensações por competência (mês), dado que esta é a forma de controle e monitoramento adotada na assistência farmacêutica para os medicamentos especializados. Quanto ao custo por unidade farmacêutica (caneta preenchida, frasco-ampola, seringa preenchida), foi considerado o preço de aquisição dos medicamentos sob a perspectiva do SUS.

Tabela 47. Custo anual total dos medicamentos.

Tratamento biológico	# unidades farmacêuticas			Custo anual	
	Ano 1	Ano 2	Custo unitário (R\$)	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)
Adalimumabe	28	24	477,34 ¹	13.365,52	11.456,16
Secuquinumabe – n° canetas preenchidas de 150 mg/ml	32	24	612,00 ²	19.584,00	14.688,00
Ustequinumabe – n° frascos-ampola de 45mg/0,5mL ou 90mg/1ml	6,5 [†]	4,9 [†]	3.963,63 ³	25.763,60	19.236,82

¹ Diário Oficial da União (DOU) referente à compra realizada pelo Ministério da Saúde de adalimumabe (DOU 21/12/2018)

² Secuquinumabe: preço ofertado pela Novartis neste dossiê

³ para estimativa do custo de ustequinumabe, considerou-se o custo unitário de R\$ 3.963,63 para a apresentação de solução injetável 45 mg/0,5 ml, conforme última compra realizada pelo MS obtido do Painel de Preços (publicada no DOU de 17/04/2020).

[†]Utilizou-se a seguinte ponderação para os cálculos das doses de ustequinumabe: 45 mg (70%) e 90 mg (30%).

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 1). Apesar do número de pacientes *naïve* estimado ser calculado por meio da projeção realizada pela própria CONITEC (CONITEC, 2018 e CONITEC, 2020), utilizou-se uma variação de +/- 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 única de 23%. Os parâmetros testados estão resumidos na Tabela 48.

Tabela 48. Parâmetros testados na análise de sensibilidade univariada

Parâmetro	Caso Base	Análise de sensibilidade	Fonte
Entrada de pacientes <i>naïve</i> (Anos 1-5)	498	Mínima: - 20% Máxima: + 20%	Premissa
Taxa de descontinuação	27% e 15% para ADA 16% e 5% para SEC e UST	23%*	Iskandar <i>et al.</i> , 2018 Warren <i>et al.</i> , 2015

*com base em duas publicações do registro britânico BADBIR, que reportaram uma taxa de sobrevivência dos tratamentos biológicos de 77% tanto para pacientes *naïve* quanto para pacientes em segunda etapa de tratamento, no primeiro ano de tratamento (Warren *et al.*, 2015; Iskandar *et al.*, 2018).

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\$ 1,5 milhão 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\$ 8,9 milhões em 5 anos – Tabela 49.

Tabela 49. Resultados do caso base.

CENÁRIO ATUAL (secuquinumabe apenas na 2ª etapa de terapia biológica)					
Tratamento	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
ADA	R\$ 40.118.269,42	R\$ 38.616.190,04	R\$ 37.491.924,11	R\$ 36.605.737,75	R\$ 35.866.256,88
SEC	R\$ 37.868.797,44	R\$ 41.164.195,16	R\$ 44.367.764,64	R\$ 47.507.805,53	R\$ 50.597.498,82
UST	R\$ 39.660.638,91	R\$ 46.829.535,33	R\$ 53.492.968,43	R\$ 59.725.914,67	R\$ 65.581.708,79
TOTAL	R\$117.647.705,77	R\$126.609.920,53	R\$135.352.657,18	R\$143.839.457,96	R\$152.045.464,49
CENÁRIO PROPOSTO (secuquinumabe já na 1ª etapa de terapia biológica)					
Tratamento	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
ADA	R\$ 36.791.925,63	R\$ 33.474.612,93	R\$ 31.261.682,19	R\$ 29.815.279,67	R\$ 28.896.757,57
SEC	R\$ 42.742.765,44	R\$ 48.450.777,32	R\$ 53.251.607,03	R\$ 57.341.302,21	R\$ 60.865.236,44
UST	R\$ 39.660.638,91	R\$ 46.476.880,02	R\$ 52.722.811,98	R\$ 58.557.387,46	R\$ 64.084.815,12
TOTAL	R\$119.195.329,98	R\$128.402.270,26	R\$137.236.101,21	R\$145.713.969,34	R\$153.846.809,13
DIFERENÇA CENÁRIO ATUAL VS. CENÁRIO PROPOSTO					
	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
Impacto (R\$)	1.547.624,21	1.792.349,74	1.883.444,03	1.874.511,38	1.801.344,64
Impacto (%)	1%	1%	1%	1%	1%

ADA: adalimumabe; SEC: secuquinumabe; UST: Ustequinumabe

8.3.1 Resultados da análise de sensibilidade

Os resultados dos cenários avaliados são resumidos na Tabela 50. Todos os cenários apontam para um incremento no orçamento do SUS, que varia de R\$ 7,1 milhões a R\$ 10,7 milhões, ao longo de 5 anos, respectivamente, no cenário em que se considera uma redução na quantidade de pacientes de 20% e no cenário em que se considera um aumento de 20% na quantidade de pacientes *naïve* entrando a cada ano no SUS.

Tabela 50. Resultados da análise de sensibilidade

DIFERENÇA CENÁRIO ATUAL VS. CENÁRIO PROPOSTO					
	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
Caso base	1.547.624,21	1.792.349,74	1.883.444,03	1.874.511,38	1.801.344,64
Entrada de pacientes naïve (Ano 1-5) (-20%)	1.238.099,37	1.433.879,79	1.506.755,22	1.499.609,10	1.441.075,71
Entrada de pacientes naïve (Ano 1-5) (+20%)	1.857.149,05	2.150.819,68	2.260.132,84	2.249.413,66	2.161.613,56
Taxa de descontinuação (23%)	1.547.624,21	1.988.977,04	2.216.661,16	2.289.235,34	2.253.392,08

A Figura 14 apresenta o diagrama em tornado dos resultados acumulados nos 5 anos de horizonte temporal.

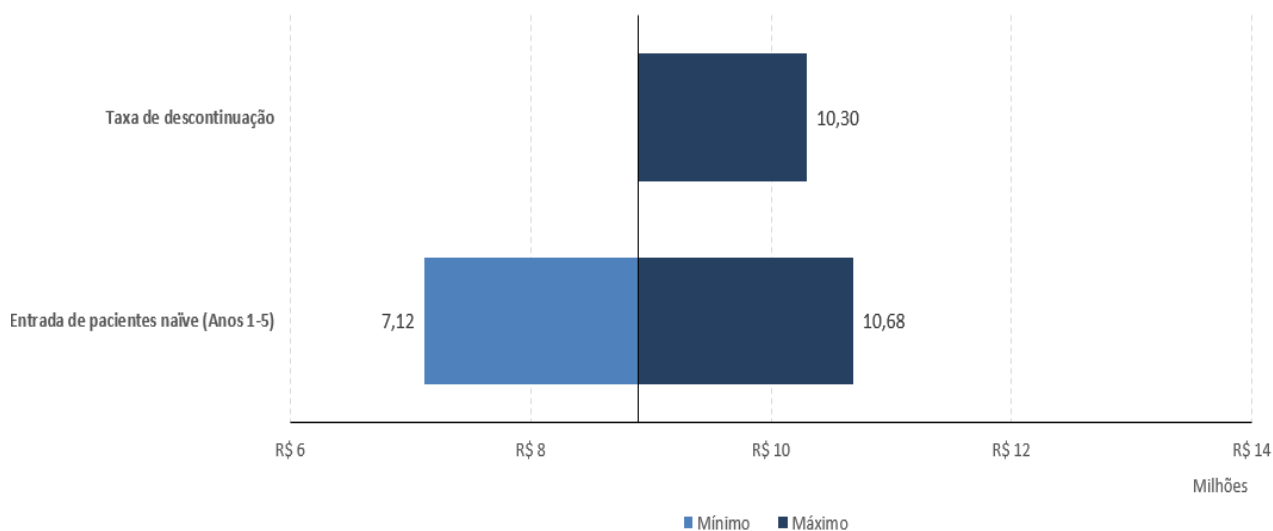


Figura 14. Diagrama em tornado referente à análise de sensibilidade univariada

8.4 Conclusões

A estimativa de impacto orçamentário mostrou que para o posicionamento do secuquimumabe na primeira etapa de terapia biológica seria necessário um investimento de aproximadamente R\$ 8,9 milhões ao longo de 5 anos. Os cenários avaliados na análise de sensibilidade, confirmaram os resultados de incremento no orçamento decorrente do posicionamento do secuquimumabe na primeira etapa de terapia biológica no SUS, variando de R\$ 7,1 milhões a R\$ 10,7 milhões de investimento ao longo de 5 anos.

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>
- Amatore, F., Villani, A. P., Tauber, M., Viguier, M., Guillot B. On behalf of the Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). (2019). French Guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J EADV*, 33,464-483. DOI: 10.1111/jdv.15340
- 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
- Arıcan, O., Aral, M., Sasmaz, S., Ciragil, P. (2005). Serum levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators of Inflammation*, 5:273–279. DOI: 10.1155/MI.2005.273
- 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. (2013). 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., Puig, L., Joshi, A., Skup, M., Willians D., Li J.,... Augustin M. (2020). Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis. A meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 156(3), 258–269. DOI: 10.1001/jamadermatol.2019.402.
- Bacchiega, B.C. (2019). Psoríase e doença cardiovascular: lesão além da pele. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 113(2):250-251. DOI: <https://doi.org/10.5935/abc.20190153>
- Baeta, I.G.R., Bittencourt, F. V., Gontijo, B., Goulart, E. M. A. (2014). Comorbidities and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *Anais brasileiros de dermatologia*, 89(5):735-744. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20142874
- 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
- Bagel J, Blauvelt A, Nia J, Hashim P, Patekar M, de Vera A, ... Lebwohl, M. (2020). Secukinumab maintains superiority over ustekinumab in clearing skin and improving quality of life patients with moderate to severe plaque psoriasis: 52-week results from a double-blind phase 3b trial (CLARITY). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. DOI: 10.1111/jdv.16558
- Bai F, Li G.G, Liu Q, Niu X, Li R, Ma H. (2019). Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network. *J Immunol Res*. DOI: 10.1155/2019/2546161
- 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

- 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
- 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
- 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, 2018). *Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave Relatório de recomendação n° 385*. Acessado em 13/03/2019 de: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Biologicos_Psoríase.pdf
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC, 2019). *Secuquinumabe para o tratamento da psoríase moderada a grave. Relatório de recomendação de outubro/2019*. Acessado em 15/05/2020. Disponível: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_Risanquizumabe_psoríase_CP_08_2020.pdf.
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC, 2020). *Risanquizumabe para o tratamento da psoríase moderada a grave. Relatório de recomendação de fevereiro/2020*. Acessado em 15/05/2020. Disponível: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_SECUQUINUMABE_PSORASE_SECRETARIO_2019_PORTARIA.pdf.
- Danese S., Fiorino G., Reinisch W. (Jul, 2011). Review article: Cusative factors and the clinical management of patients with Chron's disease who lose response to anti-TNF therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 34(1):1-10. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04679.x.
- 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
- De Oliveira, P.S.S., Cardoso, P.R.G., Lima, E.V.A., Pereira, M.C., Duarte, A.L.B.P., Pitta, I. R., ... Pitta, M.G.R. (2015). IL-17A, IL-22, IL-6, and IL-21 serum levels in plaque-type psoriasis in Brazilian patients. *Mediators of Inflammation*, 1-5. DOI: 10.1155/2015/819149
- 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

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

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

Ferrières, L., Konstantinou, M. P., Livideanu, C. B., Hegazy, S., Tauber, M., Amelot, F., Paul, C. (2019). Long-term continuation with secukinumab in psoriasis: association with patient profile and initial psoriasis clearance. *Clinical and Experimental Dermatology*, 44(7):e230-e234. DOI: 10.1111/ced.13999

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

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

Gelfand, J. M., Neimann, A. L., Shin, D. B., Wang, X., Margolis, D. J., Troxel, A. B. (2006). Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *Journal of the American Medical Association*, 296(14):1735-1741. DOI: 10.1001/jama.296.14.1735

Gisondi, 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

Gnaideck R., Kragballe K., Dam T.N. & Skov L. (2011). Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *British Journal of Dermatology*. DOI 10.1111/j.1365-2133.2011.10213.x.

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

Gottlieb, A.B., Dann, F. (2009). Comorbidities in patients with psoriasis. *The American Journal of Medicine*, 122(12):1150.e1-9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.06.021

Griffiths, C. E., M., Blauvelt, A., Leonardi, C., Tsai, T. F., You, R., Sa, J., ... Reich, K. (2016). 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

Griffiths, C. & Barker, J. (2007). Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*, 370(9583), 263-71. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3

Hendrix, N., Ollendorf, D.A., Chapman, R.H, Loos, A., Liu, S., Kumar, V., ... Veenstra, D.L. (2018). Cost-effectiveness of Targeted Pharmacotherapy for Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(12):1210-17. DOI: 10.18553/jmcp.2018.24.12.1210.

- Horreau, C., Pouplard, C., Brenaut, E., Barnetche, 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. (2018). 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*. 138(4):775-784. DOI: 10.1016/j.jid.2017.09.044
- Iversen L., Eidsmo L., Austad J., Rie M., Osmancevic A., Skov L., ... Frueh J. (2018). Secukinumab treatment in new-onset psoriasis: aiming to understand the potential for disease modification – rationale and design of the randomized, multicenter STEP in study. *JEAV*. 32:1930-1939. DOI: 10.1111/jdv.14979
- 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
- Kerdel, F., Don F. (2018). The importance of early treatment in psoriasis and management of disease progression. *Journal of Drugs in Dermatology*, 17(7):737-742
- Kolbinger, F., Loesche, C., Valentin, M.A., Jiang, X., Cheng, Y. Jarvis, P, ... Patel, D. D. (2017). β -Defensin 2 is a responsive biomarker of IL-17A-driven skin pathology in patients with psoriasis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(3):923–932. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.038
- Korman, N.J. (2020). Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *The British Journal of Dermatology*, 182(4):840–848. DOI: 10.1111/bjd.18245
- 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., Nyrady, 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
- Libby, P., Hansson, G. K. (2019). *The Journal of the American College of Cardiology*, 74(12):1594-1607. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.061
- 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
- Ludwig, R. J., Herzog, C., Rostock, A., Ochsendorf, F. R., Zollner, T. M., Thaci, D., ... Boehncke, W-H. (2007). Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *The British Journal of Dermatology*, 156(2):271-276. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07562.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

- Manalo, I.F., Gilbert, K.E., Wu, J.J. (2015). Time to raise de bar to psoriasis area severity index 90 and 100. *Journal of Drugs in Dermatology*, 1086-88
- 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
- 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
- NCT01961609. Secukinumab in TNF-IR psoriasis patients (SIGNATURE) [Internet]. Available from: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01961609
- 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
- Nast, A., Amelunxen, L., Augustin, M., Boehncke, W, Dressler C., Gaskin M, Harle P. S3 Guideline for the Treatment of psoriasis vulgaris, update – Short version part 1 - Systematic Treatment. (2018). *Journal of the German Society of Dermatology*. 16(5):645-669. DOI: 10.1111/ddg.13516
- 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/NEJMra0804595
- Noe, M. H., Shin, D. B., Wan, N. T., Gelfand, J. M. (2018). Objective Measures of Psoriasis Severity Predict Mortality: A Prospective Population-Based Cohort Study. *The Journal of Investigative Dermatology*, 138(1):228-230. DOI: 10.1016/j.jid.2017.07.841
- 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 em 08 junho, 2020 de: paineleprecos.planejamento.gov.br

Papp K.A, Langley R.G, Sigurgeirsson B, Abe M, Baker DR, Konno P, et al. (2013). Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. *Br J Dermatol* ;168(2):412–21. DOI: 10.1111/bjd.12110

Papp, K., Gooderham, M., Lynde, C., Langley, R., Alam, M., Beecker, J., ... Rihakova, L. (2019). Secukinumab treated patients in the PURE registry (Patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis in Latin America and Canada (LACan): 18 month follow up data. Present as eposter P1763 at the 28th European Academy of Dermatology and Venereology Congress

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) de Psoríase (2019). *Portaria Conjunta nº 10, de 6 de setembro de 2019*. Acessado em 08 de maio, 2020 de: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes/Portaria_SAES_SCTIE_10_2019.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

Ranza, R., Carneiro, S., Qureshi A.A., Martins, G., Rodrigues, J.J., Romiti R., Barros, T.B.M., ... Schainberg, C.G. (2015). Prevalence of Psoriatic Arthritis in a Large Cohort of Brazilian Patients with Psoriasis. *J Rheumatol*. 42;829-834. DOI: 10.3899/jrheum.140474

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, Papp K.A, Matheson R.T, Tu JH, Bissonnette R, Bourcier M, et al. (2015). Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Exp Dermatol*.24(7):529–35. DOI: 10.1111/exd.12710

Reich K, Sullivan J, Arenberger P, Mrowietz U, Jazayeri S, Augustin M, et al. (2016). Secukinumab Shows Significant Efficacy in Nail Psoriasis: Week 32 Results from The Transfigure Study. *Ann Rheum Dis*;75(2):603–4. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.5018

Reich K, Sieder C, Bachhuber T, Melzer N, Sticherling M. (2017). PASI ≤ 2 corresponds to PASI 90, irrespective of baseline severity: A post-hoc analysis of the PRIME-study. *J Invest Dermatol*;137(10):S194. DOI: 10.1016/j.jid.2017.07.105.

Reid C. & Griffiths C.E.M. (2020). Psoriasis and treatment: Past, Present and Future Aspects. *Acta Dermato Venereol*. 100: adv00032. DOI: 10.2340/00015555-3386

- Rich P, Sigurgeirsson B, Thaci D, Ortonne JP, Paul C, Schopf R.E, et al. (2013). Secukinumab induction and maintenance therapy in moderate-to-severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II regimen-finding study. *Br J Dermatol*. 168(2):402–11
- Ridker, P. M., Everett, B. M., Thuren, T., MacFadyen, J. G., Chang, W. H., Ballantyne, C., ... CANTOS Trial Group. (2017). Antiinflammatory Therapy With Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *The New England Journal of Medicine*, 377(12):1119-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
- 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
- Sawyer, L.M., Cornic, L., Levin, L.Å., Gibbons, C., Møller, A.H., Jemec, G.B. (2019a) 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
- Sawyer L.M, Malottki K, Sabry-Grant C, Yasmeen N, Wright E, Sohrt A, et al. (2019b). Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. Cheungpasitporn W, editor. *PLoS One*;14(8):e0220868
- Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. (2020). Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*;1:1465–858. DOI: 10.1002/14651858.CD011535.pub3
- 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 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
- 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.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, 2015). Acessado em 05 maio, 2020 de: <http://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html>
- 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
- 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
- Späh, F. (2008). Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *The British Journal of Dermatology*, 159(Suppl 2):10-17. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08780.x
- Sticherling M, Mrowietz U, Augustin M, Thaçi D, Melzer N, Hentschke C, et al. (2017). Secukinumab is superior to fumaric acid esters in treating patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are naive to systemic treatments: results from the randomized controlled PRIME trial. *Br J Dermatol*;177(4):1024–32. DOI: 10.1111/bjd.15707
- Suárez-Fariñas, M., Li, K., Fuentes-Duculan, J., Hayden, K., Brodmerkel, C., Krueger, J. G. (2012). Expanding the psoriasis disease profile: interrogation of the skin and serum of patients with moderate-to-severe psoriasis. *The Journal of Investigative Dermatology*, 132(11):2552–2564. DOI: 10.1038/jid.2012.184

Thaçi, D., Puig, L., Reich, K., Tsai, T. F., Tying, S., Kingo, K., ... Blauvelt, A. (2019). Secukinumab demonstrates sustained efficacy in clearing skin and improving patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe psoriasis through 2 years of treatment: results from the CLEAR study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 81(6), 1405-1409. DOI: doi.org/10.1016/j.jaad.2019.04.045

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>

The Institute for Clinical and Economic Review (ICER). (2018). Targeted Immunomodulators for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Effectiveness and Value. Final Evidence Report: Plaque Psoriasis Condition Update. 308.

Tying, 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). Secukinumab's pooled and long-term safety: analysis of 19 psoriasis clinical trials up to 5 years of treatment. Poster presented at 13th 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 RB, Smith CH, Yiu ZZN, Ashcroft DM, Barker JNWN, Burden AD, et al. (2015). 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*. 135(11):2632-40. DOI: 10.1038/jid.2015.208

Warren R.B, Halliday A, Graham C.N, Gilloteau I, Miles L, McBride D. (2018). Secukinumab significantly reduces psoriasis-related work impairment and indirect costs compared with ustekinumab and etanercept in the United Kingdom. *J Eur Acad Dermatology Venereol*;32(12):2178-84, DOI: 10.1111/jdv.15094

Warren R.B, See K, Burge R, Zhang Y, Brnabic A, Gallo G, et al. (2020). Rapid Response of Biologic Treatments of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Comprehensive Investigation Using Bayesian and Frequentist Network Meta-analyses. *Dermatol Ther (Heidelb)*. *Springer Healthcare*; 10(1):73-86. DOI: 10.1007/s13555-019-00337-y

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.

Yanai H., Hanauer SB. (2011). Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol*, 106(4):685-98. doi: 10.1038/ajg.2011.103. Epub 2011 Mar 22. DOI: 10.1038/ajg.2011.103

Yasmeen N, Sawyer L.M, Malottki K, Levin LÅ, Didriksen Apol E, Jemec GB. (2020). Targeted therapies for patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response at 1 year. *J Dermatolog Treat*. Taylor & Francis:1–15. DOI: <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1743811>

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.

Zhao, T. X., Mallat, Z. (2019). Targeting the immune system in atherosclerosis: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(13):1691-1706. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.083

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 PEN DRIVE, CONTENDO:

- **DOCUMENTO PRINCIPAL E ANEXOS;**
- **MODELOS ECONÔMICOS EM EXCEL/MS;**
- **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS CITADAS.**